COMPUESTOS Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES ASOCIADAS CON LA ACTIVIDAD DE NLRP

CAMPO TÉCNICO

Esta divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto que modula (por ejemplo, antagoniza) NLRP3, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocristal y/o combinación de fármacos del compuesto) que son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de una afección, enfermedad o un trastorno en donde una disminución o un aumento de la actividad de NLRP3 (p. ej., un aumento, p. ej., una afección, enfermedad o un trastorno asociado con la señalización de NLRP3) contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o la progresión de la afección, enfermedad o del trastorno en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Esta divulgación también presenta composiciones así como otros métodos para su uso y preparación.

La presente divulgación también se refiere, en parte, a métodos y composiciones para tratar la resistencia anti–TNFα en un sujeto, con un antagonista de NLRP3. La presente divulgación también se refiere, en parte, a métodos, combinaciones y composiciones para tratar enfermedades relacionadas con TFNα y la resistencia anti–TNFα en un sujeto, que incluyen la administración de un antagonista de NLRP3, un antagonista de NLRP3 y un agente anti–TNFα, o una composición que abarca un antagonista de NLRP3 y un agente anti–TNFα.

ANTECEDENTES

El inflamasoma NLRP3 es un componente del proceso inflamatorio, y su activación aberrante es patógena en trastornos hereditarios, tales como los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS, conforme a sus siglas en inglés). El síndrome de CAPS Muckle–Wells (MWS) hereditario, el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID, conforme a sus siglas en inglés) son ejemplos de indicaciones que se han informado que están asociadas con mutaciones de ganancia de función en NLRP3.

NLRP3 puede formar un complejo, y se ha implicado en la patogénesis de una serie de enfermedades complejas, que incluyen, sin limitación, trastornos metabólicos tales como diabetes tipo 2, ateroesclerosis, obesidad y gota, así como enfermedades del sistema nervioso central, tales como la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, y enfermedad de Parkinson, enfermedad pulmonar, tal como asma y EPOC, y

fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad hepática, tal como síndrome NASH, hepatitis viral y cirrosis, enfermedad pancreática, tal como pancreatitis aguda y crónica, enfermedad renal, tal como lesión renal aguda y crónica, enfermedad intestinal tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedad de la piel tal como psoriasis, enfermedad musculoesquelética tal como esclerodermia, trastornos de los vasos tales como arteritis de células gigantes, trastornos de los huesos, tales como artrosis, osteoporosis y trastornos de osteopetrosis, enfermedad ocular tal como glaucoma y degeneración macular, enfermedad causada por infección viral tal como HIV y SIDA, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, cáncer y envejecimiento.

En vista de lo anterior, sería deseable proporcionar compuestos que modulan (por ejemplo, antagonizan) NLRP3.

Varios pacientes que tienen enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias se tratan con agentes anti–TNFα. Una subpoblación de estos pacientes desarrolla resistencia al tratamiento con agentes anti–TNFα. Es deseable desarrollar métodos para reducir la resistencia de un paciente a los agentes anti–TNFα. En vista de esto, también sería deseable proporcionar terapias alternativas para tratar enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias (por ejemplo, inhibidores del inflamasoma de NLRP3) para evitar o minimizar el uso de agentes anti–TNFα.

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, conforme a sus siglas en inglés), que abarca la colitis ulcerosa (UC, conforme a sus siglas en inglés) y la enfermedad de Crohn (CD, conforme a sus siglas en inglés), son enfermedades crónicas caracterizadas por la disfunción de la barrera y la inflamación descontrolada, y por reacciones inmunitarias de las mucosas en el intestino. Se han implicado varias vías inflamatorias en la progresión de la IBD, y la terapia antiinflamatoria, tal como el bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF–α) ha demostrado eficacia en la clínica (Rutgeerts P et al N Engl J Med 2005; 353 : 2462–76). Sin embargo, las terapias anti–TNFa no muestran una eficacia completa; no obstante, se ha demostrado que otras citoquinas, tales como IL–1β , IL–6, IL–12, IL–18, IL–21 e IL–23 impulsan la patología de la enfermedad inflamatoria en IBD (Neurath MF Nat Rev Immunol 2014; 14; 329–42). IL–1β e IL–18 son producidas por el inflamasoma NLRP3 en respuesta a señales de peligro patógenas, y se ha demostrado que desempeñan un rol en la IBD. La terapia anti–IL–1β es eficaz en pacientes con IBD provocada por mutaciones genéticas en

CARD8 o IL–10R (Mao L et al, J Clin Invest 2018; 238: 1793–1806, Shouval DS et al, Gastroenterology 2016; 151: 1100–1104); los polimorfismos genéticos de IL–18 se han relacionado con la UC (Kanai T et al, Curr Drug Targets 2013; 14: 1392–9), y se ha demostrado que los inhibidores del inflamasoma NLRP3 son eficaces en modelos murinos de IBD (Perera AP et al, Sci Rep 2018; 8: 8618). Las células inmunitarias intestinales residentes aisladas de la lámina propia de pacientes de IBD pueden producir IL–1β, ya sea espontáneamente o cuando son estimuladas por LPS (lipopolisacárido), y esta producción de IL–1β puede bloquearse mediante la adición *ex vivo* de un antagonista de NLRP3. Sobre la base de sólida evidencia clínica y preclínica que muestra que la IL–1β e IL–18 impulsadas por el inflamasoma desempeñan un rol en la patología de la IBD, está claro que los inhibidores del inflamasoma NLRP3 podrían ser una opción de tratamiento eficaz para la UC, la enfermedad de Crohn, o subconjuntos de pacientes de IBD. Estos subconjuntos de pacientes podrían definirse por sus niveles periféricos o intestinales de citoquinas relacionadas con el inflamasoma, incluidas IL–1β, IL–6 e IL–18, por factores genéticos que predisponen a los pacientes de IBD a tener activación del inflamasoma NLRP3, tal como mutaciones en genes que incluyen ATG16L1, CARD8, IL–10R o PTPN2 (Saitoh T et al, Nature 2008; 456: 264, Spalinger MR, Cell Rep 2018; 22: 1835), o por otra justificación clínica como la falta de respuesta a la terapia con TNF.

Aunque la terapia anti–TNF es una opción de tratamiento eficaz para la enfermedad de Crohn, el 40 % de los pacientes no responde. Un tercio de los pacientes de CD que no responden no responden a la terapia anti–TNF al inicio del tratamiento, mientras que otro tercio pierde respuesta al tratamiento con el tiempo (falta de respuesta secundaria). La falta de respuesta secundaria puede deberse a la generación de anticuerpos antifármacos, o a un cambio en el compartimento inmunitario que desensibiliza al paciente al anti–TNF (Ben–Horin S et al, Autoimmun Rev 2014; 13: 24–30, Steenholdt C et al Gut 2014; 63: 919–27). El anti–TNF reduce la inflamación en IBD, al causar apoptosis de células T patógenas en el intestino, y por lo tanto, eliminar así la respuesta inflamatoria mediada por células T (Van den Brande et al Gut 2007: 56: 509–17). Hay una mayor expresión de NLRP3 y una mayor producción de IL–1 β en el intestino de pacientes de CD que no responden al TNF (Leal RF et al Gut 2015; 64: 233–42) en comparación con los pacientes que responden al TNF, lo que sugiere la activación de la vía del inflamasoma NLRP3 . Además, hay una mayor expresión

del receptor 2 de TNF (TNF–R2), que permite la proliferación de células T mediada por TNF (Schmitt H et al Gut 2018; 0: 1–15). La señalización de IL–1 β en el intestino promueve la diferenciación de las células T hacia las células Th1/17, que pueden escapar de la apoptosis mediada por anti–TNF– α. Por lo tanto, es probable que la activación del inflamasoma NLRP3 pueda causar falta de respuesta en pacientes de CD a la terapia anti–TNF– α, al sensibilizar las células T patógenas en el intestino a la apoptosis mediada por anti–TNF– α. Los datos experimentales de células inmunitarias aisladas del intestino de pacientes de Crohn resistentes al TNF muestran que estas células liberan IL–1 β de forma espontánea, lo que puede inhibirse mediante la adición de un antagonista de NLRP3. Se esperaría que los antagonistas del inflamasoma NLRP3, en parte al bloquear la secreción de IL–1 β, inhiban el mecanismo que conduce a la falta de respuesta anti–TNF, lo que vuelve a sensibilizar al paciente a la terapia anti–TNF. En pacientes de IBD que no han recibido terapia anti–TNF, se esperaría que el tratamiento con un antagonista de NLRP3 prevenga la falta de respuesta primaria y secundaria al bloquear el mecanismo que conduce a la falta de respuesta.

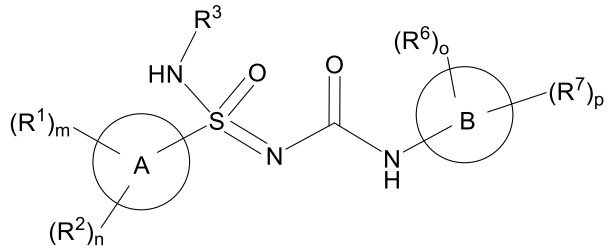
Los antagonistas de NLRP3 que son eficaces localmente en el intestino pueden ser fármacos eficaces para tratar la IBD; en particular en el tratamiento de la CD resistente al TNF sola o en combinación con terapia anti–TNF. Se ha demostrado que la inhibición sistémica de IL–1 β y TNF– α aumenta el riesgo de infecciones oportunistas (Genovese MC et al, Arthritis Rheum 2004; 50: 1412); por lo tanto, solo bloquear el inflamasoma NLRP3 en el sitio de la inflamación reduciría el riesgo de infección inherente a la neutralización tanto de IL–1 β como de TNF– α. Los antagonistas de NLRP3 que son potentes en los ensayos de secreción de citoquinas inducidos por el inflamasoma de NLRP3 en las células, pero tienen baja permeabilidad in vitro en un ensayo de permeabilidad como el ensayo MDCK, tienen poca biodisponibilidad sistémica en un experimento farmacocinético de rata o ratón, pero altos niveles de compuesto en el colon y/o el intestino delgado podrían ser una opción terapéutica útil para propósitos restringidos al intestino.

La presente invención también proporciona terapias alternativas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, incluida la IBD, que resuelven los problemas anteriores asociados con los agentes anti–TNF α.

BREVE DESCRIPCIÓN

Esta divulgación presenta entidades químicas (por ejemplo, un compuesto que modula (por ejemplo, antagoniza) NLRP3, o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o hidrato y/o cocristal y/o combinación de fármacos del compuesto) que son útiles, por ejemplo, para tratar una afección, enfermedad o un trastorno en donde una disminución o un aumento de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, un aumento, por ejemplo, una afección, enfermedad o un trastorno asociado con la señalización de NLRP3).

En algunas formas de realización, aquí se proporciona un compuesto de Fórmula AA



Fórmula AA

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde las variables en la Fórmula AA pueden ser como se definen en cualquier parte de esta solicitud.

Esta divulgación también presenta composiciones, así como otros métodos para su uso y preparación.

La presente invención también se refiere al descubrimiento del solicitante de que la inhibición de los inflamasomas NLRP3 puede aumentar la sensibilidad de un sujeto a un agente anti–TNFα o puede superar la resistencia a un agente anti–TNFα en un sujeto, o de hecho, proporcionar una terapia alternativa a los agentes anti–TNFα.

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen: (a) identificar un sujeto que tiene una célula que tiene un nivel elevado de actividad y/o expresión del inflamasoma NLRP3 en comparación con un nivel de referencia; y (b) administrar al sujeto identificado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal, un solvato o cocristal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, que incluyen IBD, tal como UC y CD, en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de

un compuesto de Fórmula I o una sal, un solvato o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el antagonista de NLRP3 es un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que lo necesita, que incluyen: (a) identificar un sujeto que tiene resistencia a un agente anti–TNFα; y (b) administrar un tratamiento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o cocristal del mismo farmacéuticamente aceptable al sujeto identificado.

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que lo necesita, que incluyen: administrar un tratamiento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para la Fórmula I o una sal, solvato o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto identificado por tener resistencia a un agente anti–TNFα.

En el presente documento se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que lo necesita, que incluyen: (a) identificar un sujeto que tiene resistencia a un agente anti–TNFα; y (b) seleccionar para el sujeto identificado un tratamiento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato o cocristal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se proporcionan métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto que lo necesita, que incluyen seleccionar un tratamiento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para la Fórmula I o una sal, solvato o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo para un sujeto identificado por tener resistencia a un agente anti–TNFα.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descriptos en el presente documento, el tratamiento incluye además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anti–TNFα, además del antagonista de NLRP3.

Un "antagonista" de NLRP3 incluye compuestos que inhiben la capacidad de NLRP3 para inducir la producción de IL–1β y/o IL–18 uniéndose directamente a NLRP3, o inactivando, desestabilizando, alterando la distribución de NLRP3 o de otro modo.

En un aspecto, se presentan composiciones farmacéuticas que incluyen una entidad química descripta en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descripto genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que lo contienen) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se presentan métodos para modular (p. ej., agonizar, agonizar parcialmente, antagonizar) la actividad de NLRP3, que incluyen poner en contacto NLRP3 con una entidad química descripta en este documento (p. ej., un compuesto descripto genérica o específicamente en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que lo contienen). Los métodos incluyen métodos *in vitro*, por ejemplo, poner en contacto una muestra que incluye una o más células que comprenden NLRP3, así como métodos *in vivo*.

En un aspecto adicional, se presentan métodos de tratamiento de una enfermedad en la que la señalización de NLRP3 contribuye a la patología y/o a los síntomas y/o a la progresión de la enfermedad, que incluyen administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una entidad química descripta en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descripto genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que lo contengan).

En un aspecto adicional, se presentan métodos de tratamiento que incluyen la administración a un sujeto de una entidad química descripta en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descripto genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que lo contienen), en donde se administra la entidad química en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad en la que la señalización de NLRP3 contribuye a la patología y/o los síntomas y/o la progresión de la enfermedad, de modo de tratar así la enfermedad.

Las formas de realización pueden incluir una o más de las siguientes características.

La entidad química se puede administrar en combinación con una o más terapias adicionales con uno o más agentes adecuados para el tratamiento de la afección, enfermedad o el trastorno.

Los ejemplos de las indicaciones que pueden ser tratadas por los compuestos descriptos en este documento incluyen, sin limitación, trastornos metabólicos tales como diabetes tipo 2, ateroesclerosis, obesidad y gota, así como enfermedades del sistema nervioso central, tal como la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson, enfermedad pulmonar, tal como asma y EPOC y fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad hepática, tal como síndrome NASH, hepatitis viral y cirrosis, enfermedad pancreática, tal como pancreatitis aguda y crónica, enfermedad renal, tal como lesión renal aguda y crónica, enfermedad intestinal tal como enfermedad de Crohn y colitis

ulcerosa, enfermedad de la piel tal como psoriasis, enfermedad musculoesquelética tal como esclerodermia, trastornos de los vasos tales como arteritis de células gigantes, trastornos de los huesos tales como artrosis, osteoporosis y trastornos de osteopetrosis, enfermedad ocular, tal como glaucoma y degeneración macular, enfermedades causadas por infecciones virales tales como el HIV y SIDA, enfermedad autoinmunitaria tal como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmunitaria; enfermedad de Addison, anemia perniciosa, cáncer y envejecimiento.

Los métodos pueden incluir además la identificación del sujeto.

Otras formas de realización incluyen las descriptas en la Descripción Detallada y/o en las reivindicaciones.

Definiciones adicionales.

A fin de facilitar la comprensión de la divulgación establecida en este documento, a continuación se definen varios términos adicionales. Generalmente, la nomenclatura usada en este documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descriptos en este documento son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento generalmente tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Cada una de las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones que se mencionan a lo largo de la memoria descriptiva y los apéndices adjuntos se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Como se usa en este documento, el término "NLRP3" tiene la intención de incluir, sin limitación, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, hebras de polinucleótidos sentido y antisentido, secuencias complementarias, péptidos, polipéptidos, proteínas, moléculas NLRP3 homólogas y/u ortólogas, isoformas, precursores, mutantes, variantes, derivados, variantes de corte y empalme, alelos, diferentes especies y fragmentos activos de los mismos.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o un ingrediente, como se usa en este documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado.

"API" se refiere a un ingrediente farmacéutico activo.

Los términos "cantidad eficaz/efectiva" o "cantidad terapéuticamente eficaz/efectiva", como se utilizan en este documento, se refieren a una cantidad suficiente de una entidad química (por

ejemplo, un compuesto que exhibe actividad como modulador de NLRP3, o una sal y/o hidrato y/o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se administra, que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado incluye la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o las causas de una enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento que se requiere para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina utilizando cualquier técnica adecuada, tal como un estudio de aumento de dosis.

El término "excipiente" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, un diluyente, portador, solvente o material encapsulante, líquido o sólido. En una forma de realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para el uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed.; Lippincott Williams y Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ta ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3er ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" puede referirse a sales de adición farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. En ciertos casos, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto descripto en este documento con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p–toluensulfónico, ácido salicílico y el me gusta. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también puede referirse a sales de adición farmacéuticamente aceptables preparadas haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo ácido con una base para formar una sal

tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N–metil–D–glucamina, tris (hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares, o por otros métodos previamente determinados. La sal farmacológicamente aceptable no está específicamente limitada en la medida en que pueda usarse en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descriptos en este documento forman con una base incluyen las siguientes: sus sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sus sales con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sus sales con aminoácidos básicos tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición de ácido, que se ejemplifican específicamente mediante sales de adición de ácido con los siguientes: ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico: ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico; aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descripto en el presente documento con otros componentes químicos (denominados colectivamente en el presente documento como "excipientes"), tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto que incluyen, sin limitación: administración rectal, oral, intravenosa, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, sin limitación, un primate (por ejemplo, humano), mono, vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento con referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

Los términos "tratar" y "tratamiento", en el contexto del tratamiento de una enfermedad o de un trastorno, pretenden incluir el alivio o la supresión de un trastorno, de una enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, la enfermedad o afección; o la ralentización de la progresión, propagación o el empeoramiento de una enfermedad, trastorno o afección o de uno o más de sus síntomas.

El término "prevenir" o "prevención" en relación con una enfermedad o un trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de un sujeto que está en riesgo de desarrollar una afección (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno específico o su síntoma clínico) que resulta en una disminución en la probabilidad de que el sujeto desarrolle la afección.

Los términos "hidrógeno" y "H" se usan indistintamente en el presente documento.

El término "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{1-10} indica que el grupo puede tener de 1 a 10 (inclusive) átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, *iso*–propilo, *ter*–butilo, *n*–hexilo.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halo seleccionado independientemente.

El término "alcoxi" se refiere a un radical –O–alquilo (por ejemplo, $–OCH_3$).

El término "anillo carbocíclico" como se usa en este documento incluye un grupo hidrocarburo cíclico aromático o no aromático que tiene de 3 a 10 carbonos a menos que se indique lo contrario, tal como de 3 a 8 carbonos, tal como de 3 a 7 carbonos, que puede estar opcionalmente sustituido. Los anillos carbocíclicos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, y cuando son bicíclicos, pueden ser bicíclicos fusionados, bicíclicos puenteados o espirocíclicos. Los ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen anillos carbocíclicos de cinco, seis y siete miembros.

El término "anillo heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo aromático o no aromático monocíclico de 5–8 miembros, bicíclico de 8–12 miembros o tricíclico de 11–14 miembros que tiene 1–3 heteroátomos si es monocíclico, 1–6 heteroátomos si es bicíclico, o 1– 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos se seleccionan de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1–3, 1–6 o 1–9 heteroátomos de N, O o S, si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Cuando los anillos heterocíclicos son bicíclicos o tricíclicos, cualesquiera dos anillos conectados de biciclo o triciclo pueden ser bicíclicos fusionados, bicíclicos puenteados o espirocíclicos. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen anillos heterocíclicos de cinco, seis y siete miembros.

El término "cicloalquilo" como se usa en este documento incluye un radical hidrocarburo cíclico, bicílico, fusionado o espiro no aromático que tiene de 3 a 10 carbonos, tal como de 3 a 8

carbonos, como de 3 a 7 carbonos, en donde el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilos incluyen anillos de cinco, seis y siete miembros. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un radical de sistema de anillo no aromático monocíclico de 5–8 miembros, bicíclico de 8–12 miembros o tricíclico de 11–14 miembros, fusionado o espiro, que tiene 1–3 heteroátomos si es monocíclico, 1–6 heteroátomos si es bicíclico, o 1–9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos se seleccionan de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1–3, 1–6 o 1–9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen anillos heterocíclicos de cinco, seis y siete miembros. Los ejemplos incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y similares.

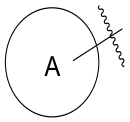
El término "arilo" significa un radical de anillo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" pretende significar un sistema de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de anillo aromático que puede ser un solo anillo, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados, en donde por lo menos un átomo de anillo aromático es un heteroátomo seleccionado de, sin limitación, el grupo que consiste en O, S y N. Los ejemplos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Los ejemplos también incluyen carbazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1H–bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, isobenzofurano y similares.

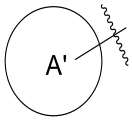
El término "hidroxi" se refiere a un grupo OH.

El término "amino" se refiere a un grupo NH_2.

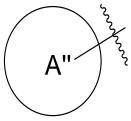
El término "oxo" se refiere a O. A modo de ejemplo, la sustitución de un grupo CH_2 con oxo proporciona un grupo C = O.

Como se usa en este documento, los términos “el anillo A” o “A” se usan de manera indistinta para denotar 

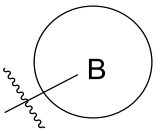
en la Fórmula AA, en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A al resto S(O)(NHR^3)=N de Fórmula AA.

Como se usa en la presente memoria, los términos “el anillo A’” o “A’” se usan indistintamente para denotar 

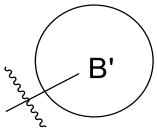
en la Fórmula AA–1, en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A’ al resto S(O)(NHR^3)=N de la Fórmula AA–1.

Como se usa en la presente memoria, los términos “el anillo A’” o “A’” se usan indistintamente para denotar 

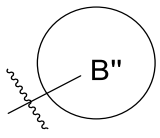
en la Fórmula AA–2, Fórmula AA–3, y Fórmula AA–4, en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A’’ al resto S(O)(NHR^3)=N de la Fórmula AA–2, Fórmula AA–3, o Fórmula AA–4.

Como se usa en la presente memoria, los términos “el anillo B” o “B” se usan indistintamente para denotar 

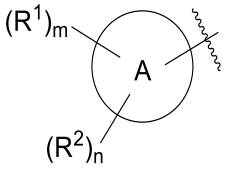
en la Fórmula AA en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA.

Como se usa en la presente memoria, los términos “el anillo B’” o “B’” se usan indistintamente para denotar 

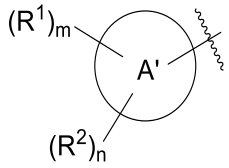
en la Fórmula AA–4 en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B’ al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–4.

Como se usa en la presente memoria, los términos “el anillo B’’” o “B’’” se usan indistintamente para denotar 

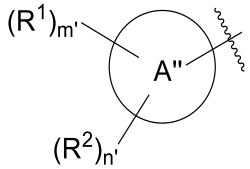
en la Fórmula AA–5 en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B’’ al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–5.

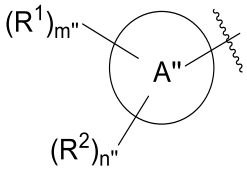
Como se usa en la presente memoria, el término “el anillo A opcionalmente sustituido” se usa para denotar 

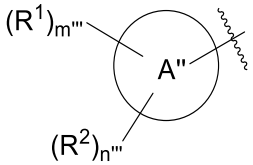
en la Fórmula AA, en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A al resto S(O)(NHR^3)=N de la Fórmula AA.

Como se usa en la presente memoria, el término “el anillo A' opcionalmente sustituido” se usa para denotar 

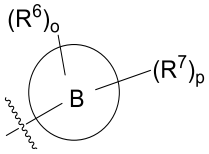
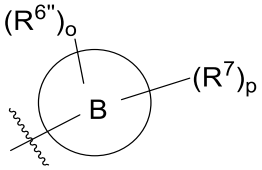
en la Fórmula AA–1, en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A’ al resto S(O)(NHR^3)=N de la Fórmula AA–1.

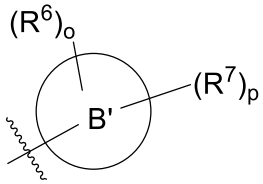
Como se usa en la presente memoria, el término “el anillo A'' opcionalmente sustituido” se usa para denotar 

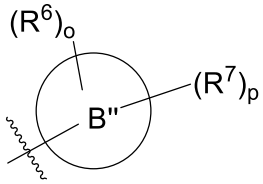
en la Fórmula AA–2, 

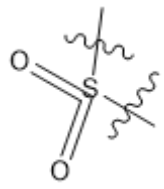
en la Fórmula AA–3, y 

en la Fórmula AA–4, en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A’’ al resto S(O)(NHR^3)=N de la Fórmula AA–2, Fórmula AA–3, o Fórmula AA–4.

Como se usa en la presente memoria, el término “el anillo B sustituido” se usa para denotar  en la Fórmula AA y  en la Fórmula AA–1, en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA y Fórmula AA–1.

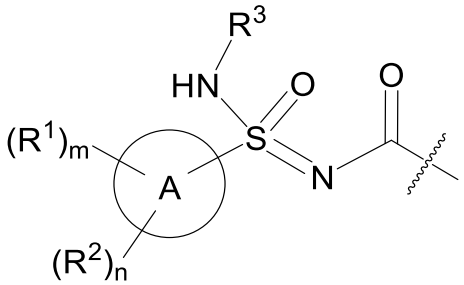
Como se usa en la presente memoria, el término “el anillo B sustituido’” se usa para denotar  en la Fórmula AA–4, en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B’ al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–4.

Como se usa en la presente memoria, el término “el anillo B sustituido’’” se usa para denotar  en la Fórmula AA–5, en donde el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B’’ al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–5.

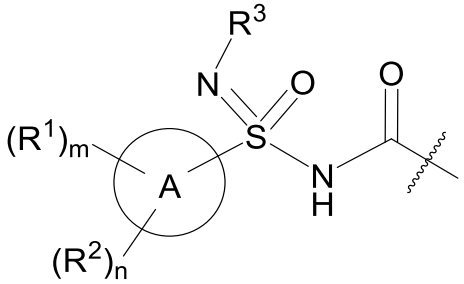
Como se usa en la presente memoria, la cita “$S(O_2)$”, sola o como parte de una cita mayor, se refiere al grupo  .

Además, se pretende que los átomos que forman los compuestos de las presentes formas de realización incluyan todas las formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, como se usan en este documento, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

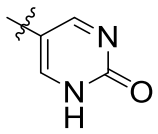
El alcance de los compuestos descriptos en este documento incluye la forma tautomérica de los compuestos. Así, a modo de ejemplo, un compuesto que se representa de modo de contener el resto



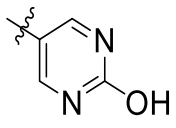
tiene la intención también de incluir la forma tautomérica que contiene el resto



. Además, a modo de ejemplo, un compuesto que es representado de modo de contener el resto



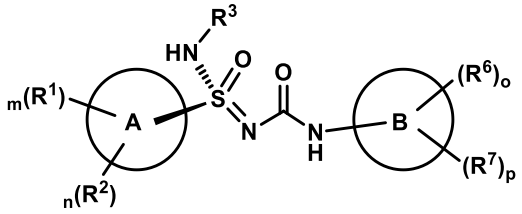
también tiene la intención de incluir la forma tautomérica que contiene el resto¡



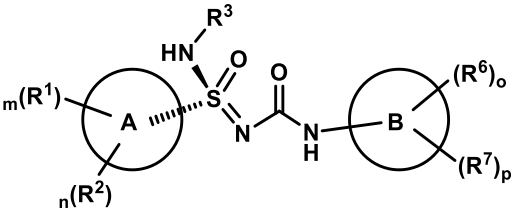
.

Los compuestos ejemplificados no limitantes de las fórmulas descriptas en este documento incluyen un átomo de azufre estereogénico y opcionalmente uno o más átomos de carbono estereogénicos. Esta divulgación proporciona ejemplos de mezclas de estereoisómeros (por ejemplo, mezcla racémica o escalémica de enantiómeros; mezcla de diastereómeros). Esta divulgación también describe y ejemplifica métodos para separar componentes individuales de dichas mezclas de estereoisómeros (por ejemplo, resolver los enantiómeros de una mezcla racémica). En los casos de compuestos que contienen solo un átomo de azufre estereogénico, los enantiómeros resueltos se representan gráficamente utilizando uno de los dos formatos

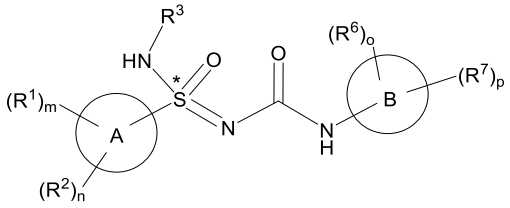
siguientes: fórmulas A/B (representación tridimensional con hash y cuña sólida); y fórmula C ("estructuras planas con azufre estereogénico marcado con *).



Fórmula A



Fórmula B



Fórmula C

En los esquemas de reacción que muestran la resolución de una mezcla racémica, las fórmulas A/B y C están destinadas únicamente a transmitir que los enantiómeros constituyentes se resolvieron en forma enantiopura pura (aproximadamente 98 % ee o más). Los esquemas que muestran productos de resolución que utilizan el formato de fórmula A/B no pretenden revelar ni implicar ninguna correlación entre la configuración absoluta y el orden de elución.

Se utilizan fórmulas análogas para compuestos que contienen tanto como átomos de carbono como azufre estereogénico.

Algunos de los compuestos que se muestran en las tablas siguientes se representan gráficamente utilizando el formato de fórmula A/B. Sin embargo, a menos que se indique lo contrario (por ejemplo, cuando el compuesto se sintetiza a partir de materiales de partida enriquecidos enantioméricamente (ver, por ejemplo, compuesto 964a, Ejemplo 573), el centro estereogénico se asigna sobre la base de los materiales de partida), la estereoquímica representada en azufre mostrada para cada uno de los compuestos tabulados trazados en el formato de fórmula A/B es una asignación tentativa y se sustenta, por analogía, en la estereoquímica absoluta asignada al compuesto **162bb** en este documento (ver Figura 5).

En algunas formas de realización, para dos enantiómeros o dos epímeros de compuestos de Fórmula AA que difieren en la configuración estereoquímica en el átomo de azufre del resto

$S(O)NHR^3(= N)$, uno de los dos enantiómeros o epímeros tiene mayor actividad antagonista de NLRP3 que el otro.

En ciertas formas de realización, cuando **R^3** = H, para dos enantiómeros o dos epímeros de compuestos de Fórmula AA que difieren en la configuración estereoquímica en el átomo de azufre del resto $S(O)NHR^3(= N)$, el enantiómero o epímero con configuración estereoquímica ***(R)*** en el átomo de azufre tiene una mayor actividad antagonista de NLRP3 que el enantiómero o epímero con configuración estereoquímica ***(S)*** en el átomo de azufre. Por ejemplo, el enantiómero o epímero con configuración estereoquímica ***(R)*** en el átomo de azufre exhibe un valor de IC_{50} más bajo en el ensayo de hTHP–1 descripto en este documento.

Los detalles de una o más formas de realización de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción a continuación. Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Niveles de expresión de ARN que codifica NLRP3 en pacientes de enfermedad de Crohn que responden y que no responden a infliximab.

Figura 2: Niveles de expresión de ARN que codifica IL–1β en pacientes de enfermedad de Crohn que responden y que no responden a infliximab.

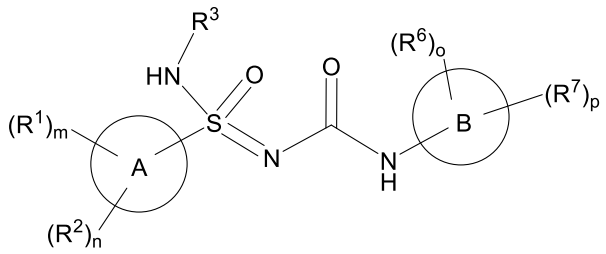
Figura 3: Niveles de expresión de ARN que codifica NLRP3 en pacientes de colitis ulcerosa (UC) que responden y que no responden a infliximab.

Figura 4: Niveles de expresión de ARN que codifica IL–1β en pacientes de colitis ulcerosa (UC) que responden y que no responden a infliximab.

Figura 5 representa representaciones de bola y palo de dos moléculas cristalográficamente independientes del compuesto **162bb** en la unidad asimétrica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En un aspecto, se proporciona aquí un compuesto de la Fórmula AA



Fórmula AA

en donde

m = 0, 1, o 2;

n = 0, 1, o 2;

o = 1 o 2;

p = 0, 1, 2, o 3; en donde la suma de o y p es de 1 a 4;

en donde

A es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o un C_6–C_{10} arilo;

B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1–3 átomos de N, o uno de sus N–óxidos;

en donde por lo menos un R^6 está en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA;

R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NR^8R^9, $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, R^{15}, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), y OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, –O(C_0–C_3 alquileno)C_6–C_{10} arilo, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros en donde:

a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y

b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, hidroxi, oxo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10}

arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^{10} es C_1–C_6 alquilo;

cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} y $CONR^{11}R^{12}$; en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, C_1–C_6 alcoxi, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, o $NR^{11}R^{12}$;

o R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, NH_2, $NH(C_1$–C_6 alquilo), e hidroxi;

R^{13} es C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, o $–(Z^1–Z^2)_{a1}–Z^3$;

cada uno de R^{11} y R^{12} en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, y $–(Z^1–Z^2)_{a1}–Z^3$;

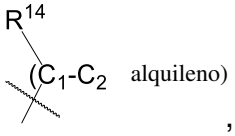
a1 es un número entero seleccionado de 0–10 (por ejemplo, 0–5);

cada Z^1 es de manera independiente C_1–C_6 alquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, halo, e hidroxi;

cada Z^2 es de manera independiente un enlace, NH, N(C_1–C_6 alquilo), –O–, –S–, o heteroarileno de 5–10 miembros;

Z^3 es de manera independiente C_6–C_{10} arilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, N(C_1–C_6 alquilo)$_2$, NH_2, NH(C_1–C_6 alquilo), e hidroxi;

R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, hidroxi, CO_2C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, y



, en donde el C_1–C_2grupo alquileno está opcionalmente sustituido con oxo;

R^{14} es hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o C_6–C_{10} monocíclico o bicíclico arilo, en donde cada C_1–C_6 alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1 o 2 R^6;

R^{15} es $–(Z^4–Z^5)_{a2}–Z^6$;

a2 es un número entero seleccionado de 1–10 (por ejemplo, 1–5 (por ejemplo, 2–5));

cada Z^4 es seleccionado de manera independiente de –O–, –S–, –NH–, y –N(C_1–C_3 alquilo)–; siempre que el grupo Z^4 directamente unido a R^1 o R^2 es –O– o –S–;

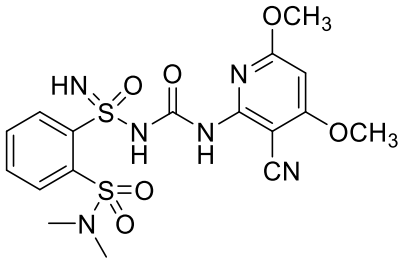
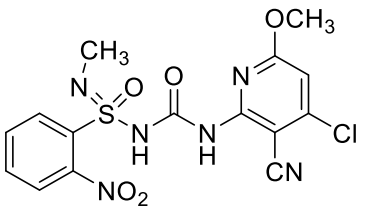
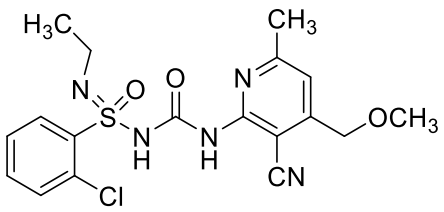
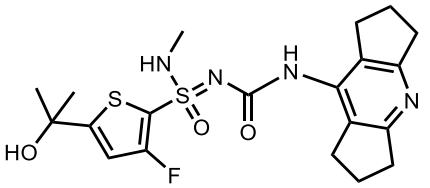
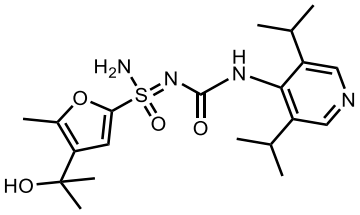
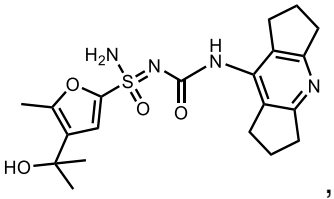
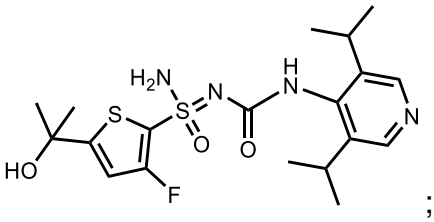
cada Z^5 es de manera independiente C_1–C_6 alquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, halo, e hidroxi; y

Z^6 es OH, OC_1–C_6 alquilo, NH_2, NH(C_1–C_6 alquilo), N(C_1–C_6 alquilo)$_2$, NHC(O)(C_1–C_6 alquilo), NHC(O)(C_1–C_6 alcoxi), o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

C_6–C_{10} arilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–

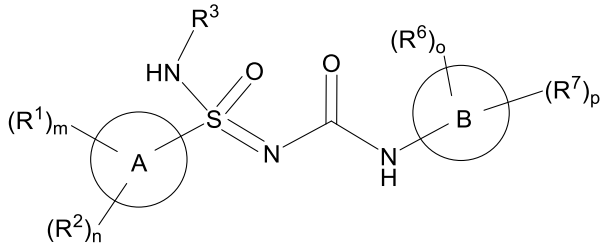
C_6 alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, N(C_1–C_6 alquilo)$_2$, NH_2, NH(C_1–C_6 alquilo), e hidroxi;

con la condición de que el compuesto de la Fórmula AA no sea un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

, y

;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona en este documento un compuesto de la Fórmula AA:



Fórmula AA

en donde

m = 0, 1, o 2;

n = 0, 1, o 2;

o = 1 o 2;

p = 0, 1, 2, o 3; en donde la suma de o y p es de 1 a 4;

en donde

A es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o un C_6–C_{10} arilo;

B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1–3 átomos de N, o uno de sus N–óxidos;

en donde por lo menos un R^6 es *orto* con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA;

R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NR^8R^9, $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, R^{15}, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), y OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, –O(C_0–C_3 alquileno)C_6–C_{10} arilo, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_{12} anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 12 miembros monocíclico o bicíclico en donde:

a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y

b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo

heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^{10} es C_1–C_6 alquilo;

cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} y $CONR^{11}R^{12}$; en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, C_1–C_6 alcoxi, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, o $NR^{11}R^{12}$;

o R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, NH_2, $NH(C_1$–C_6 alquilo), e hidroxi;

R^{13} es C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, o $–(Z^1–Z^2)_{a1}–Z^3$;

cada uno de R^{11} y R^{12} en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, y $–(Z^1–Z^2)_{a1}–Z^3$;

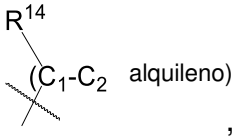
a1 es un número entero seleccionado de 0–10 (por ejemplo, 0–5);

cada Z^1 es de manera independiente C_1–C_6 alquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, halo, e hidroxi;

cada Z^2 es de manera independiente un enlace, NH, $N(C_1–C_6$ alquilo), –O–, –S–, o heteroarileno de 5–10 miembros;

Z^3 es de manera independiente $C_6–C_{10}$ arilo, $C_2–C_6$ alquenilo, $C_2–C_6$ alquinilo, $C_3–C_{10}$ cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $C_1–C_6$ alquilo, $C_{1–6}$ haloalquilo, $C_1–C_6$ alcoxi, oxo, $N(C_1–C_6$ alquilo$)_2$, NH_2, $NH(C_1–C_6$ alquilo), e hidroxi;

R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, hidroxi, $CO_2C_1–C_6$ alquilo, $C_1–C_6$ alcoxi, $C_1–C_6$ alquilo, y



, en donde el $C_1–C_2$grupo alquileno está opcionalmente sustituido con oxo;

R^{14} es hidrógeno, $C_1–C_6$ alquilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o $C_6–C_{10}$ arilo monocíclico o bicíclico, en donde cada $C_1–C_6$ alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1 o 2 R^6;

R^{15} es $–(Z^4–Z^5)_{a2}–Z^6$;

a2 es un número entero seleccionado de 1–10 (por ejemplo, 1–5 (por ejemplo, 2–5));

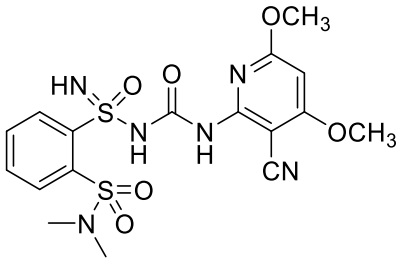
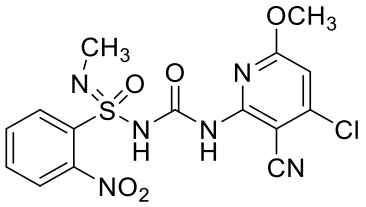
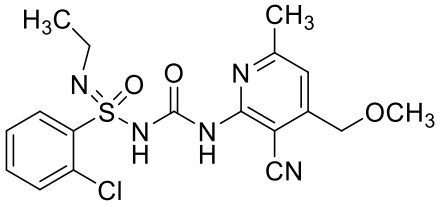
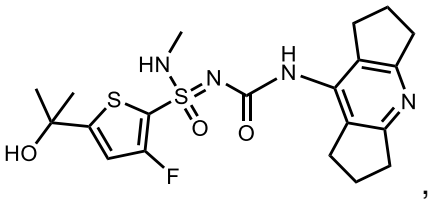
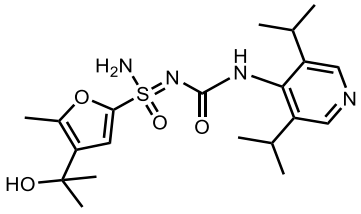
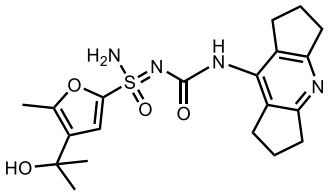
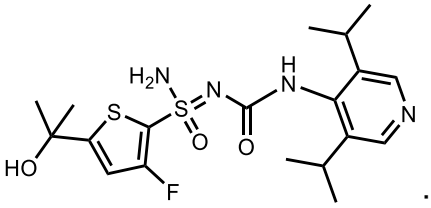
cada Z^4 es seleccionado de manera independiente de –O–, –S–, –NH–, y $–N(C_1–C_3$ alquilo)–; siempre que el grupo Z^4 directamente unido a R^1 o R^2 sea –O– o –S–;

cada Z^5 es de manera independiente $C_1–C_6$ alquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, halo, e hidroxi; y

Z^6 es OH, $OC_1–C_6$ alquilo, NH_2, $NH(C_1–C_6$ alquilo), $N(C_1–C_6$ alquilo$)_2$, $NHC(O)(C_1–C_6$ alquilo), $NHC(O)(C_1–C_6$ alcoxi), o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

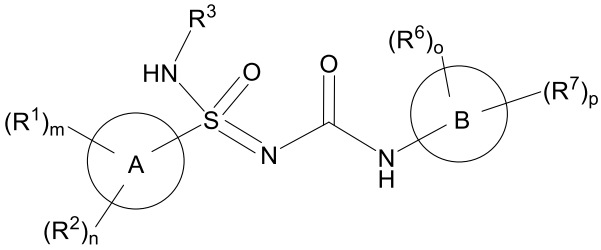
$C_6–C_{10}$ arilo, $C_2–C_6$ alquenilo, $C_2–C_6$ alquinilo, $C_3–C_{10}$ cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $C_1–C_6$ alquilo, $C_{1–6}$ haloalquilo, $C_1–C_6$ alcoxi, oxo, $N(C_1–C_6$ alquilo$)_2$, NH_2, $NH(C_1–C_6$ alquilo), e hidroxi;

con la condición de que el compuesto de la Fórmula AA no sea un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

, y

;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona en este documento un compuesto de la Fórmula AA



Fórmula AA

en donde

m = 0, 1, o 2;

n = 0, 1, o 2;

o = 1 o 2;

p = 0, 1, 2, o 3;

en donde la suma de o y p es de 1 a 4;

en donde

A es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o un C_6–C_{10} arilo;

B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1–3 átomos de N, o uno de sus N–óxidos;

en donde

por lo menos un R^6 está en *orto* con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA;

R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, NH–$(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde: a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros),

$NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un anillo C_4–C_8 carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^{10} es C_1–C_6 alquilo;

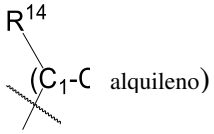
cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, $(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} y $CONR^{11}R^{12}$; en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, C_1–C_6 alcoxi, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; o R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que en forma opcional contiene uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos;

R^{13} es C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R^{11} y R^{12} en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno y C_1–C_6 alquilo;

y

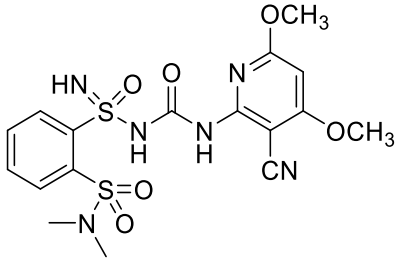
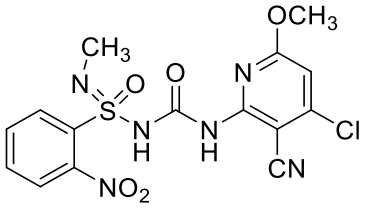
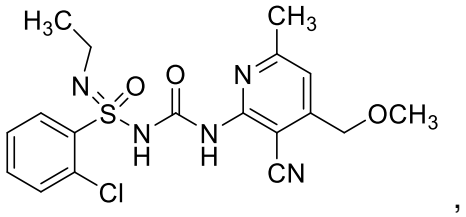
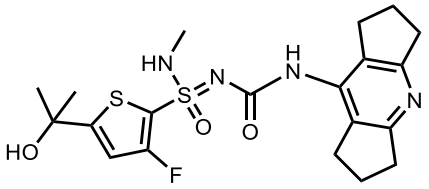
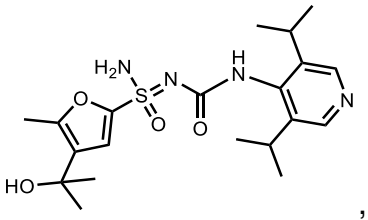
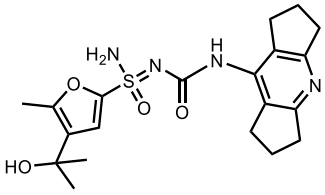
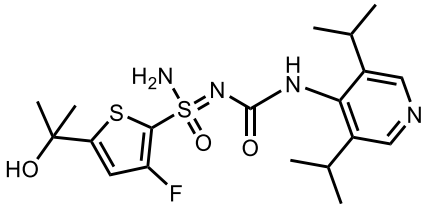
R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, hidroxi, CO_2C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo,



y , en donde el grupo C_1–C_2 alquileno está opcionalmente sustituido con oxo;

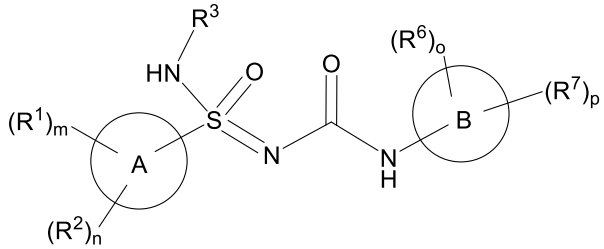
R^{14} es hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o C_6–C_{10} arilo monocíclico o bicíclico, en donde cada C_1–C_6 alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1 o 2 R^6;

con la condición de que el compuesto de la Fórmula AA no sea un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

, y

;

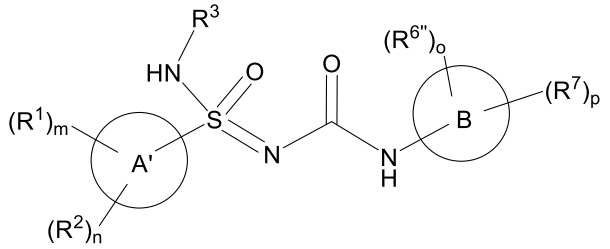
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporciona en este documento un compuesto de la Fórmula AA

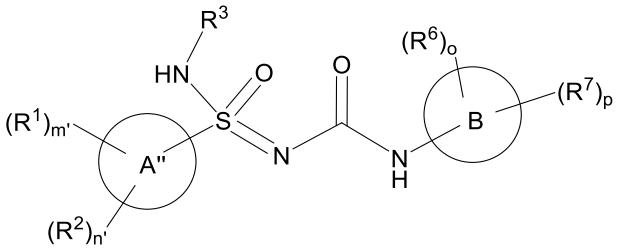


Fórmula AA

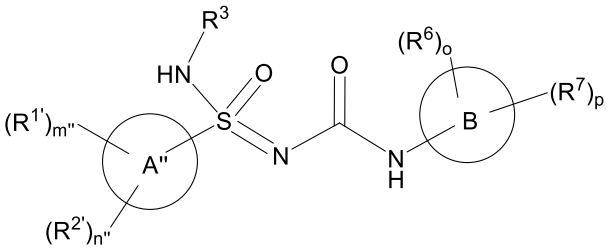
en donde el compuesto de la Fórmula AA se selecciona de



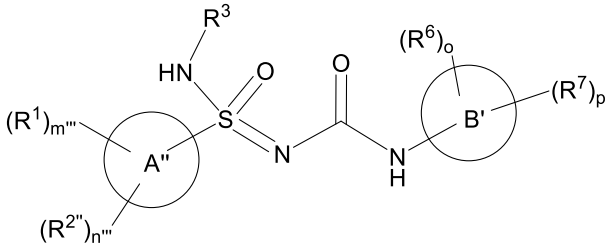
(Fórmula AA–1),



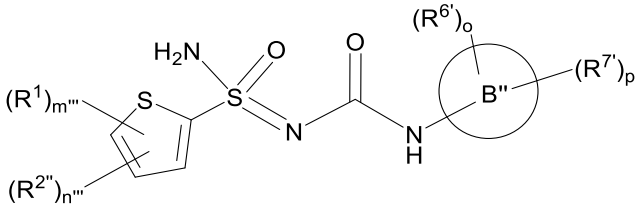
(Fórmula AA–2),



(Fórmula AA–3),



(Fórmula AA–4), y



(Fórmula AA–5),

en donde

m = 0, 1, o 2;

n = 0, 1, o 2;

m' = 0, 1, o 2;

n' = 0, 1, o 2; en donde la suma de m' y n' es 0, 1, o 3;

m'' = 0, 1, o 2;

n'' = 0, 1, o 2; en donde la suma de m'' y n'' es 2;

m''' = 1;

n''' = 1;

o = 1 o 2;

p = 0, 1, 2, o 3; en donde la suma de o y p es de 1 a 4;

en donde

A' se selecciona de:

un heteroarilo de 6 a 10 miembros,

un C_6–C_{10} arilo,

un heteroarilo de 5 miembros que comprende 2 o más heteroátomos,

un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de N, NH, y NR^1, y

un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo no está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$;

A'' es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$;

B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1–3 átomos de N, o uno de sus N–óxidos;

B' es 2–piridilo, 3–piridilo, o uno de sus N–óxidos;

B'' es 4–piridilo o uno de sus N–óxidos;

en donde

por lo menos un R^6 está en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–2, Fórmula AA–3, y Fórmula AA–4;

por lo menos un $R^{6'}$ está en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–5;

por lo menos un $R^{6''}$ está en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–1;

R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8

cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NR^8R^9, $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, R^{15}, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), y OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, –O(C_0–C_3 alquileno)C_6–C_{10} arilo, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde:

a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y

b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–

C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{1'}$ y $R^{2'}$ son cada uno de manera independiente seleccionados de C_2–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, Cl, Br, I, CN, NO_2, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NR^8R^9, $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_2–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, R^{15}, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), y OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del $R^{1'}$ o $R^{2'}$ C_3–C_7 cicloalquilo o del $R^{1'}$ o $R^{2'}$ heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, $–O(C_0$–C_3 alquileno)C_6–C_{10} arilo, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{1'}$ y $R^{2'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{2"}$ es F o CH_3; o

cuando el compuesto de la Fórmula AA es un compuesto de la Fórmula AA–4, un par de R^1 y $R^{2"}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, hidroxi, oxo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10}

arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{6'}$ y $R^{7'}$ son cada uno de manera independiente seleccionados de grupo no ramificado C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, hidroxi, oxo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde $R^{6'}$ y $R^{7'}$ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{6''}$ se selecciona de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, hidroxi, oxo, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde $R^{6''}$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10

miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y

en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6"}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6"}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^{10} es C_1–C_6 alquilo;

cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, $(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} y $CONR^{11}R^{12}$; en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, C_1–C_6 alcoxi, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, o $NR^{11}R^{12}$;

o R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, NH_2, $NH(C_1$–C_6 alquilo), e hidroxi;

R^{13} es C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, o $–(Z^1–Z^2)_{a1}–Z^3$;

cada uno de R^{11} y R^{12} en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, y $–(Z^1–Z^2)_{a1}–Z^3$;

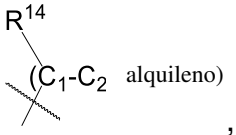
a1 es un número entero seleccionado de 0–10 (por ejemplo, 0–5);

cada Z^1 es de manera independiente C_1–C_6 alquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, halo, e hidroxi;

cada Z^2 es de manera independiente un enlace, NH, N(C_1–C_6 alquilo), –O–, –S–, o heteroarileno de 5–10 miembros;

Z^3 es de manera independiente C_6–C_{10} arilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, N(C_1–C_6 alquilo)$_2$, NH_2, NH(C_1–C_6 alquilo), e hidroxi;

R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, hidroxi, CO_2C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, y



, en donde el grupo C_1–C_2 alquileno está opcionalmente sustituido con oxo;

R^{14} es hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o C_6–C_{10} monocíclico o bicíclico arilo, en donde cada C_1–C_6 alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1 o 2 R^6;

R^{15} es $–(Z^4–Z^5)_{a2}–Z^6$;

a2 es un número entero seleccionado de 1–10 (por ejemplo, 1–5 (por ejemplo, 2–5));

cada Z^4 es seleccionado de manera independiente de –O–, –S–, –NH–, y –N(C_1–C_3 alquilo)–; siempre que el grupo Z^4 directamente unido a R^1 o R^2 sea –O– o –S–;

cada Z^5 es de manera independiente C_1–C_6 alquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, halo, e hidroxi; y

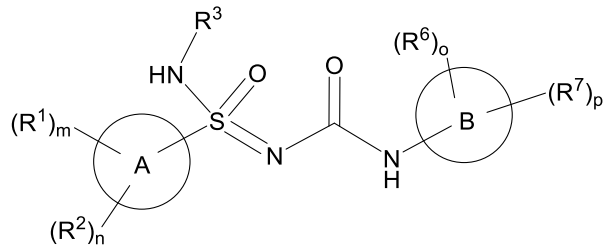
Z^6 es OH, OC_1–C_6 alquilo, NH_2, NH(C_1–C_6 alquilo), N(C_1–C_6 alquilo)$_2$, NHC(O)(C_1–C_6 alquilo), NHC(O)(C_1–C_6 alcoxi), o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

C_6–C_{10} arilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–

C_6 alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, N(C_1–C_6 alquilo)$_2$, NH_2, NH(C_1–C_6 alquilo), e hidroxi;

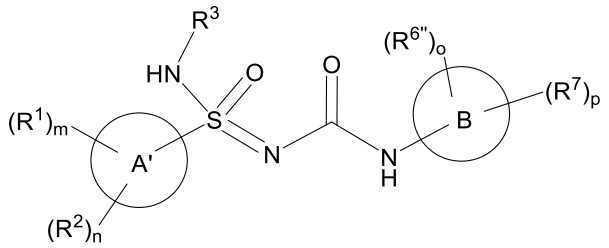
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporciona en este documento un compuesto de la Fórmula AA:

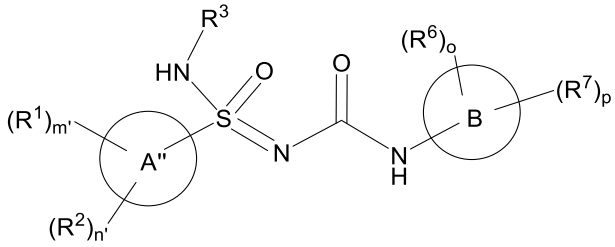


Fórmula AA

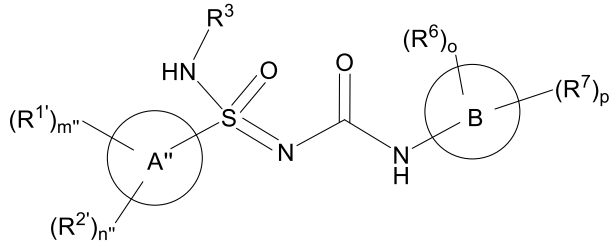
en donde el compuesto de la Fórmula AA se selecciona de



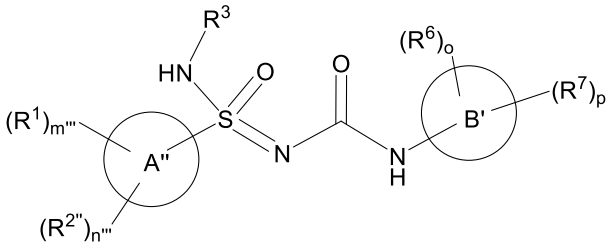
(Fórmula AA–1),



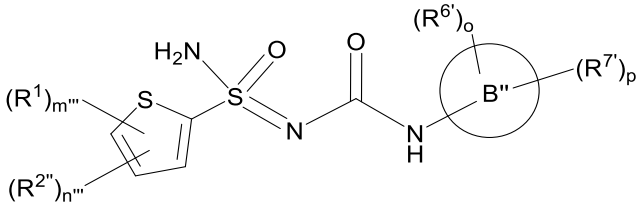
(Fórmula AA–2),



(Fórmula AA–3),



(Fórmula AA–4), y



(Fórmula AA–5),

en donde

m = 0, 1, o 2;

n = 0, 1, o 2;

m' = 0, 1, o 2;

n' = 0, 1, o 2; en donde la suma de m' y n' es 0, 1, o 3;

m'' = 0, 1, o 2;

n'' = 0, 1, o 2; en donde la suma de m'' y n'' es 2;

m''' = 1;

n''' = 1;

o = 1 o 2;

p = 0, 1, 2, o 3; en donde la suma de o y p es de 1 a 4;

en donde

A' se selecciona de:

un heteroarilo de 6 a 10 miembros,

un C_6–C_{10} arilo,

un heteroarilo de 5 miembros que comprende 2 o más heteroátomos,

un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de N, NH, y NR^1, y

un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo no está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$;

A'' es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$;

B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1–3 átomos de N, o uno de sus N–óxidos;

B' es 2–piridilo, 3–piridilo, o uno de sus N–óxidos;

B'' es 4–piridilo o uno de sus N–óxidos;

en donde

por lo menos un R^6 está en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–2, Fórmula AA–3, y Fórmula AA–4;

por lo menos un $R^{6'}$ está en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–5;

por lo menos un $R^{6''}$ está en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–1;

R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NR^8R^9, $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, R^{15}, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), y OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, $–O(C_0$–C_3 alquileno)C_6–C_{10} arilo, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde:

a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y

b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{1'}$ y $R^{2'}$ son cada uno de manera independiente seleccionados de C_2–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, Cl, Br, I, CN, NO_2, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NR^8R^9, $C(O)R^{13}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_2–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, R^{15}, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), y OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del $R^{1'}$ o $R^{2'}$ C_3–C_7 cicloalquilo o del $R^{1'}$ o $R^{2'}$ heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, –O(C_0–C_3 alquileno)C_6–C_{10} arilo, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{1'}$ y $R^{2'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{2''}$ es F o CH_3; o

cuando el compuesto de la Fórmula AA es un compuesto de la Fórmula AA–4, un par de R^1 y $R^{2''}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10}

cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera

independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{6'}$ y $R^{7'}$ son cada uno de manera independiente seleccionados de grupo no ramificado C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde $R^{6'}$ y $R^{7'}$ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{6"}$ se selecciona de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde $R^{6"}$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y

en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6"}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6"}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6"}$ Y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^{10} es C_1–C_6 alquilo;

cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, $(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} y $CONR^{11}R^{12}$; en donde

el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, C_1–C_6 alcoxi, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, o $NR^{11}R^{12}$;

o R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, NH_2, $NH(C_1$–C_6 alquilo), e hidroxi;

R^{13} es C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, o $–(Z^1–Z^2)_{a1}–Z^3$;

cada uno de R^{11} y R^{12} en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, y $–(Z^1–Z^2)_{a1}–Z^3$;

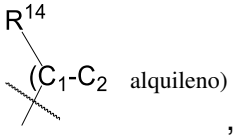
a1 es un número entero seleccionado de 0–10 (por ejemplo, 0–5);

cada Z^1 es de manera independiente C_1–C_6 alquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, halo, e hidroxi;

cada Z^2 es de manera independiente un enlace, NH, $N(C_1$–C_6 alquilo), –O–, –S–, o heteroarileno de 5–10 miembros;

Z^3 es de manera independiente C_6–C_{10} arilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–$_6$ haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, NH_2, $NH(C_1$–C_6 alquilo), e hidroxi;

R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, hidroxi, CO_2C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, y



, en donde el grupo C_1–C_2 alquileno está opcionalmente sustituido con oxo;

R^{14} es hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o C_6–C_{10} monocíclico o bicíclico arilo, en donde cada C_1–C_6 alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1 o 2 R^6;

R^{15} es $–(Z^4–Z^5)_{a2}–Z^6$;

a2 es un número entero seleccionado de 1–10 (por ejemplo, 1–5 (por ejemplo, 2–5));

cada Z^4 es seleccionado de manera independiente de –O–, –S–, –NH–, y $–N(C_1$–C_3 alquilo)–;

siempre que el grupo Z^4 directamente unido a R^1 o R^2 sea –O– o –S–;

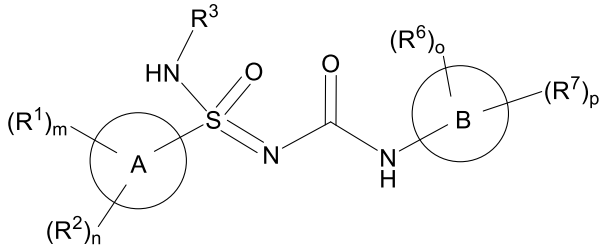
cada Z^5 es de manera independiente C_1–C_6 alquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, halo, e hidroxi; y

Z^6 es OH, OC_1–C_6 alquilo, NH_2, $NH(C_1$–C_6 alquilo), $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHC(O)(C_1$–C_6 alquilo), $NHC(O)(C_1$–C_6 alcoxi), o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

C_6–C_{10} arilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, NH_2, $NH(C_1$–C_6 alquilo), e hidroxi;

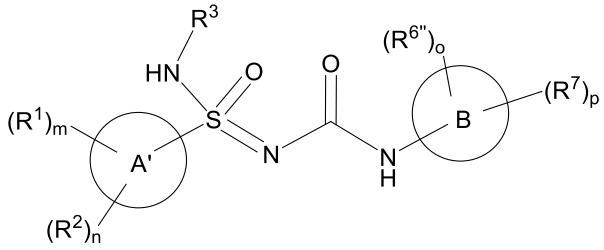
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se describe en la presente memoria un compuesto de la Fórmula AA

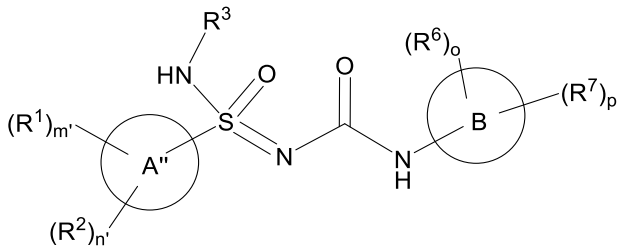


Fórmula AA

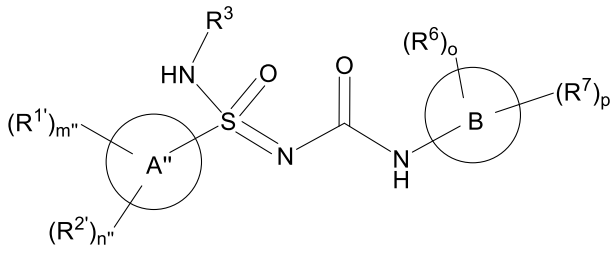
en donde el compuesto de la Fórmula AA se selecciona de



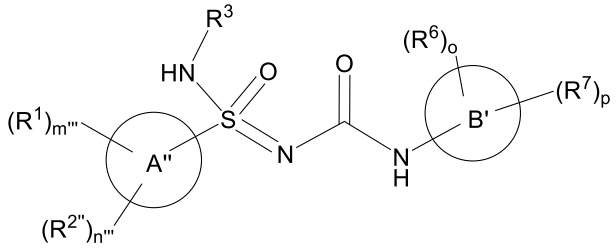
(Fórmula AA–1),



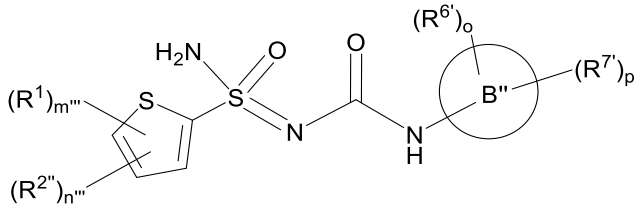
(Fórmula AA–2),



(Fórmula AA–3),



(Fórmula AA–4), y



(Fórmula AA–5),

en donde

m = 0, 1, o 2;

n = 0, 1, o 2;

m' = 0, 1, o 2;

n' = 0, 1, o 2;

en donde la suma de m' y n' es 0, 1, o 3;

m'' = 0, 1, o 2;

n'' = 0, 1, o 2;

en donde la suma de m'' y n'' es 2;

m''' = 1;

n''' = 1;

o = 1 o 2;

p = 0, 1, 2, o 3;

en donde la suma de o y p es de 1 a 4;

en donde

A' se selecciona de:

un heteroarilo de 6 a 10 miembros,
un C_6–C_{10} arilo,
un heteroarilo de 5 miembros que comprende 2 o más heteroátomos,
un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de N, NH, y NR^1, y
un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo no está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$;
A'' es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$;
B es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene 1–3 átomos de N, o uno de sus N–óxidos;
B' es 2–piridilo, 3–piridilo, o uno de sus N–óxidos;
B'' es 4–piridilo o uno de sus N–óxidos;
en donde
por lo menos un R^6 está en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–2, Fórmula AA–3, y Fórmula AA–4;
por lo menos un $R^{6'}$ está en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–5;
por lo menos un $R^{6''}$ está en orto con respecto al enlace que conecta el anillo B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA–1;
R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, $NH–(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros, en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10}

arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{1'}$ y $R^{2'}$ son cada uno de manera independiente seleccionados de C_2–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, Cl, Br, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, NH–$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_2–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del $R^{1'}$ o $R^{2'}$ C_3–C_7 cicloalquilo o del $R^{1'}$ o $R^{2'}$ heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{1'}$ y $R^{2'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{2''}$ es F o CH_3;

o, cuando el compuesto de la Fórmula AA es un compuesto de la Fórmula AA–4, un par de R^1 y $R^{2''}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con los que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{6'}$ y $R^{7'}$ son cada uno de manera independiente seleccionados de grupo no ramificado C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde $R^{6'}$ y $R^{7'}$ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{6"}$ se selecciona de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

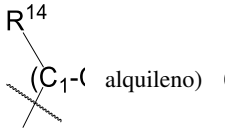
en donde $R^{6"}$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con los que $R^{6"}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6"}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

R^{10} es C_1–C_6 alquilo;

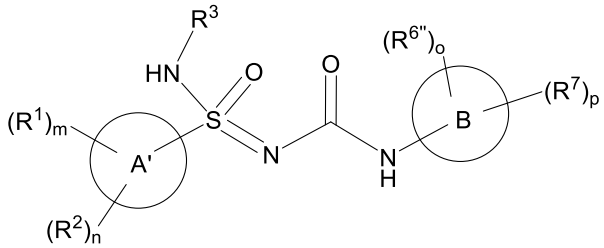
cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, $(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} y $CONR^{11}R^{12}$; en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, C_1–C_6 alcoxi, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; o R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que en forma opcional contiene uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos;
R^{13} es C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
cada uno de R^{11} y R^{12} en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno y C_1–C_6 alquilo;
y
R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, hidroxi, CO_2C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo,



y , en donde el grupo C_1–C_2 alquileno está opcionalmente sustituido con oxo;
R^{14} es hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o C_6–C_{10} monocíclico o bicíclico arilo, en donde cada C_1–C_6 alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1 o 2 R^6;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

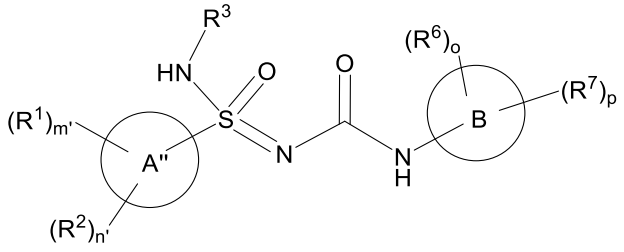
La Fórmula AA.

En algunas formas de realización, Fórmula AA es la Fórmula AA–1



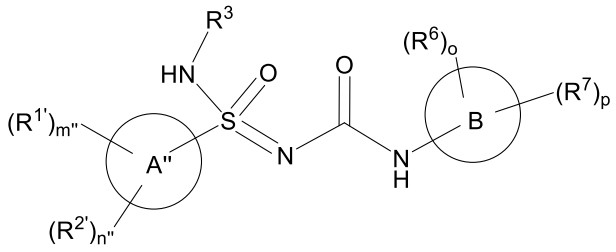
(Fórmula AA–1).

En algunas formas de realización, Fórmula AA es la Fórmula AA–2



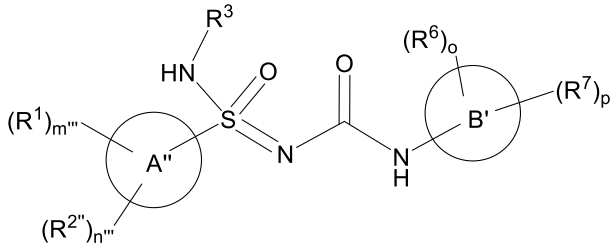
(Fórmula AA–2).

En algunas formas de realización, Fórmula AA es la Fórmula AA–3



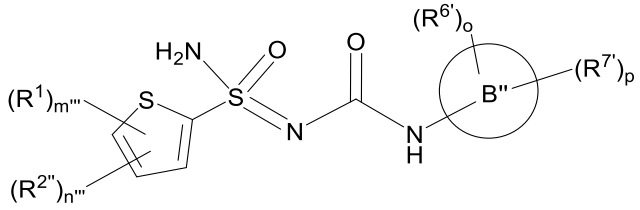
(Fórmula AA–3).

En algunas formas de realización, Fórmula AA es la Fórmula AA–4



(Fórmula AA–4).

En algunas formas de realización, Fórmula AA es la Fórmula AA–5



(Fórmula AA–5).

En algunas formas de realización, las variables que se muestran en las fórmulas de este documento son las siguientes:

Las variables m, m', m'', n, n', y n''.

En algunas formas de realización m = 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización m = 0 o 1.

En algunas formas de realización m=1 o 2.

En algunas formas de realización m = 0 o 2.

En algunas formas de realización m = 0.

En algunas formas de realización m = 1.

En algunas formas de realización m = 2.

En algunas formas de realización n = 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización n = 0 o 1.

En algunas formas de realización n=1 o 2.

En algunas formas de realización n = 0 o 2.

En algunas formas de realización n = 0.

En algunas formas de realización n = 1.

En algunas formas de realización n = 2.

En algunas formas de realización, m = 0 y n = 0.

En algunas formas de realización, m = 1 y n = 0.

En algunas formas de realización, m = 1 y n = 1.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, m = 1, y n = 0.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, m = 1, y n = 1.

En algunas formas de realización m' = 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización m' = 0 o 1.

En algunas formas de realización m' = 1 o 2.

En algunas formas de realización m' = 0 o 2.

En algunas formas de realización m' = 0.

En algunas formas de realización m' = 1.

En algunas formas de realización m' = 2.

En algunas formas de realización n' = 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización n' = 0 o 1.

En algunas formas de realización n' = 1 o 2.

En algunas formas de realización n' = 0 o 2.

En algunas formas de realización n' = 0.

En algunas formas de realización n' = 1.

En algunas formas de realización n' = 2.

En algunas formas de realización, m' = 0 y n' = 0.

En algunas formas de realización, m' = 1 y n' = 0.

En algunas formas de realización, m' = 2 y n' = 1.

En algunas formas de realización, m' = 1 y n' = 2.

en donde la suma de m' y n' es 0, 1, o 3.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, m' = 1 y n' = 0.

En algunas formas de realización m'' =0, 1, o 2.

En algunas formas de realización m'' = 0 o 1.

En algunas formas de realización m'' = 1 o 2.

En algunas formas de realización m'' = 0 o 2.

En algunas formas de realización m'' = 0.

En algunas formas de realización m'' = 1.

En algunas formas de realización m'' = 2.

En algunas formas de realización n'' = 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización n'' = 0 o 1.

En algunas formas de realización n'' = 1 o 2.

En algunas formas de realización n'' = 0 o 2.

En algunas formas de realización n'' = 0.

En algunas formas de realización n'' = 1.

En algunas formas de realización n'' = 2.

En algunas formas de realización, m'' = 0 y n'' = 2.

En algunas formas de realización, m'' = 2 y n'' = 0.

En algunas formas de realización, m'' = 1 y n'' = 1.

en donde la suma de m'' y n'' es 2.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, m'' = 1 y n'' = 1.

El anillo A, A', y A'' y sustituciones en el anillo A, A', y A''.

El anillo A.

En algunas formas de realización, A es un heteroarilo de 5 a 10 miembros o un C_7–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización, A es un heteroarilo de 5 miembros.

En algunas formas de realización, A es un heteroarilo de 6 a 10 miembros.

En algunas formas de realización, A es un heteroarilo de 6 miembros.

En algunas formas de realización, A es un C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización, A es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de N, NH, y NR^1.

En algunas formas de realización, A es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo no está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$.

En algunas formas de realización, A es diferente de un resto seleccionado del grupo que consiste en: pirazolilo, 2–tiofenilo, 2–furanilo, o fenilo monosustituido con un R^1 o R^2 en la posición *orto* con respecto al enlace que conecta el fenilo al resto S(O)(NH).

En algunas formas de realización, A se selecciona del grupo que consiste en: 3–furanilo, 3–tiofenilo, pirrolilo, imidazoílo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, bencimidazolilo, benzotiofeno, benzofuranilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, y benzotriazinilo.

En algunas formas de realización, A es tiofenilo.

En algunas formas de realización, A es tiazolilo.

En algunas formas de realización, A es pirazolilo.

En algunas formas de realización, A es imidazolilo.

En algunas formas de realización, A es pirrolilo.

En algunas formas de realización, A es oxazolilo.

En algunas formas de realización, A es furanilo.

En algunas formas de realización, A es isoxazolilo.

En algunas formas de realización, A es isotiazolilo.

En algunas formas de realización, A es triazolilo (por ejemplo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo).

En algunas formas de realización, A es piridinilo.

En algunas formas de realización, A es piridimidinilo.

En algunas formas de realización, A es pirazinilo.

En algunas formas de realización, A es piridazinilo.

En algunas formas de realización, A es triazinilo.

En algunas formas de realización, A es fenilo.

En algunas formas de realización, A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es naftilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es furanilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es furanilo opcionalmente sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es tiofenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es oxazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es oxazolilo opcionalmente sustituido con 2 R^1 u opcionalmente sustituido con 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es tiazolilo opcionalmente sustituido con 2 R^1 u opcionalmente sustituido con 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es piridilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es indazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es pirrolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es oxazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es furanilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es isoxazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es isotiazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es triazolilo (por ejemplo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo) opcionalmente sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es piridimidinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es pirazinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es piridazinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es triazinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^2.

En algunas formas de realización, A es fenilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es naftilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es furanilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es tiofenilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es oxazolilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es tiazolilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es pirazolilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es piridilo sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es indazolilo opcionalmente sustituido con 1 R^1 y opcionalmente sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es fenilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es furanilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es tiofenilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es oxazolilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es tiazolilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es pirazolilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es piridilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es imidazolilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es pirrolilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es oxazolilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es furanilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es isoxazolilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es isotiazolilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es triazolilo (por ejemplo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo) sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es piridimidinilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es pirazinilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es piridazinilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es triazinilo sustituido con 1 R^1 y sustituido con 1 R^2.

En algunas formas de realización, A es fenilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A es furanilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A es tiofenilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A es oxazolilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A es tiazolilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A es pirazolilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A es piridilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A es indazolilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A es fenilo, m es 0, y n es 0 o 1.

En algunas formas de realización, A es furanilo, m es 0, y n es 0 o 1.

En algunas formas de realización, A es tiofenilo, m es 0, y n es 0 o 1.

En algunas formas de realización, A es oxazolilo, m es 0, y n es 0 o 1.

En algunas formas de realización, A es tiazolilo, m es 0, y n es 0 o 1.

En algunas formas de realización, A es pirazolilo, m es 0, y n es 0 o 1.

En algunas formas de realización, A es piridilo, m es 0, y n es 0 o 1.

En algunas formas de realización, A es tiazolilo, m es 1, y n es 1.

En algunas formas de realización, A es pirazolilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A es imidazolilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A es pirrolilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A es oxazolilo, m es 1, y n es 1.

En algunas formas de realización, A es furanilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A es isoxazolilo, m es 1, y n es 1.

En algunas formas de realización, A es isotiazolilo, m es 1, y n es 1..

En algunas formas de realización, A es triazolilo (por ejemplo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo), m es 1, y n es 1.

En algunas formas de realización, A es piridinilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

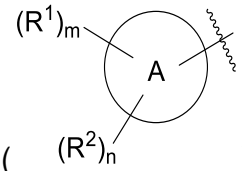
En algunas formas de realización, A es piridimidinilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A es pirazinilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

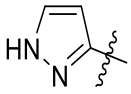
En algunas formas de realización, A es piridazinilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A es triazinilo, m es 1, y n es 1.

En algunas formas de realización, A es uno de los anillos descriptos a continuación opcionalmente sustituido como se describe a continuación, en donde en cada caso el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A al resto $S(O)(NHR^3)=N$ de la Fórmula AA.

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido () es .

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es .

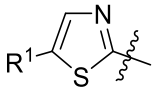
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

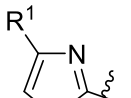
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es .

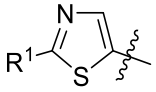
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es .

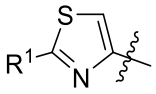
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es .

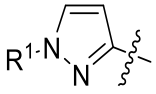
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es .

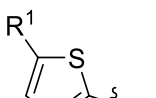
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

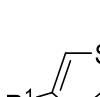
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

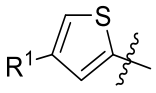
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

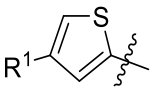
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

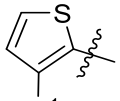
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

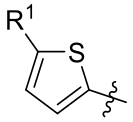
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

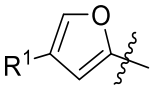
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

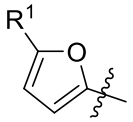
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

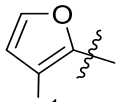
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

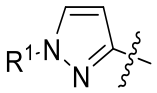
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

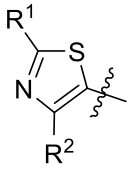
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

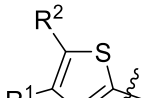
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

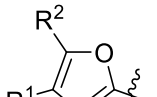
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

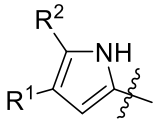
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

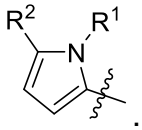
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

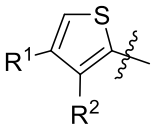
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

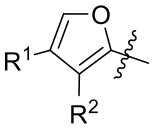
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

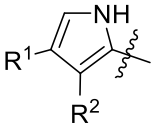
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

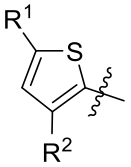
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es .

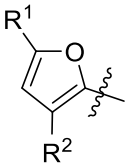
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

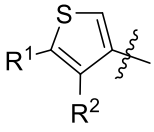
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

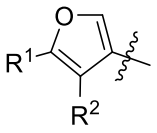
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

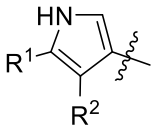
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

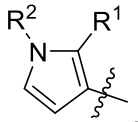
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

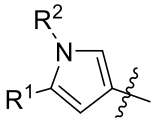
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

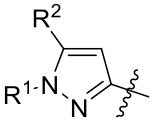
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

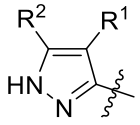
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

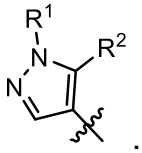
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

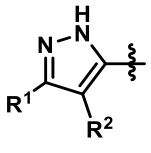
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

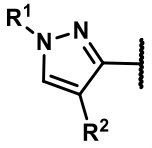
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

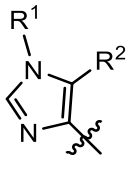
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

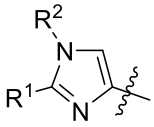
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

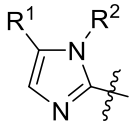
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

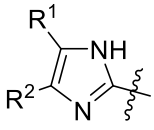
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

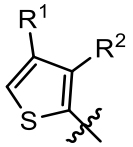
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

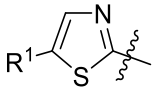
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

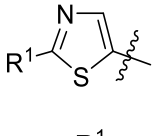
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

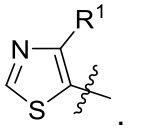
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

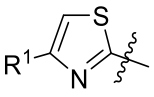
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

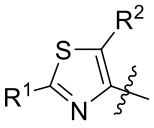
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

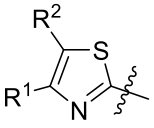
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

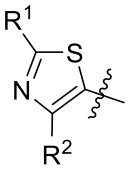
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

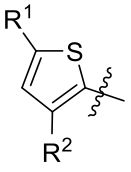
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es .

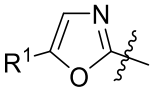
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

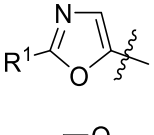
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

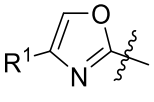
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

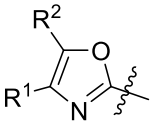
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

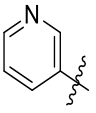
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

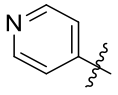
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

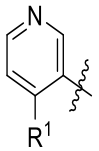
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

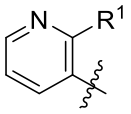
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

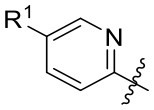
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

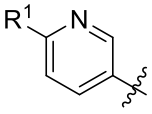
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es .

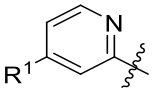
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

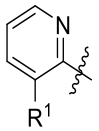
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

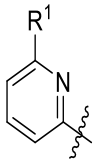
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

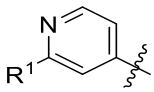
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

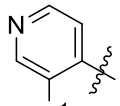
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

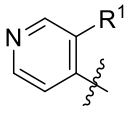
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

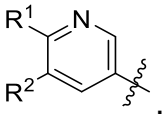
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

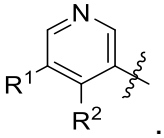
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

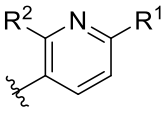
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

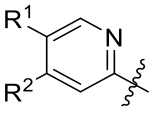
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

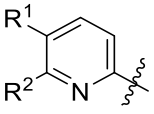
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

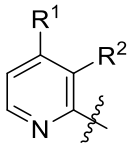
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

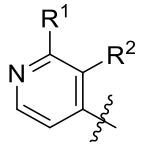
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

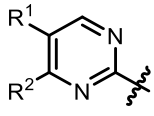
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

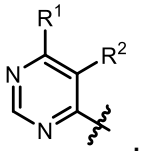
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

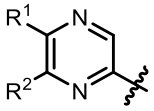
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

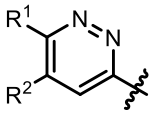
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

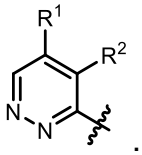
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

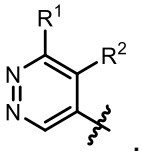
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

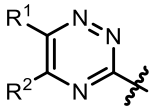
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

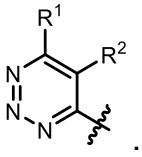
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

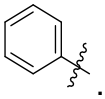
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

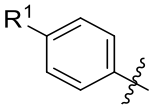
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

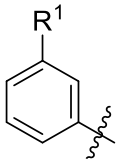
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

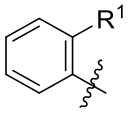
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

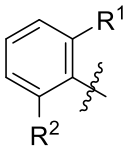
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

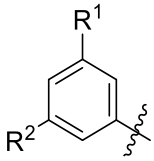
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

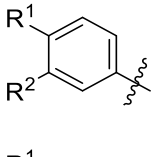
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

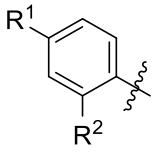
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

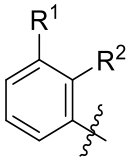
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

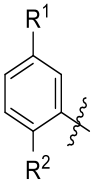
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

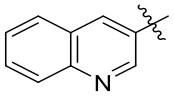
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

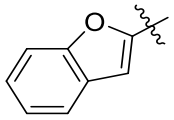
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

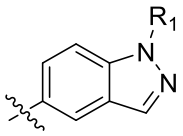
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

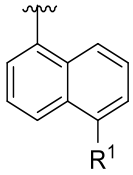
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

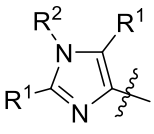
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

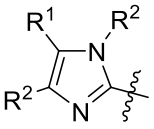
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

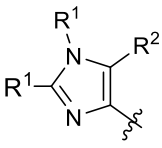
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

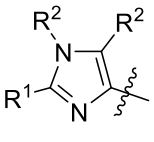
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

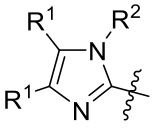
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

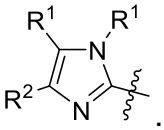
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

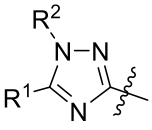
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

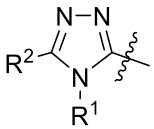
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

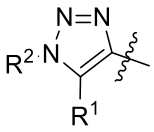
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

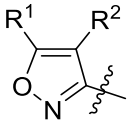
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

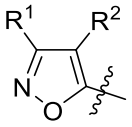
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

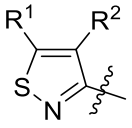
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

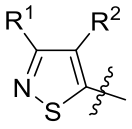
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

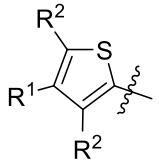
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

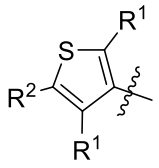
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

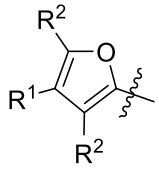
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

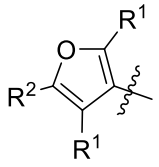
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

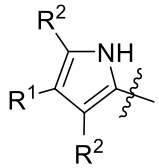
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

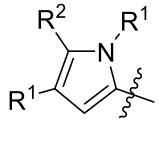
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

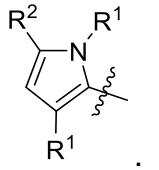
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

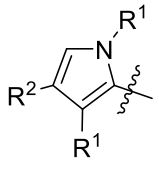
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

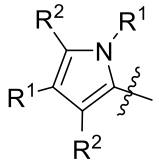
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

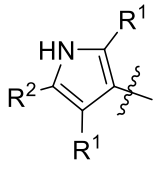
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

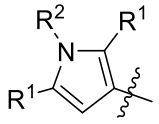
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

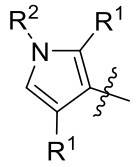
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

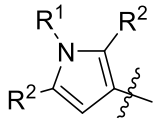
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

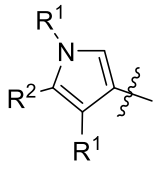
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

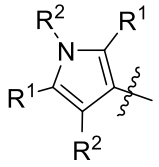
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

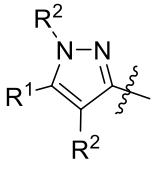
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

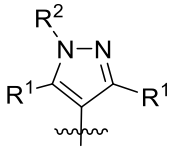
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

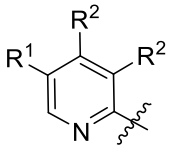
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

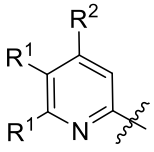
En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A sustituido es  .

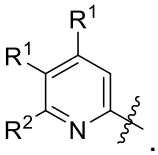
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

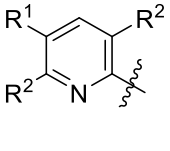
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

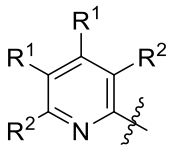
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

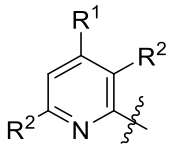
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

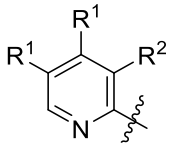
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es .

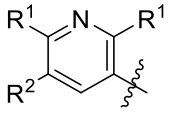
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

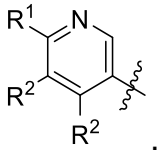
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

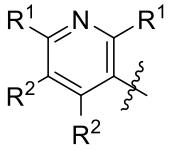
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

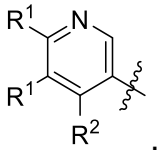
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

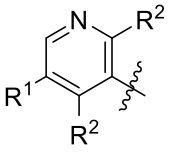
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

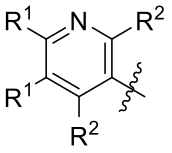
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

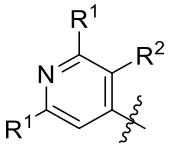
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

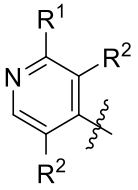
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

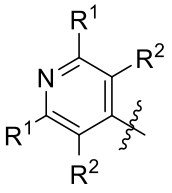
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

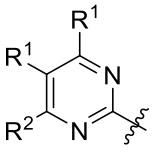
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

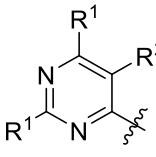
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

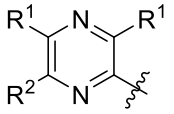
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

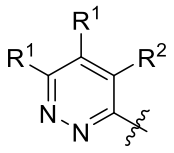
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

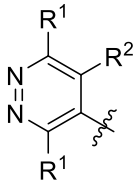
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

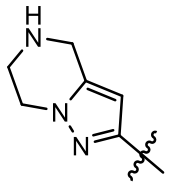
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

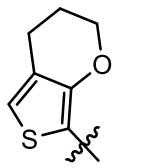
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

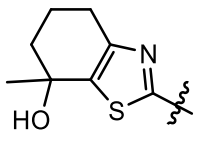
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es .

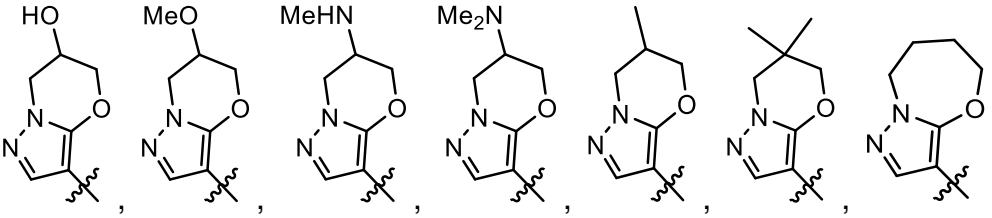
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

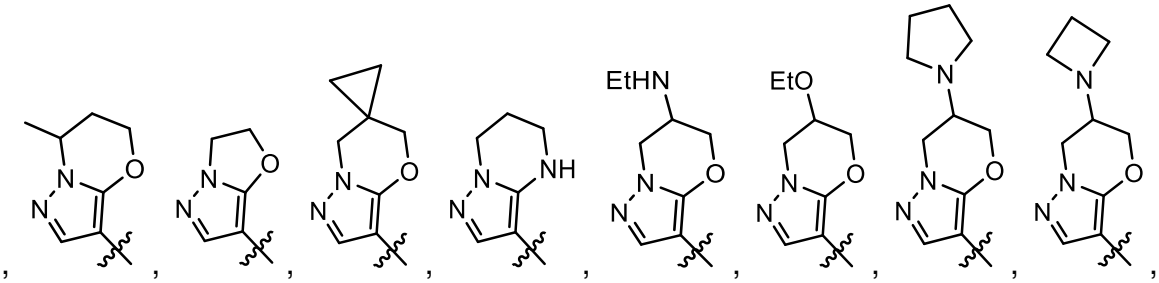
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

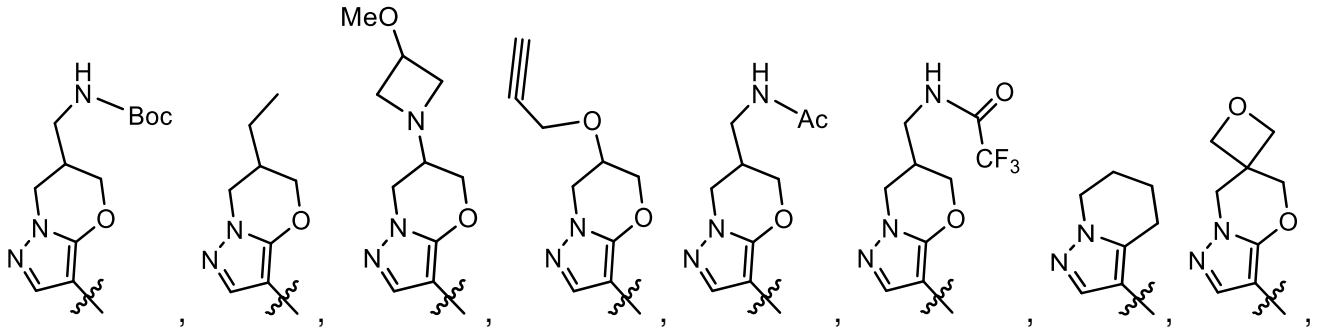
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

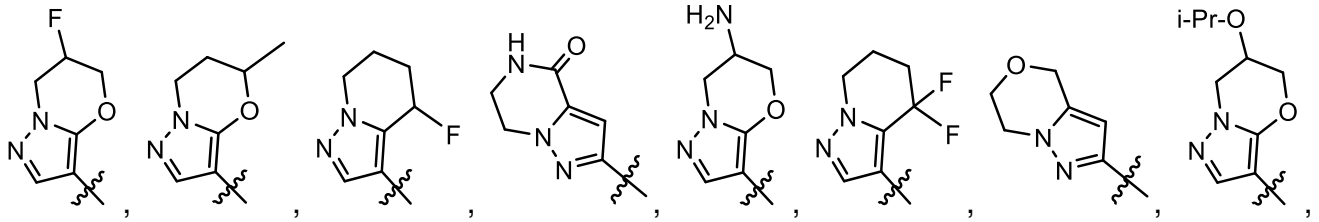
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

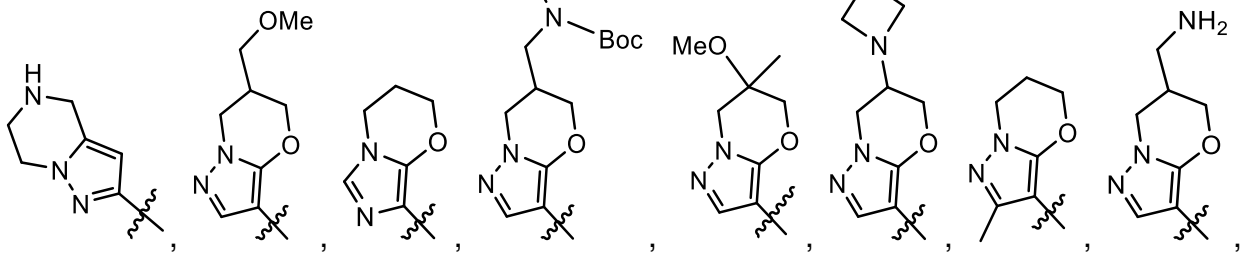
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en: 

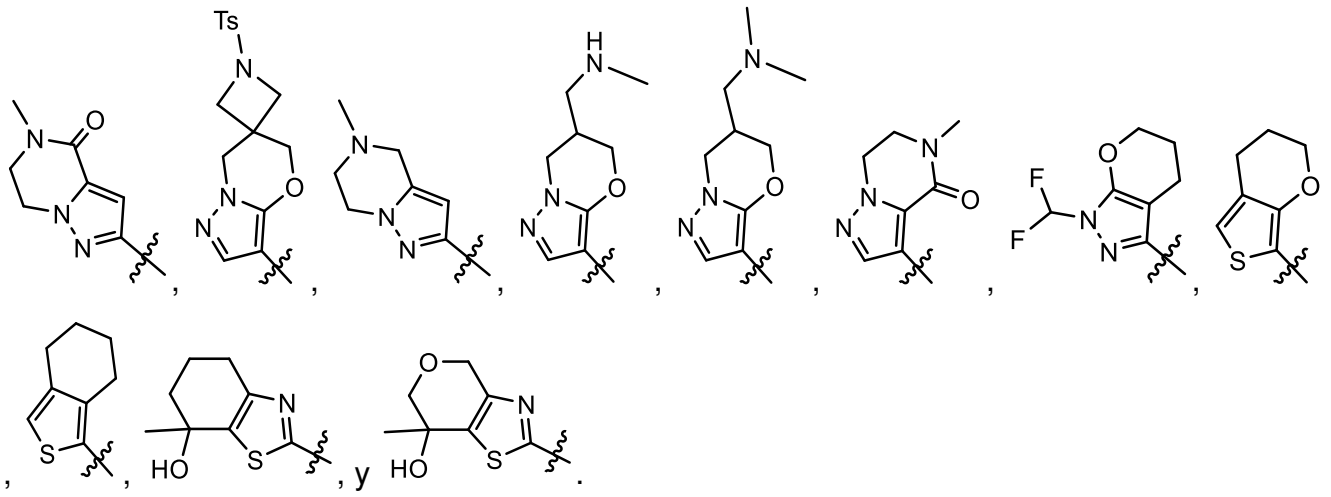
, 

, 

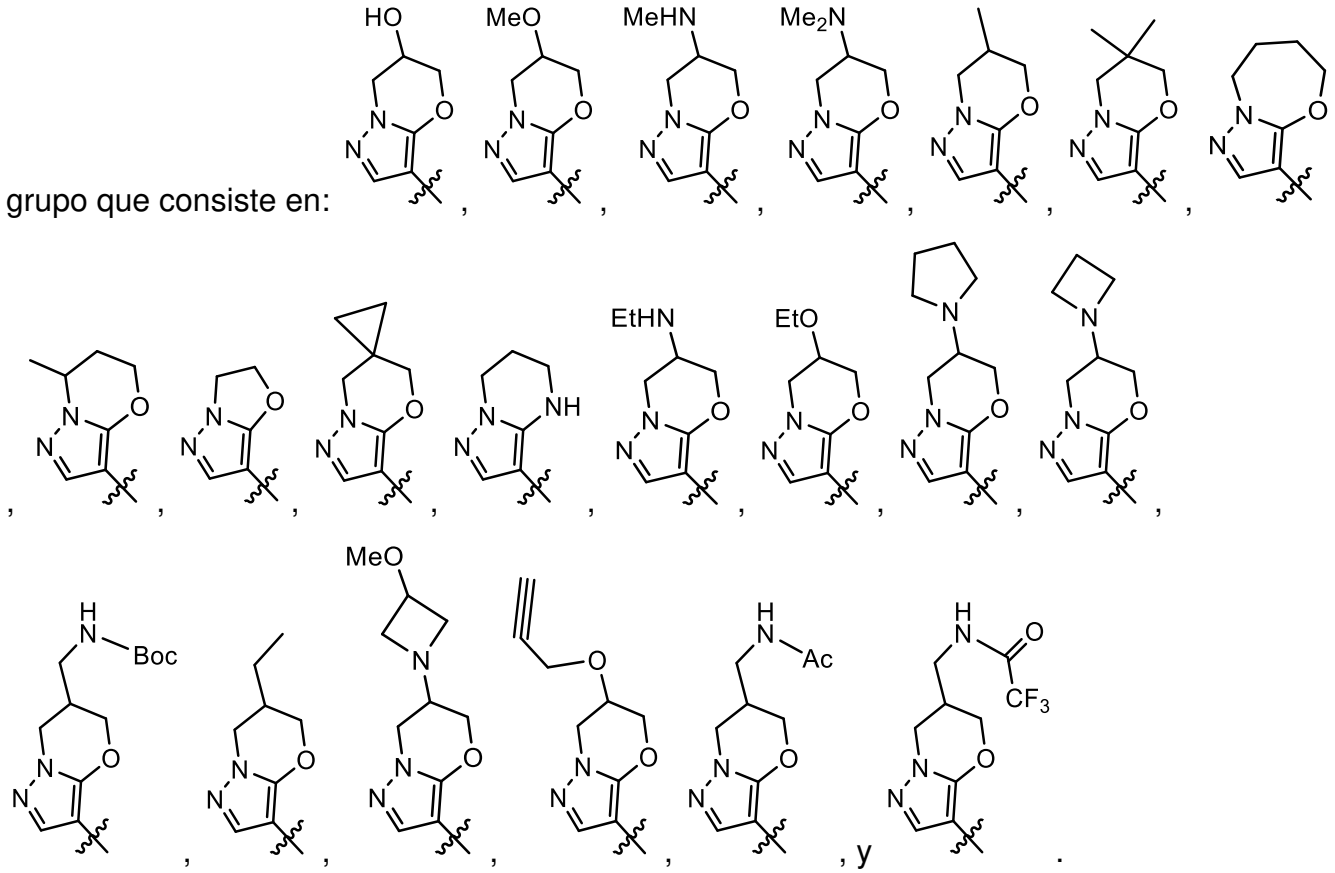
, 

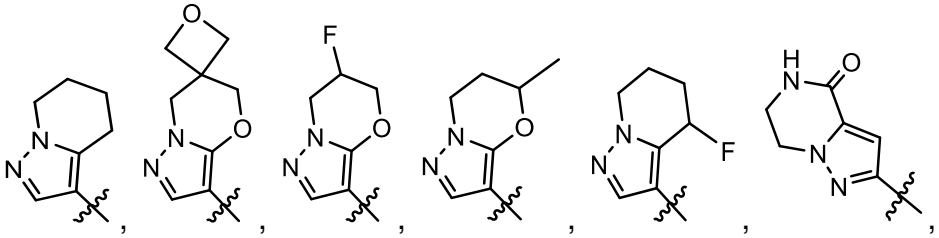
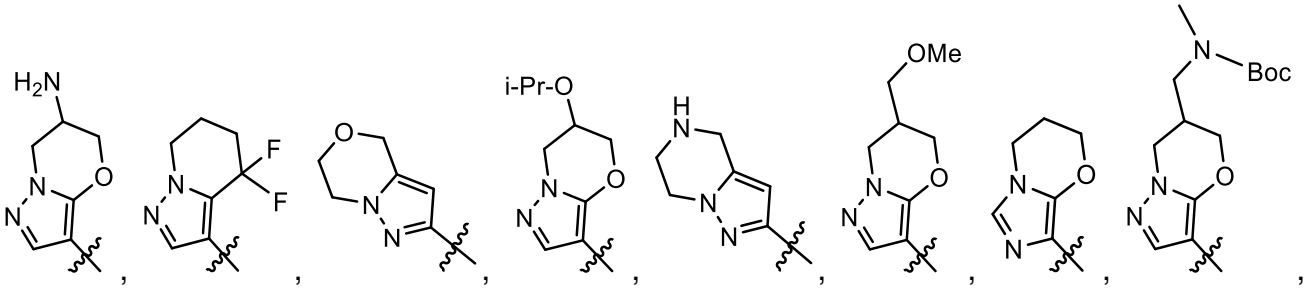
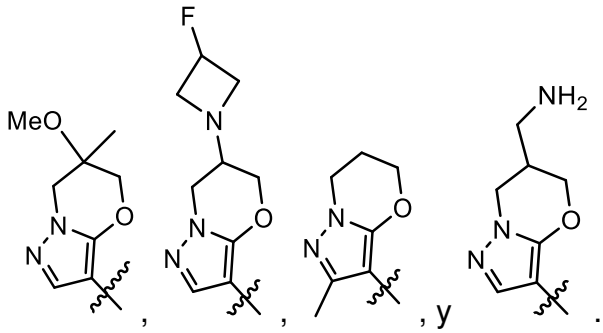
, 

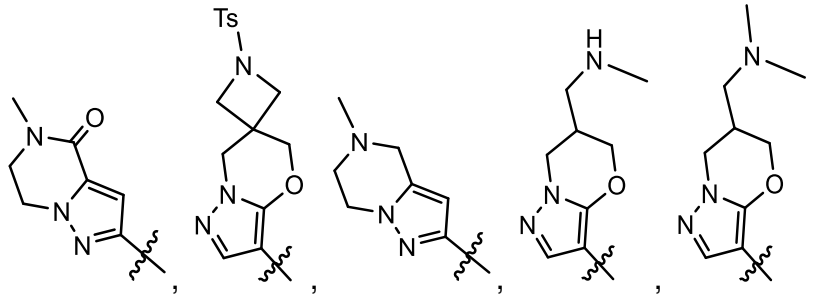
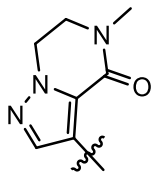
,

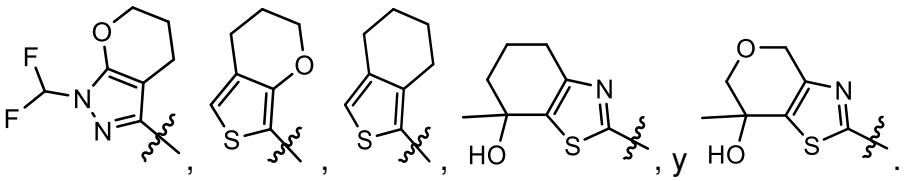


En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:

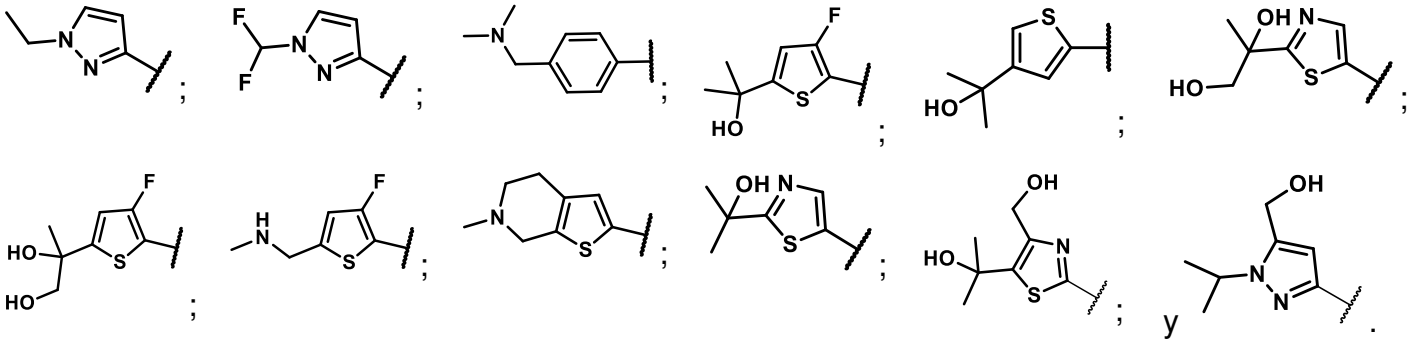


En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y .

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  , y  .

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  .

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido se selecciona de los siguientes:



En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA, cuando el anillo A es fenilo, entonces R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_3 alquilo, C_5–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, F, I, CN, NO_2, COC_2–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_2$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, NH–$(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros),

$NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;
en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;
en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;
o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4 o C_6–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA, cuando el anillo A es piridilo, entonces R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros),

OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_2–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, NH–$(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10}

cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

El anillo A' cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–1.

En algunas formas de realización, A' es un heteroarilo de 6 a 10 miembros (por ejemplo, 6 miembros) o un C_6–C_{10} (por ejemplo, C_6) arilo monocíclico o bicíclico, tal como fenilo.

En algunas formas de realización, A' es un heteroarilo de 6 a 10 miembros (por ejemplo, 6 miembros) o un C_7–C_{10} (por ejemplo, C_6) arilo monocíclico o bicíclico.

En algunas formas de realización, A' es un heteroarilo de 6 a 10 miembros (por ejemplo, 6 miembros).

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, A' es un C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización, A' es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 2 o más heteroátomos.

En algunas formas de realización, A' es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo y/o grupo heteroátomico seleccionado de N, NH, y NR^1.

En algunas formas de realización, A' es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo no está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$.

En algunas formas de realización, A' es un heteroarilo de 5 miembros que contiene azufre y en forma opcional uno o más nitrógenos.

En algunas formas de realización, A' es un C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización, A' es diferente de pirazolilo.

En algunas formas de realización, A' es tiofenilo (por ejemplo, tiofen–3–ilo).

En algunas formas de realización, A' es tiazolilo (por ejemplo, tiazol–2–ilo o tiazol–3–ilo).

En algunas formas de realización, A' es pirazolilo (por ejemplo, pirazol–2–ilo).

En algunas formas de realización, A' es imidazolilo (por ejemplo, imidazol–2–ilo).

En algunas formas de realización, A' es naftilo.

En algunas formas de realización, A' es furanilo.

En algunas formas de realización, A' es piridilo.

En algunas formas de realización, A' es indazolilo.

En algunas formas de realización, A' es fenilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A' es furanilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A' es tiofenilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A' es tiazolilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A' es pirazolilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A' es piridilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A' es indazolilo, m es 0 o 1, y n es 0, 1, o 2.

En algunas formas de realización, A' es tiazolilo, m es 1, y n es 1.

En algunas formas de realización, A' es pirazolilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A' es imidazolilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A' es pirrolilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A' es oxazolilo, m es 1, y n es 1.

En algunas formas de realización, A' es furanilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A' es isoxazolilo, m es 1, y n es 1.

En algunas formas de realización, A' es isotiazolilo, m es 1, y n es 1..

En algunas formas de realización, A' es triazolilo (por ejemplo, 1,2,3–triazolilo o 1,2,4–triazolilo), m es 1, y n es 1.

En algunas formas de realización, A' es piridinilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

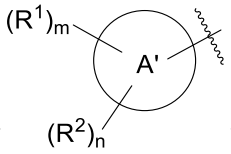
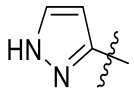
En algunas formas de realización, A' es piridimidinilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A' es pirazinilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A' es piridazinilo, m es 1 o 2, y n es 1 o 2.

En algunas formas de realización, A' es triazinilo, m es 1, y n es 1.

En algunas formas de realización, A' es uno de los anillos descriptos a continuación opcionalmente sustituido como se describe a continuación, en donde en cada caso el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A al resto S(O)(NHR^3)=N de la Fórmula AA.

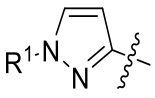
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido () es  .

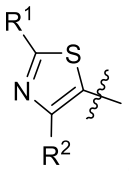
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es .

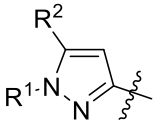
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es .

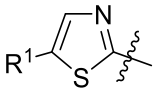
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es .

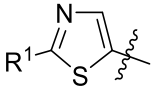
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es .

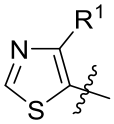
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

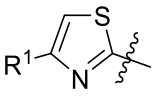
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

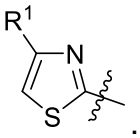
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

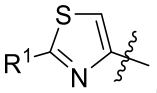
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

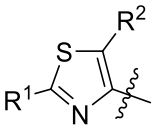
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

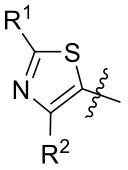
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

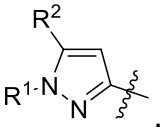
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

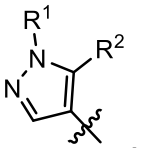
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

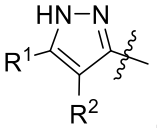
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

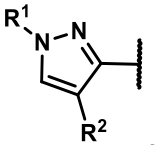
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

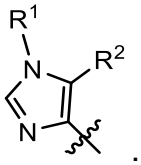
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

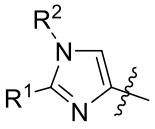
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

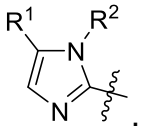
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

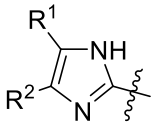
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

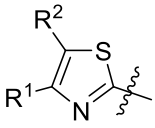
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

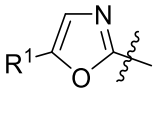
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

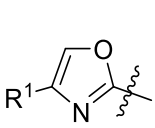
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

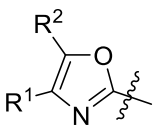
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

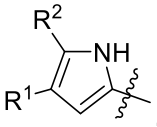
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

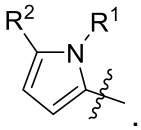
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

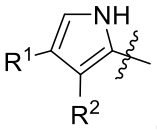
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

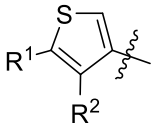
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

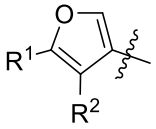
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es .

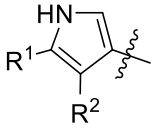
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

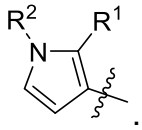
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

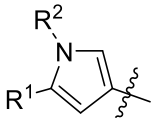
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

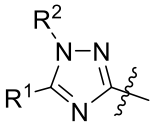
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

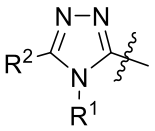
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

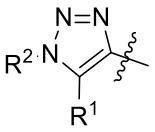
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

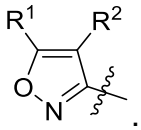
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

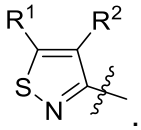
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

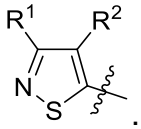
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

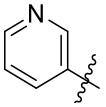
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

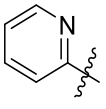
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

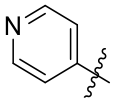
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es .

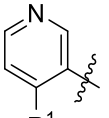
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

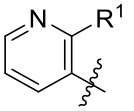
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

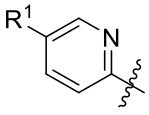
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

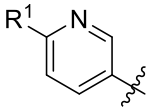
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

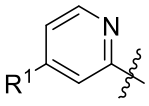
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

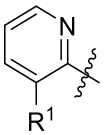
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

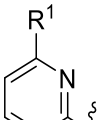
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

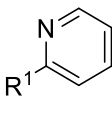
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

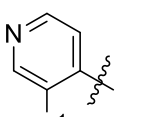
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

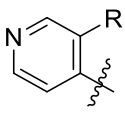
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

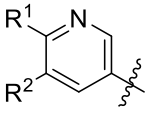
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

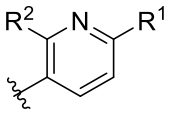
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

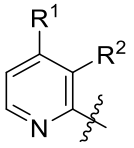
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

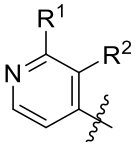
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

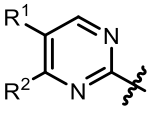
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

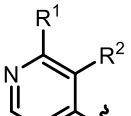
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

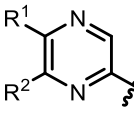
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

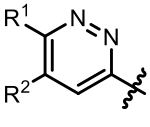
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

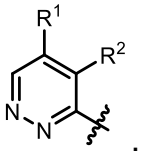
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

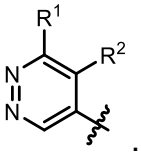
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

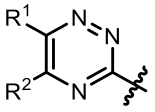
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

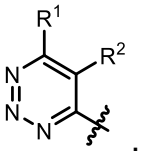
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

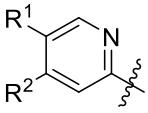
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es .

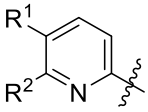
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

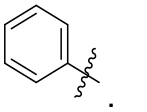
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

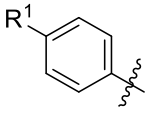
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

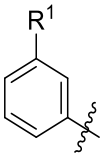
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

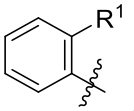
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

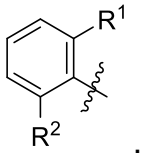
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

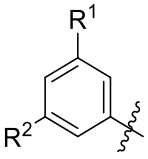
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es .

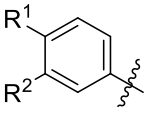
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

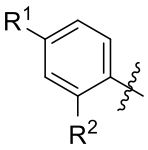
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

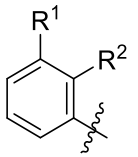
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

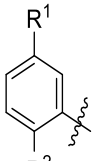
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

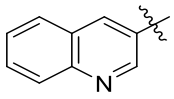
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

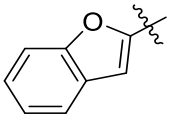
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

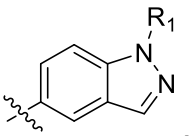
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

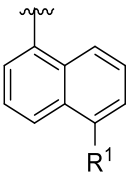
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

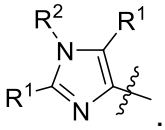
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

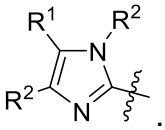
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

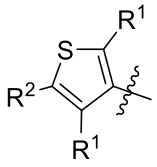
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

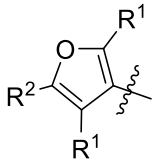
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

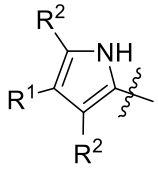
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

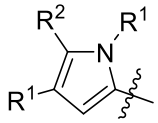
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

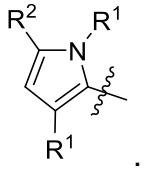
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

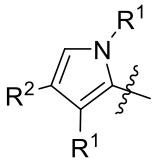
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

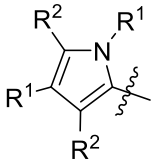
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

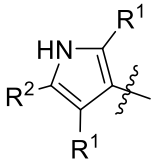
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

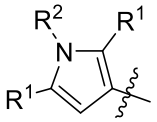
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

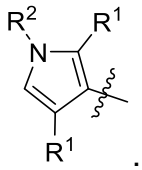
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

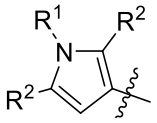
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

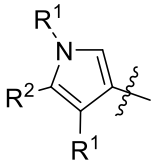
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

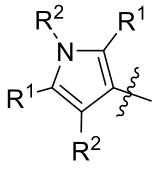
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

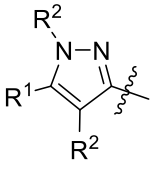
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

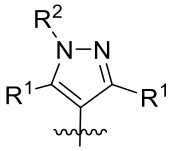
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

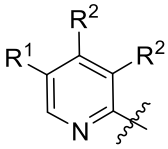
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

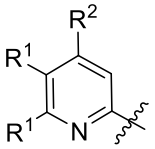
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

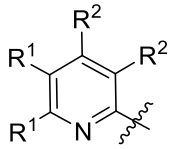
En algunas formas de realización, anillo A' sustituido es  .

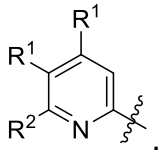
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

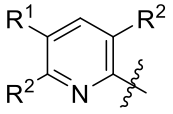
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

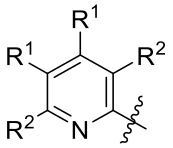
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

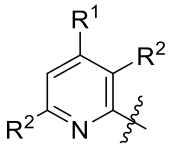
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

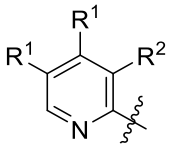
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

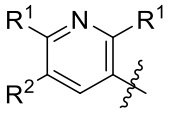
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

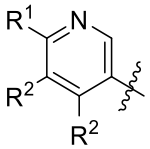
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

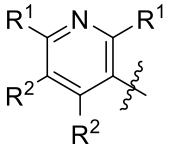
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

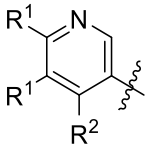
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

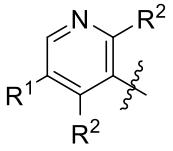
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

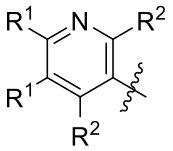
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

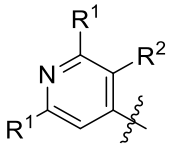
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

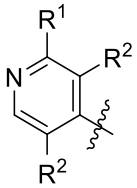
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

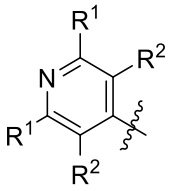
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

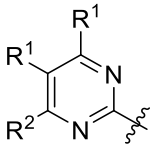
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

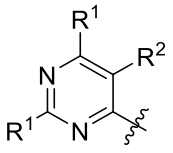
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

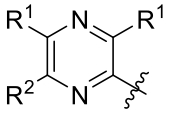
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

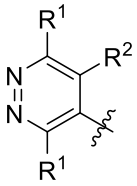
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

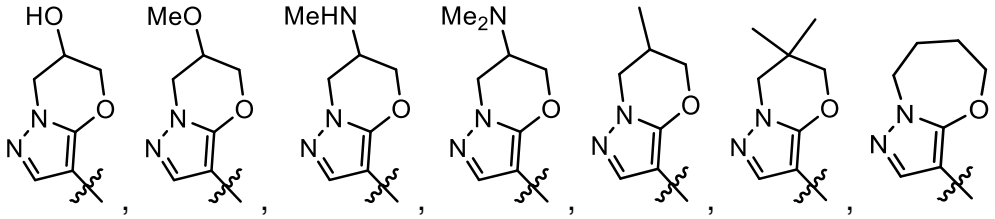
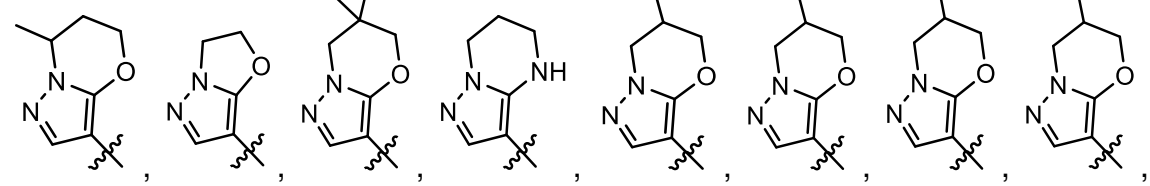
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

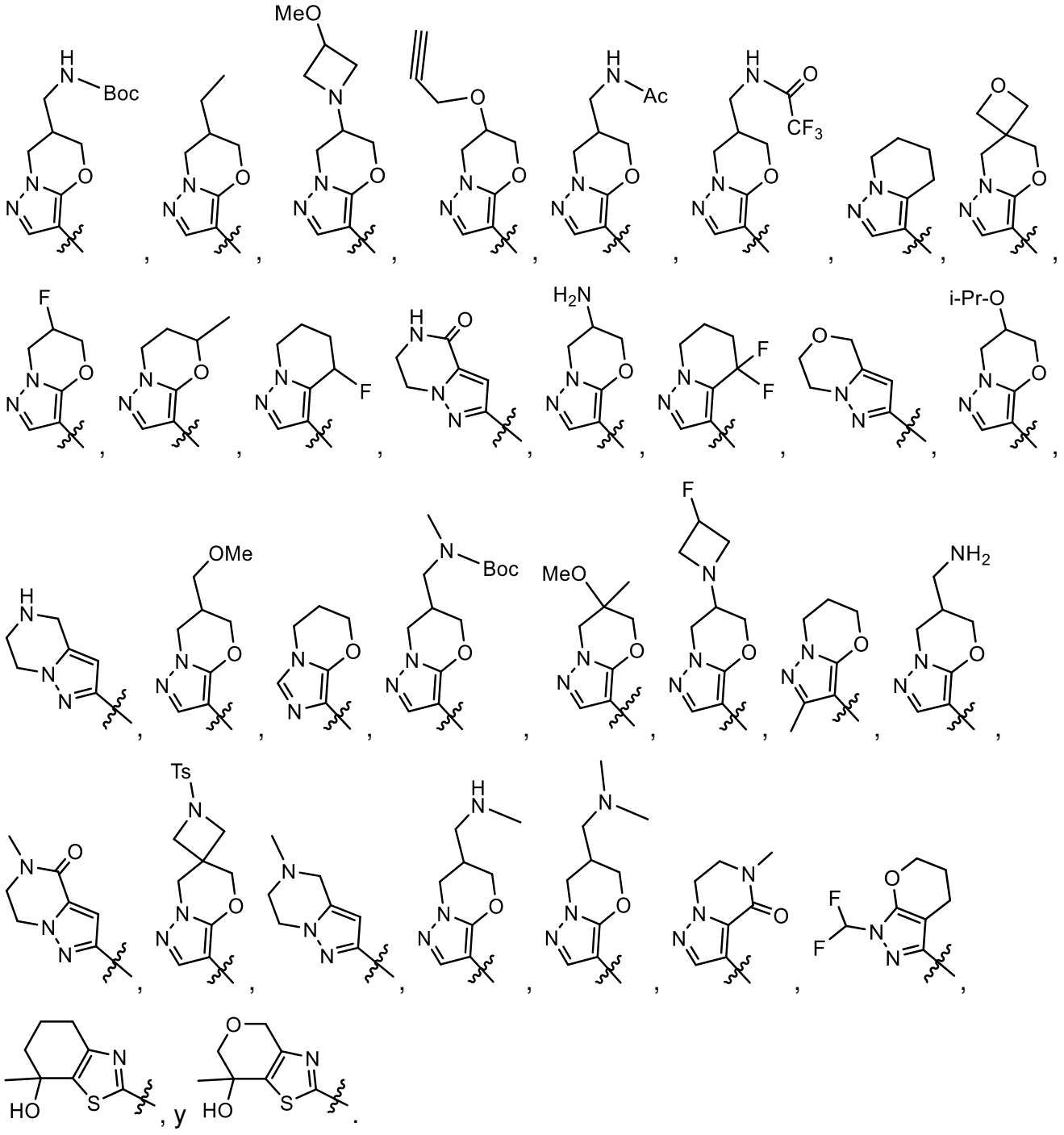
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es .

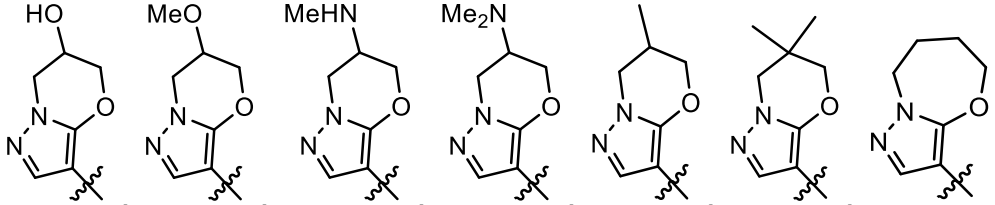
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es .

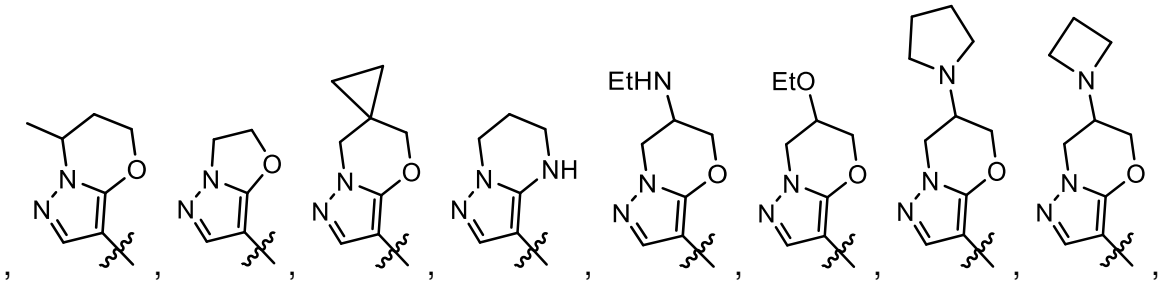
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido es  .

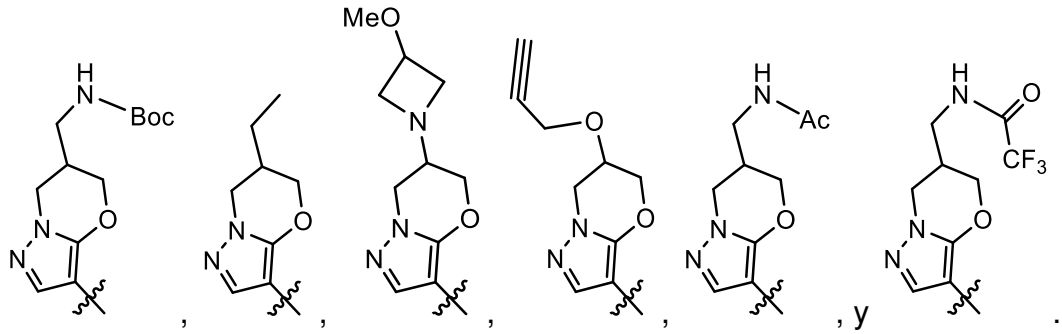
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,



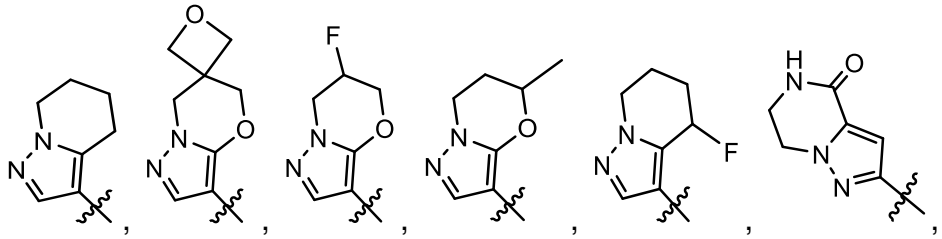
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:

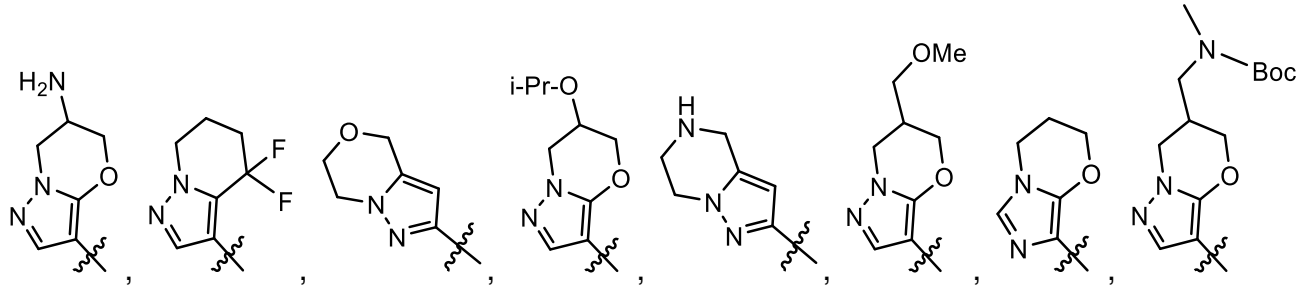


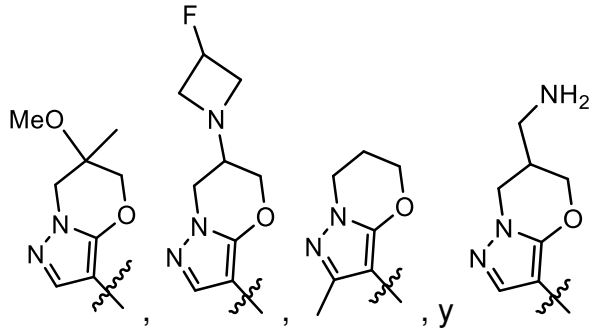


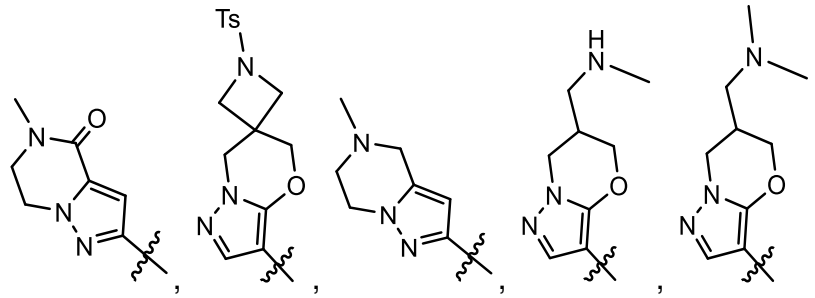
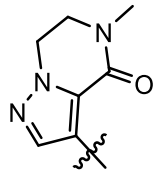


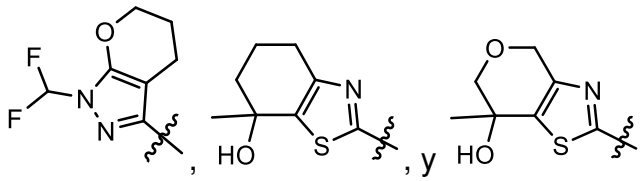
En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:



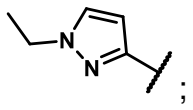
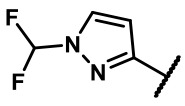
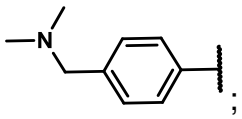
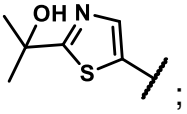


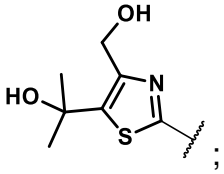
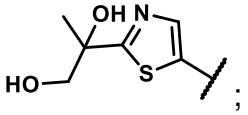
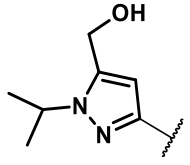


En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  , y  .

En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  .

En algunas formas de realización, el anillo A' opcionalmente sustituido se selecciona de los siguientes:

 ;  ;  ;  ;

 ;  ; y  .

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, cuando el anillo A' es fenilo, entonces R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_3 alquilo, C_5–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, F, I, CN, NO_2, COC_2–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_2$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros),

$NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, NH–(C=NR^{13})$NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, =NR^{10}, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4 o C_6–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, =NR^{10}, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno

o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, cuando el anillo A es piridilo, entonces R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_2–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, NH–$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

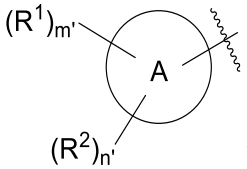
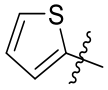
El anillo A'' cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–2.

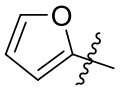
En algunas formas de realización, A'' es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$.

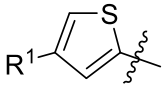
En algunas formas de realización, A'' es tiofen–2–ilo.

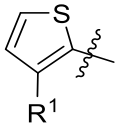
En algunas formas de realización, A'' es furan–2–ilo.

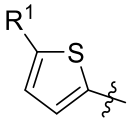
En algunas formas de realización, A'' es uno de los anillos descriptos a continuación opcionalmente sustituido como se describe a continuación, en donde en cada caso el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A al resto $S(O)(NHR^3)=N$ de la Fórmula AA.

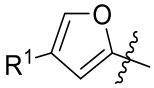
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido () es  .

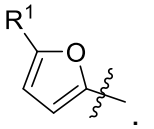
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

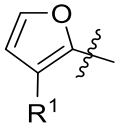
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

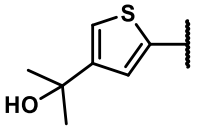
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

El anillo A'' cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–3.

En algunas formas de realización, A'' es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$.

En algunas formas de realización, A'' es tiofen–2–ilo.

En algunas formas de realización, A'' es furan–2–ilo.

En algunas formas de realización, A'' es furan–2–ilo sustituido con 2 $R^{1'}$.

En algunas formas de realización, A'' es furan–2–ilo sustituido con 2 $R^{2'}$.

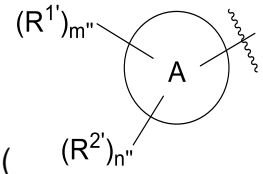
En algunas formas de realización, A'' es furan–2–ilo sustituido con 1 $R^{1'}$ y sustituido con 1 $R^{2'}$.

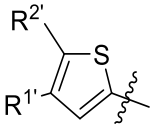
En algunas formas de realización, A'' es tiofen–2–ilo sustituido con 2 $R^{1'}$.

En algunas formas de realización, A'' es tiofen–2–ilo sustituido con 2 $R^{2'}$.

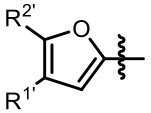
En algunas formas de realización, A'' es tiofen–2–ilo sustituido con 1 $R^{1'}$ y sustituido con 1 $R^{2'}$.

En algunas formas de realización, A'' es uno de los anillos descriptos a continuación opcionalmente sustituido como se describe a continuación, en donde en cada caso el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A'' al resto S(O)(NHR^3)=N de la Fórmula AA.

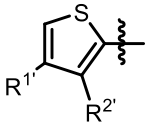
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido (

) es 

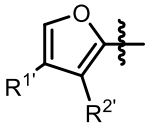
.

En algunas formas de realización, el anillo A'' opcionalmente sustituido es 

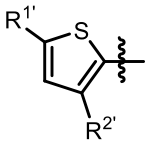
.

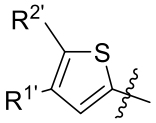
En algunas formas de realización, el anillo A'' opcionalmente sustituido es 

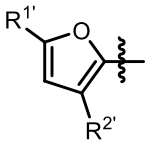
.

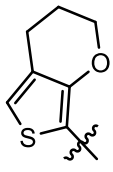
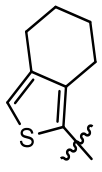
En algunas formas de realización, el anillo A'' opcionalmente sustituido es 

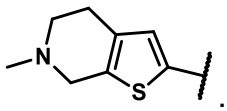
.

En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  y  .

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  .

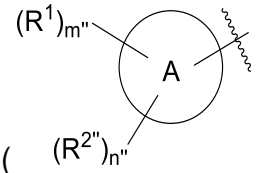
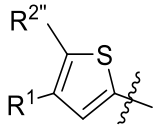
El anillo A'' cuando el compuesto es un compuesto de la Fórmula AA–4.

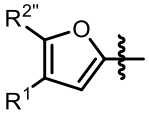
En algunas formas de realización, A'' es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$.

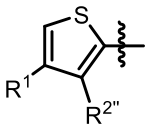
En algunas formas de realización, A'' es tiofen–2–ilo.

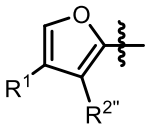
En algunas formas de realización, A'' es furan–2–ilo.

En algunas formas de realización, A'' es uno de los anillos descriptos a continuación opcionalmente sustituido como se describe a continuación, en donde en cada caso el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta A al resto $S(O)(NHR^3)=N$ de la Fórmula AA.

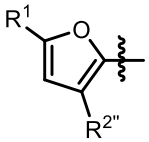
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido () es  .

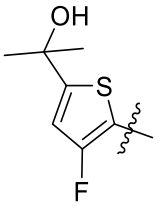
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

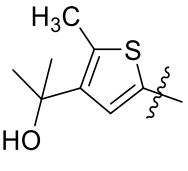
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

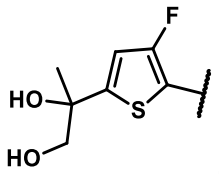
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

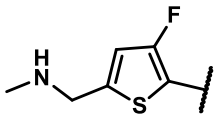
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es .

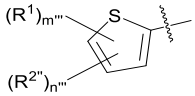
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

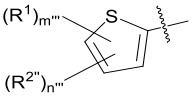
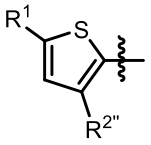
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

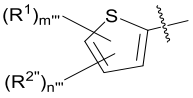
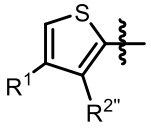
En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido es  .

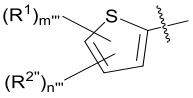
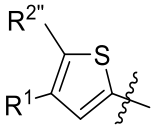
En algunas formas de realización, el anillo A'' opcionalmente sustituido es  .

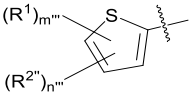
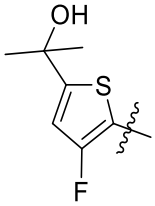
En algunas formas de realización, el anillo A'' opcionalmente sustituido es  .

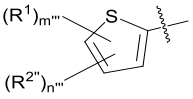
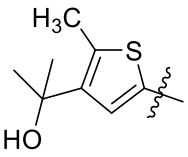
El anillo  *cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–5.*

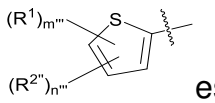
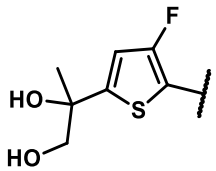
En algunas formas de realización,  es  .

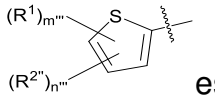
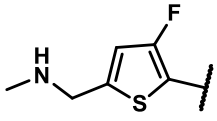
En algunas formas de realización,  es  .

En algunas formas de realización,  es  .

En algunas formas de realización,  es  .

En algunas formas de realización,  es  .

En algunas formas de realización,  es  .

En algunas formas de realización,  es  .

Los Grupos R^1, $R^{1'}$, R^2, $R^{2'}$ y $R^{2''}$.

Los Grupos R^1 y R^2.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, o NR^8R^9; C_3–C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; C_1–C_6 haloalquilo; C_1–C_6 alcoxi; C_1–C_6 haloalcoxi; halo; CN; CO–C_1–C_6 alquilo; CO–C_6–C_{10} arilo; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO_2C_1–C_6 alquilo; CO_2C_3–C_8 cicloalquilo; $OCOC_1$–C_6 alquilo; $OCOC_6$–C_{10} arilo; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C_6–C_{10} arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH_2; NHC_1–C_6 alquilo; $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$–C_6 alquilo; y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, o NR^8R^9.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; metilo; etilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; metilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; y fluoro. Por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo. Por ejemplo, R^1 es fluoro.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; etilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; y fluoro. Por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo (por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo; o R^1 es 1,2–dihidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, o NR^8R^9; C_3–C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a

7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; C_1–C_6 haloalquilo; C_1–C_6 alcoxi; C_1–C_6 haloalcoxi; halo; CN; CO–C_1–C_6 alquilo; CO–C_6–C_{10} arilo; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO_2C_1–C_6 alquilo; CO_2C_3–C_8 cicloalquilo; $OCOC_1$–C_6 alquilo; $OCOC_6$–C_{10} arilo; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C_6–C_{10} arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH_2; NHC_1–C_6 alquilo; $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$–C_6 alquilo; y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, o NR^8R^9.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; metilo; etilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; metilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; etilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; y fluoro.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; y fluoro.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; y 1,2,3–trihidroxi–2–propilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9.

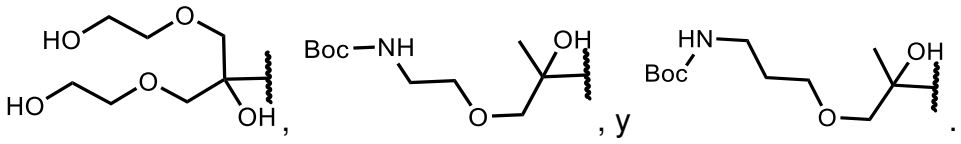
En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–amino–2–hidroxi–prop–2–ilo; 1–acetamido–2–hidroxi–prop–2–ilo; y 1–(*ter*–butoxicarbonilo)amino–2–hidroxi–prop–2–ilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) R^{15}.

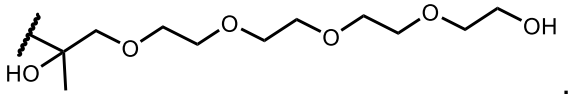
En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1 o 2), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; 1–(2–benciloxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de:



, , y .

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 > 1), uno o más R^1 es  .

En algunas formas de realización, uno o más R^1 es de manera independiente C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9 y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más halo.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de: (metilamino)metilo; (2,2–difluoroet–1–ilo)(metilo)aminometilo; (2,2,2–trifluoroet–1–ilo)(metilo)aminometilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; 2–((metilo)aminometilo)–prop–2–ilo; 2–((metilo)amino)–prop–2–ilo; (metilo)(ciclopropilometilo)aminometilo; (metilo)(2–(dimetilamino)et–1–ilo)aminometilo; (ciclobutilo)(metilo)aminometilo; 1–(ciclobutilo)amino–et–1–ilo; isopropiloaminometilo; (ciclobutilo)aminometilo; cicloheptiloaminometilo; tetrahidropiraniloaminometilo; sec–butiloaminometilo; etilaminometilo; aliloaminometilo; (2,2–difluoroet–1–ilo)aminometilo; (2–metoxi–et–1–ilo)aminometilo; (2–metoxi–et–1–ilo)(metilo)aminometilo; 2–fluoro–1–dimetilamino–et–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2–difluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trifluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trimetiloet–1–ilo; y dimetilamino(ciclopropilo)metilo (por ejemplo, uno o más R^1 es dimetilaminometilo o metilaminometilo).

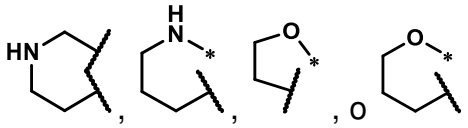
En algunas formas de realización, uno o más R^1 es C_1–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es C_2–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Como ejemplos no limitantes, R^1 es etilo o difluorometilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más C1–C6 alquilo. Por ejemplo, R^1 es 5–metilo–oxazolidin–2–ona–5–ilo.

En ciertas de cualquiera de las formas de realización anteriores de R^1, uno o más R^2 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alcoxi, y halo.

En algunas formas de realización, R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico (por ejemplo, C_5 o C_6 anillo carbocíclico) o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros, en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo), C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, isopropoxil), OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, azetidinilo o oxetanilo), y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9 (por ejemplo, amino, metilamino, o dimetilamino), $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_5–C_6 carbocíclico en forma opcional independientemente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, metilo, isopropoxilo, azetidinilo, oxetanilo, en donde el metilo, isopropoxilo, azetidinilo, y oxetanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, fluoro, amino, metilamino, y dimetilamino; o

R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados juntos, forman de manera independiente  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, metilo, isopropoxilo, azetidinilo, oxetanilo, en donde el metilo, isopropoxilo, azetidinilo, y oxetanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, fluoro, amino, metilamino, y dimetilamino; en donde el asterisco representa un punto de unión a un átomo de carbono; y el representa un punto de unión a un átomo de carbono o nitrógeno.

En algunas formas de realización, R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un anillo bicíclico espirocíclico C_4–C_{12} carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, metilo, isopropoxilo, azetidinilo, oxetanilo, en donde el metilo, isopropoxilo, azetidinilo, y oxetanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, fluoro, amino, metilamino, y dimetilamino.

En algunas formas de realización, R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un anillo bicíclico espirocíclico anillo heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), en donde el anillo carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, metilo, isopropoxilo, azetidinilo, oxetanilo, en donde el metilo, isopropoxilo, azetidinilo, y oxetanilo

están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, fluoro, amino, metilamino, y dimetilamino.

En algunas formas de realización, R^1 y R^2 son diferentes.
En algunas formas de realización, R^1 y R^2 son iguales.
En algunas formas de realización, R^1 es *para* o *meta* con respecto a R^2.
En algunas formas de realización, R^1 es *para* u *orto* con respecto a R^2.
En algunas formas de realización, R^1 está en orto o *meta* a R^2.
En algunas formas de realización, R^1 es *para* a R^2.
En algunas formas de realización, R^1 es *meta* a R^2.
En algunas formas de realización, R^1 está en orto a R^2.

Los Grupos R^1 y R^2 cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–1.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, o NR^8R^9; C_3–C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; C_1–C_6 haloalquilo; C_1–C_6 alcoxi; C_1–C_6 haloalcoxi; halo; CN; CO–C_1–C_6 alquilo; CO–C_6–C_{10} arilo; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO_2C_1–C_6 alquilo; CO_2C_3–C_8 cicloalquilo; $OCOC_1$–C_6 alquilo; $OCOC_6$–C_{10} arilo; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C_6–C_{10} arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH_2; NHC_1–C_6 alquilo; $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$–C_6 alquilo; y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, o NR^8R^9.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; metilo; etilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; metilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; etilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; y fluoro. Por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo (por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo; o R^1 es 1,2–dihidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; y fluoro. Por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo. Por ejemplo, R^1 es fluoro.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, o NR^8R^9; C_3–C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a

7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; C_1–C_6 haloalquilo; C_1–C_6 alcoxi; C_1–C_6 haloalcoxi; halo; CN; CO–C_1–C_6 alquilo; CO–C_6–C_{10} arilo; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO_2C_1–C_6 alquilo; CO_2C_3–C_8 cicloalquilo; $OCOC_1$–C_6 alquilo; $OCOC_6$–C_{10} arilo; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C_6–C_{10} arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH_2; NHC_1–C_6 alquilo; $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$–C_6 alquilo; y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, o NR^8R^9.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; metilo; etilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; metilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; etilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; y fluoro.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; y fluoro.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; y 1,2,3–trihidroxi–2–propilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9.

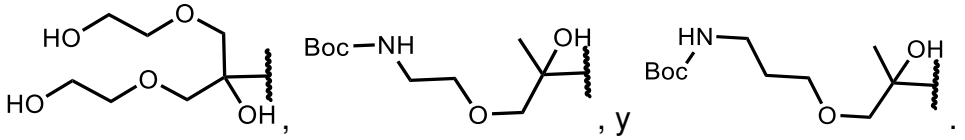
En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–amino–2–hidroxi–prop–2–ilo; 1–acetamido–2–hidroxi–prop–2–ilo; y 1–(*ter*–butoxicarbonilo)amino–2–hidroxi–prop–2–ilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) R^{15}.

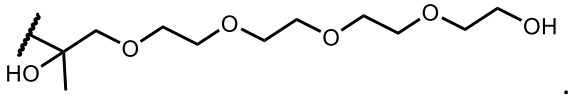
En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1 o 2), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; 1–(2–benciloxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de:



, , y .

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 > 1), uno o más R^1 es  .

En algunas formas de realización, uno o más R^1 es de manera independiente C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9 y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más halo.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de: (metilamino)metilo; (2,2–difluoroet–1–ilo)(metilo)aminometilo; (2,2,2–trifluoroet–1–ilo)(metilo)aminometilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; 2–((metilo)aminometilo)–prop–2–ilo; 2–((metilo)amino)–prop–2–ilo; (metilo)(ciclopropilometilo)aminometilo; (metilo)(2–(dimetilamino)et–1–ilo)aminometilo; (ciclobutilo)(metilo)aminometilo; 1–(ciclobutilo)amino–et–1–ilo; isopropiloaminometilo; (ciclobutilo)aminometilo; cicloheptiloaminometilo; tetrahidropiraniloaminometilo; sec–butiloaminometilo; etilaminometilo; aliloaminometilo; (2,2–difluoroet–1–ilo)aminometilo; (2–metoxi–et–1–ilo)aminometilo; (2–metoxi–et–1–ilo)(metilo)aminometilo; 2–fluoro–1–dimetilamino–et–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2–difluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trifluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trimetiloet–1–ilo; y dimetilamino(ciclopropilo)metilo (por ejemplo, uno o más R^1 es dimetilaminometilo o metilaminometilo).

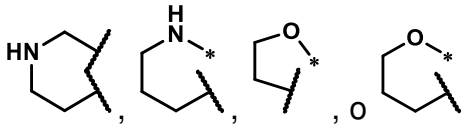
En algunas formas de realización, uno o más R^1 es C_1–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es C_2–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Como ejemplos no limitativos, R^1 es etilo o difluorometilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más C1–C6 alquilo. Por ejemplo, R^1 es 5–metilo–oxazolidin–2–ona–5–ilo.

En ciertas de cualquiera de las formas de realización anteriores de R^1, uno o más R^2 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alcoxi, y halo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico (por ejemplo, C_5 o C_6 anillo carbocíclico) o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo), C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, isopropoxil), OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, azetidinilo o oxetanilo), y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9 (por ejemplo, amino, metilamino, o dimetilamino), $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_5–C_6 carbocíclico en forma opcional independientemente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, metilo, isopropoxilo, azetidinilo, oxetanilo, en donde el metilo, isopropoxilo, azetidinilo, y oxetanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, fluoro, amino, metilamino, y dimetilamino; o

R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados juntos, forman de manera independiente  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, metilo, isopropoxilo, azetidinilo, oxetanilo, en donde el metilo, isopropoxilo, azetidinilo, y oxetanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, fluoro, amino, metilamino, y dimetilamino; en donde el asterisco representa un punto de unión a un átomo de carbono; y el representa un punto de unión a un átomo de carbono o nitrógeno.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un anillo bicíclico espirocíclico C_4–C_{12} carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, metilo, isopropoxilo, azetidinilo, oxetanilo, en donde el metilo, isopropoxilo, azetidinilo, y oxetanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, fluoro, amino, metilamino, y dimetilamino.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un anillo bicíclico espirocíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), en donde el anillo carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, metilo, isopropoxilo, azetidinilo, oxetanilo, en donde el metilo, isopropoxilo,

azetidinilo, y oxetanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, fluoro, amino, metilamino, y dimetilamino.

Los Grupos R^1 y R^2 cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–2.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, o NR^8R^9; C_3–C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; C_1–C_6 haloalquilo; C_1–C_6 alcoxi; C_1–C_6 haloalcoxi; halo; CN; CO–C_1–C_6 alquilo; CO–C_6–C_{10} arilo; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO_2C_1–C_6 alquilo; CO_2C_3–C_8 cicloalquilo; $OCOC_1$–C_6 alquilo; $OCOC_6$–C_{10} arilo; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C_6–C_{10} arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH_2; NHC_1–C_6 alquilo; $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$–C_6 alquilo; y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, o NR^8R^9.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; metilo; etilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; metilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; y fluoro. Por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo. Por ejemplo, R^1 es fluoro.

En algunas formas de realización, R^1, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; etilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; y fluoro. Por ejemplo, R^1, cuando está presente, es 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo (por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo; o R^1 es 1,2–dihidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, o NR^8R^9; C_3–C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; C_1–C_6 haloalquilo; C_1–C_6 alcoxi; C_1–C_6 haloalcoxi; halo; CN; CO–C_1–C_6 alquilo; CO–C_6–C_{10} arilo; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO_2C_1–C_6 alquilo; CO_2C_3–C_8 cicloalquilo; $OCOC_1$–C_6 alquilo; $OCOC_6$–C_{10} arilo; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C_6–C_{10} arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH_2; NHC_1–C_6 alquilo; $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$–C_6 alquilo; y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, o NR^8R^9.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; metilo; etilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; metilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; etilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; y fluoro.

En algunas formas de realización, R^2, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en metilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; y fluoro.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–

hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; y 1,2,3–trihidroxi–2–propilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9.

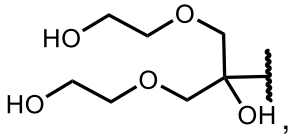
En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–amino–2–hidroxi–prop–2–ilo; 1–acetamido–2–hidroxi–prop–2–ilo; y 1–(*ter*–butoxicarbonilo)amino–2–hidroxi–prop–2–ilo.

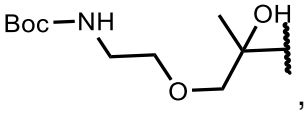
En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) R^{15}.

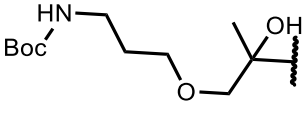
En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1 o 2), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; 1–(2–benciloxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de:

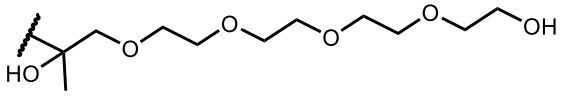


,


, y


.

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 > 1), uno o más R^1 es



.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 es de manera independiente C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9 y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más halo.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de: (metilamino)metilo; (2,2–difluoroet–1–ilo)(metilo)aminometilo; (2,2,2–trifluoroet–1–ilo)(metilo)aminometilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; 2–((metilo)aminometilo)–prop–2–ilo; 2–((metilo)amino)–prop–2–ilo;

(metilo)(ciclopropilometilo)aminometilo; (metilo)(2–(dimetilamino)et–1–ilo)aminometilo; (ciclobutilo)(metilo)aminometilo; 1–(ciclobutilo)amino–et–1–ilo; isopropiloaminometilo; (ciclobutilo)aminometilo; cicloheptiloaminometilo; tetrahidropiraniloaminometilo; sec–butiloaminometilo; etilaminometilo; aliloaminometilo; (2,2–difluoroet–1–ilo)aminometilo; (2–metoxi–et–1–ilo)aminometilo; (2–metoxi–et–1–ilo)(metilo)aminometilo; 2–fluoro–1–dimetilamino–et–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2–difluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trifluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trimetiloet–1–ilo; y dimetilamino(ciclopropilo)metilo (por ejemplo, uno o más R^1 es dimetilaminometilo o metilaminometilo).

En algunas formas de realización, uno o más R^1 es C_1–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es C_2–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Como ejemplos no limitativos, R^1 es etilo o difluorometilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más C1–C6 alquilo. Por ejemplo, R^1 es 5–metilo–oxazolidin–2–ona–5–ilo.

En ciertas de cualquiera de las formas de realización anteriores de R^1, uno o más R^2 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alcoxi, y halo.

En algunas formas de realización, un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, cuando el compuesto de la Fórmula AA es un compuesto de la Fórmula AA–2, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10

miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

Los Grupos $R^{1'}$ y $R^{2'}$ cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–3.

En algunas formas de realización, $R^{1'}$, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, o NR^8R^9; C_3–C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; C_1–C_6 haloalquilo; C_1–C_6 alcoxi; C_1–C_6 haloalcoxi; Cl; Br; I; CN; CO–C_1–C_6 alquilo; CO–C_6–C_{10} arilo; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO_2C_1–C_6 alquilo; CO_2C_3–C_8 cicloalquilo; $OCOC_1$–C_6 alquilo; $OCOC_6$–C_{10} arilo; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C_6–C_{10} arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH_2; NHC_1–C_6 alquilo; $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$–C_6 alquilo; y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, $R^{1'}$, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, o NR^8R^9.

En algunas formas de realización, $R^{1'}$, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; isopropilo; etilo; 2–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; 1–(dimetilamino)etilo; cloro; fenilo;

piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$. En ciertas de estas formas de realización, $R^{1'}$ es 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo. Por ejemplo, $R^{1'}$ es 2–hidroxi–2–propilo. Como otro ejemplo, $R^{1'}$ es 1,2–dihidroxi–2–propilo.

En algunas formas de realización, $R^{1'}$, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; 1–(dimetilamino)etilo; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$. Por ejemplo, $R^{1'}$ es 2–hidroxi–2–propilo.

En algunas formas de realización, $R^{2'}$, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, o NR^8R^9; C_3–C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; C_1–C_6 haloalquilo; C_1–C_6 alcoxi; C_1–C_6 haloalcoxi; Cl; Br; I; CN; CO–C_1–C_6 alquilo; CO–C_6–C_{10} arilo; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO_2C_1–C_6 alquilo; CO_2C_3–C_8 cicloalquilo; $OCOC_1$–C_6 alquilo; $OCOC_6$–C_{10} arilo; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C_6–C_{10} arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH_2; NHC_1–C_6 alquilo; $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$–C_6 alquilo; y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, $R^{2'}$, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, o NR^8R^9.

En algunas formas de realización, $R^{2'}$, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; isopropilo; etilo; 2–

hidroxi–2–propilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; 1–(dimetilamino)etilo; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$. Por ejemplo, $R^{2'}$ es 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo (por ejemplo, $R^{2'}$ es 2–hidroxi–2–propilo; o $R^{2'}$ es 1,2–dihidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización, $R^{2'}$, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; 1–(dimetilamino)etilo; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$. Por ejemplo, $R^{2'}$ es 2–hidroxi–2–propilo.

En algunas formas de realización, uno o más $R^{1'}$ cuando está presente es de manera independiente un C_2–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más $R^{1'}$ es seleccionado de manera independiente de 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 2–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; y 1,2,3–trihidroxi–2–propilo.

En algunas formas de realización, uno o más $R^{1'}$ cuando está presente es de manera independiente un C_2–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9.

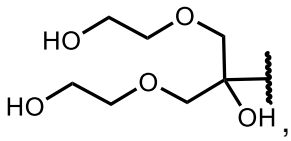
En ciertas de estas formas de realización, uno o más $R^{1'}$ es seleccionado de manera independiente de 1–amino–2–hidroxi–prop–2–ilo; 1–acetamido–2–hidroxi–prop–2–ilo; y 1–(*ter*–butoxicarbonilo)amino–2–hidroxi–prop–2–ilo.

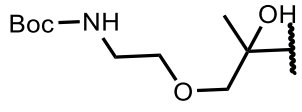
En algunas formas de realización, uno o más $R^{1'}$ cuando está presente es de manera independiente un C_2–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) R^{15}.

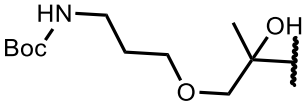
En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1 o 2), uno o más $R^{1'}$ es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; 1–(2–benciloxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más $R^{1'}$ es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más $R^{1'}$ es seleccionado de manera independiente de:

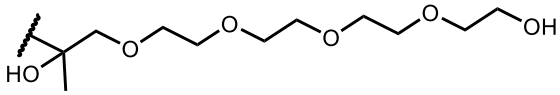


,


, y


.

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 > 1), uno o más $R^{1'}$ es



.

En algunas formas de realización, uno o más $R^{1'}$ es de manera independiente C_2–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9 y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más halo.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más $R^{1'}$ es seleccionado de manera independiente de: 1–(dimetilamino)etilo; 2–((metilo)aminometilo)–prop–2–ilo; 2–((metilo)amino)–prop–2–ilo; (1–(ciclobutilo)amino–et–1–ilo; 2–fluoro–1–dimetilamino–et–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2–difluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trifluoroet–1–ilo; y 1–dimetilamino–2,2,2–trimetiloet–1–ilo.

En algunas formas de realización, uno o más $R^{1'}$ es C_2–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas de estas formas de realización, uno o más $R^{1'}$ es C_2–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Como ejemplos no limitativos, $R^{1'}$ es etilo o difluoroetilo.

En algunas formas de realización, uno o más $R^{1'}$ cuando está presente es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alquilo. Por ejemplo, $R^{1'}$ es 5–metilo–oxazolidin–2–ona–5–ilo.

En ciertas de cualquiera de las formas de realización anteriores de $R^{1'}$, uno o más $R^{2'}$ es seleccionado de manera independiente de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alcoxi, Br, Cl, y I.

En algunas formas de realización, un par de $R^{1'}$ y $R^{2'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son iguales.
En algunas formas de realización, $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son diferentes.
En algunas formas de realización, $R^{1'}$ es *meta* a $R^{2'}$.
En algunas formas de realización, $R^{1'}$ está en orto a $R^{2'}$.

R^1 y $R^{2''}$ cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–4.
En algunas formas de realización, R^1 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, o NR^8R^9; C_3–C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; C_1–C_6 haloalquilo; C_1–C_6 alcoxi; C_1–C_6 haloalcoxi; halo; CN; CO–C_1–C_6 alquilo; CO–C_6–C_{10} arilo; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO_2C_1–C_6 alquilo;

CO_2C_3–C_8 cicloalquilo; $OCOC_1$–C_6 alquilo; $OCOC_6$–C_{10} arilo; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C_6–C_{10} arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH_2; NHC_1–C_6 alquilo; $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$–C_6 alquilo; y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^1 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, o NR^8R^9.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; metilo; etilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; metilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En ciertas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo; etilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (metilamino)metilo; (dimetilamino)metilo; y fluoro. Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo (por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo; o R^1 es 1,2–dihidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; y fluoro. En algunas

formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo. En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, R^1 es fluoro.

En algunas formas de realización, $R^{2"}$ es fluoro.

En algunas formas de realización, $R^{2"}$ es metilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; y 1,2,3–trihidroxi–2–propilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9.

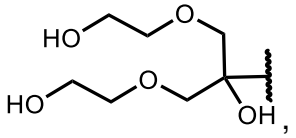
En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–amino–2–hidroxi–prop–2–ilo; 1–acetamido–2–hidroxi–prop–2–ilo; y 1–(*ter*–butoxicarbonilo)amino–2–hidroxi–prop–2–ilo.

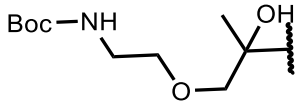
En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) R^{15}.

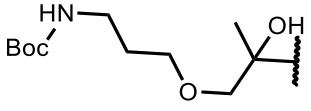
En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1 o 2), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; 1–(2–benciloxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

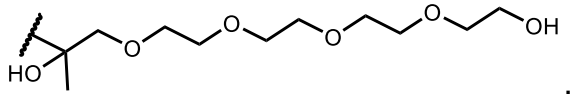
En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de:



,


, y


.

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 > 1), uno o más R^1 es  .

En algunas formas de realización, uno o más R^1 es de manera independiente C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9 y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más halo.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de: (metilamino)metilo; (2,2–difluoroet–1–ilo)(metilo)aminometilo; (2,2,2–trifluoroet–1–ilo)(metilo)aminometilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; 2–((metilo)aminometilo)–prop–2–ilo; 2–((metilo)amino)–prop–2–ilo; (metilo)(ciclopropilometilo)aminometilo; (metilo)(2–(dimetilamino)et–1–ilo)aminometilo; (ciclobutilo)(metilo)aminometilo; 1–(ciclobutilo)amino–et–1–ilo; isopropiloaminometilo; (ciclobutilo)aminometilo; cicloheptiloaminometilo; tetrahidropiraniloaminometilo; sec–butiloaminometilo; etilaminometilo; aliloaminometilo; (2,2–difluoroet–1–ilo)aminometilo; (2–metoxi–et–1–ilo)aminometilo; (2–metoxi–et–1–ilo)(metilo)aminometilo; 2–fluoro–1–dimetilamino–et–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2–difluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trifluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trimetiloet–1–ilo; y dimetilamino(ciclopropilo)metilo (por ejemplo, uno o más R^1 es dimetilaminometilo o metilaminometilo).

En algunas formas de realización, uno o más R^1 es C_1–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es C_2–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Como ejemplos no limitativos, R^1 es etilo o difluorometilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más C1–C6 alquilo. Por ejemplo, R^1 es 5–metilo–oxazolidin–2–ona–5–ilo.

En algunas formas de realización, un par de R^1 y $R^{2''}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de

manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, R^1 y $R^{2"}$ son iguales.
En algunas formas de realización, R^1 y $R^{2"}$ son diferentes.
En algunas formas de realización, R^1 es *meta* a $R^{2"}$.
En algunas formas de realización, R^1 está en orto a $R^{2"}$.

R^1 y $R^{2"}$ cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–5.
En algunas formas de realización, R^1 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, o NR^8R^9; C_3–C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, o NR^8R^9 en donde el C_1–C_6 alcoxi o C_1–C_6 alquilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo; C_1–C_6 haloalquilo; C_1–C_6 alcoxi; C_1–C_6 haloalcoxi; halo; CN; CO–C_1–C_6 alquilo; CO–C_6–C_{10} arilo; CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); CO_2C_1–C_6 alquilo; CO_2C_3–C_8 cicloalquilo; $OCOC_1$–C_6 alquilo; $OCOC_6$–C_{10} arilo; OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros); OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C_6–C_{10} arilo; heteroarilo de 5 a 10 miembros; NH_2; NHC_1–C_6 alquilo; $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$; $CONR^8R^9$; SF_5; $S(O_2)NR^{11}R^{12}$; $S(O)C_1$–C_6 alquilo; y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^1 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halo, o NR^8R^9.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; metilo; etilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; metilo; difluorometilo; isopropilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1–hidroxi–1–ciclopropilo; 1–hidroxi–1–ciclobutilo; 1–hidroxi–1–ciclopentilo; 1–hidroxi–1–ciclohexilo; morfolinilo; 1,3–dioxolan–2–ilo; $COCH_3$; $COCH_2CH_3$; 2–metoxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; fluoro; cloro; fenilo; piridilo; pirazolilo; $S(O_2)CH_3$; y $S(O_2)NR^{11}R^{12}$.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo; etilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; (dimetilamino)metilo; (metilamino)metilo; y fluoro. Por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo (por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo; o R^1 es 1,2–dihidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo; difluorometilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; (dimetilamino)metilo; y fluoro. Por ejemplo, R^1 es 2–hidroxi–2–propilo. Por ejemplo, R^1 es fluoro.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo; 2–hidroxi–2–propilo; hidroximetilo; 1–hidroxietilo; 2–hidroxietilo; 1–hidroxi–2–propilo; 1,2–dihidroxi–2–propilo; y 1,2,3–trihidroxi–2–propilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9.

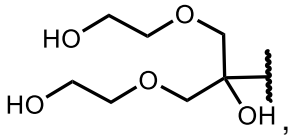
En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–amino–2–hidroxi–prop–2–ilo; 1–acetamido–2–hidroxi–prop–2–ilo; y 1–(*ter*–butoxicarbonilo)amino–2–hidroxi–prop–2–ilo.

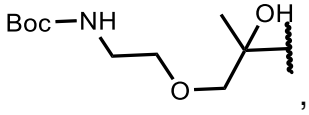
En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es de manera independiente un C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más hidroxi y adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) R^{15}.

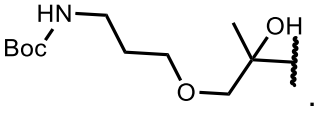
En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1 o 2), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; 1–(2–benciloxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo; y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas de estas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de 1–(2–hidroxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo y 1–(2–metoxietoxi)–2–hidroxi–2–propilo.

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 = 1), uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de:

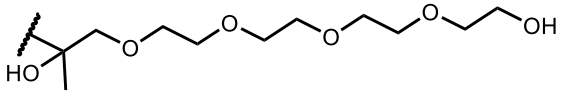


,


, y


.

En ciertas formas de realización (por ejemplo, a2 > 1), uno o más R^1 es



.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 es de manera independiente C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) NR^8R^9 y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más halo.

En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es seleccionado de manera independiente de: (metilamino)metilo; (2,2–difluoroet–1–ilo)(metilo)aminometilo; (2,2,2–

trifluoroet–1–ilo)(metilo)aminometilo; (dimetilamino)metilo; 1–(dimetilamino)etilo; 2–((metilo)aminometilo)–prop–2–ilo; 2–((metilo)amino)–prop–2–ilo; (metilo)(ciclopropilometilo)aminometilo; (metilo)(2–(dimetilamino)et–1–ilo)aminometilo; (ciclobutilo)(metilo)aminometilo; 1–(ciclobutilo)amino–et–1–ilo; isopropiloaminometilo; (ciclobutilo)aminometilo; cicloheptiloaminometilo; tetrahidropiraniloaminometilo; sec–butiloaminometilo; etilaminometilo; aliloaminometilo; (2,2–difluoroet–1–ilo)aminometilo; (2–metoxi–et–1–ilo)aminometilo; (2–metoxi–et–1–ilo)(metilo)aminometilo; 2–fluoro–1–dimetilamino–et–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2–difluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trifluoroet–1–ilo; 1–dimetilamino–2,2,2–trimetiloet–1–ilo; y dimetilamino(ciclopropilo)metilo (por ejemplo, uno o más R^1 es dimetilaminometilo o metilaminometilo).

En algunas formas de realización, uno o más R^1 es C_1–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En ciertas de estas formas de realización, uno o más R^1 es C_2–C_6 alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Como ejemplos no limitativos, R^1 es etilo o difluorometilo.

En algunas formas de realización, uno o más R^1 cuando está presente es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo y adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más C1–C6 alquilo. Por ejemplo, R^1 es 5–metilo–oxazolidin–2–ona–5–ilo.

En ciertas de cualquiera de las formas de realización anteriores de R^1, uno o más R^2 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alcoxi, y halo.

En algunas formas de realización, $R^{2"}$ es fluoro.

En algunas formas de realización, $R^{2"}$ es metilo.

Las variables o y p.

En algunas formas de realización, o =1 o 2.

En algunas formas de realización, o =1.

En algunas formas de realización, o =2.

En algunas formas de realización, p =0, 1, 2, o 3.

En algunas formas de realización, p =0.

En algunas formas de realización, p =1.

En algunas formas de realización, p =2.

En algunas formas de realización, o =1 y p = 0.

En algunas formas de realización, o =2 y p = 0.

En algunas formas de realización, o =1 y p = 1.

En algunas formas de realización, o =1 y p = 2.

En algunas formas de realización, o =2 y p = 1.

En algunas formas de realización, o = 2 y p = 2.

En algunas formas de realización, o = 2 y p = 3.

El anillo B y sustituciones en el anillo B.

En algunas formas de realización, B es piridilo o uno de sus N–óxidos (por ejemplo, 2–piridilo o uno de sus N–óxidos, 3–piridilo o uno de sus N–óxidos, o 4–piridilo o uno de sus N–óxidos).

En algunas formas de realización, B es piridilo (por ejemplo, 2–piridilo, 3–piridilo, o 4–piridilo).

En algunas formas de realización, B es un piridilo N–óxido (por ejemplo, 2–piridilo N–óxido, 3–piridilo N–óxido, o 4–piridilo N–óxido).

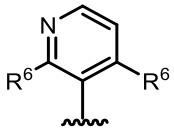
En algunas formas de realización, B es pirimidinilo o uno de sus N–óxidos (por ejemplo, 4–pirimidinilo o uno de sus N–óxidos, o 5–pirimidinilo o uno de sus N–óxidos).

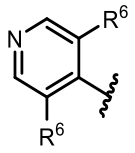
En algunas formas de realización, B es piridazinilo.

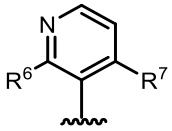
En algunas formas de realización, B es pirazinilo.

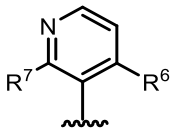
En algunas formas de realización, B es triazinilo.

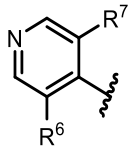
En algunas formas de realización, B es uno de los anillos descriptos a continuación, sustituido como se describe a continuación, en donde en cada caso el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA.

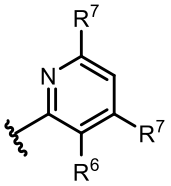
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

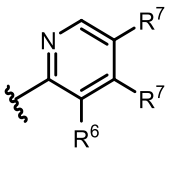
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

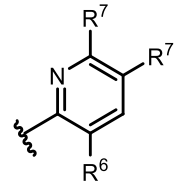
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

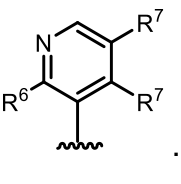
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

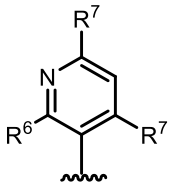
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

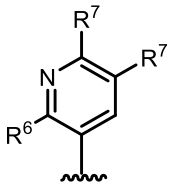
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

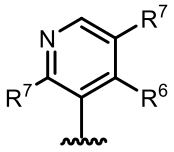
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

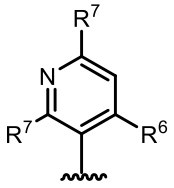
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

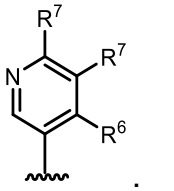
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es .

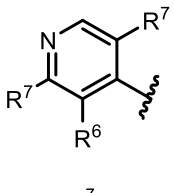
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

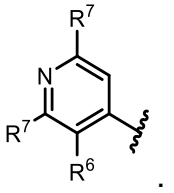
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

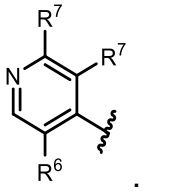
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

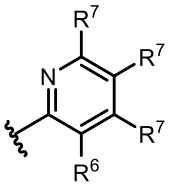
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

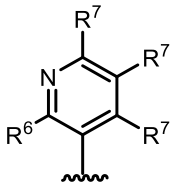
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

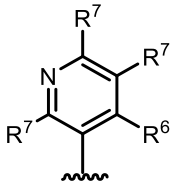
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

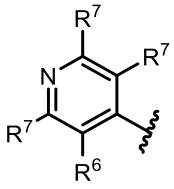
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

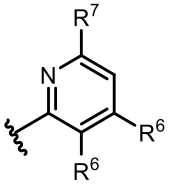
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

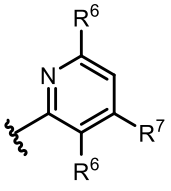
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

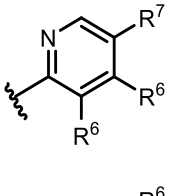
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

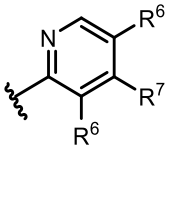
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

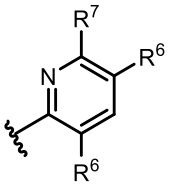
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

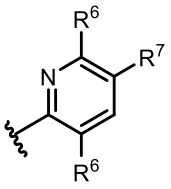
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

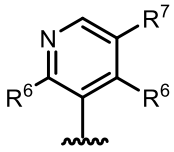
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

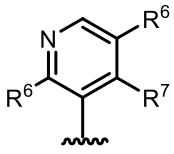
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

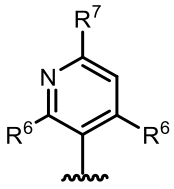
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

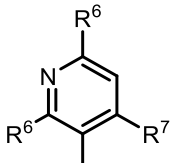
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

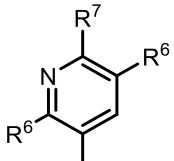
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

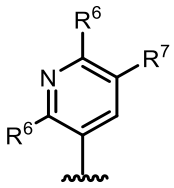
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

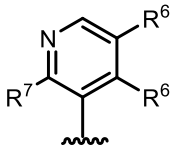
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

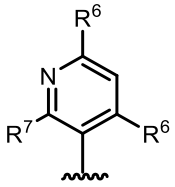
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

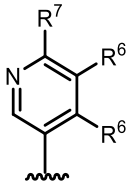
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

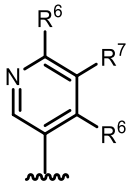
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

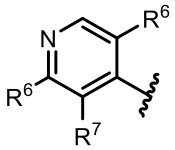
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

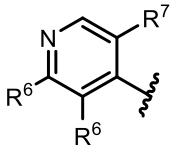
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

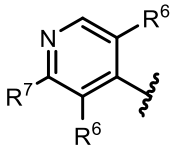
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

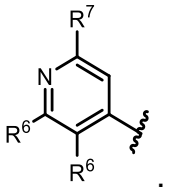
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

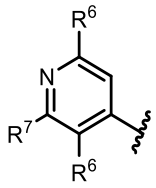
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

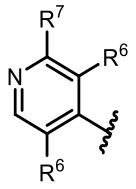
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

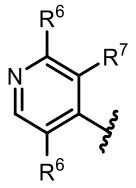
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

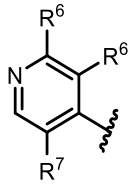
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

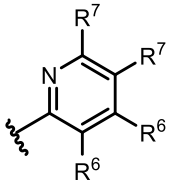
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

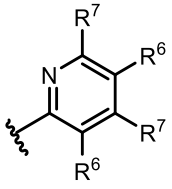
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

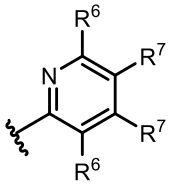
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

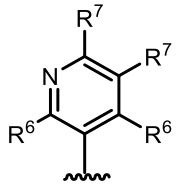
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

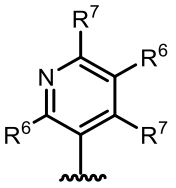
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

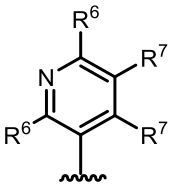
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

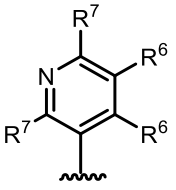
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

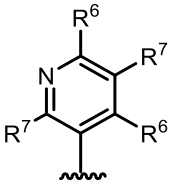
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

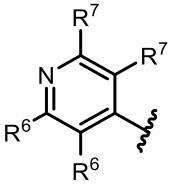
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

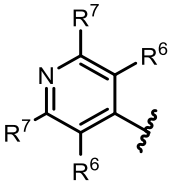
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

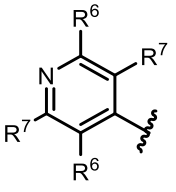
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

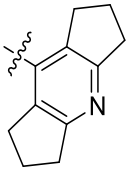
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

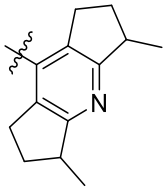
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

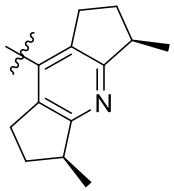
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

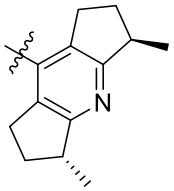
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

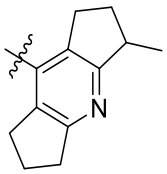
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

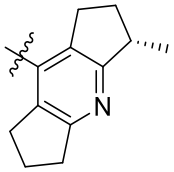
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

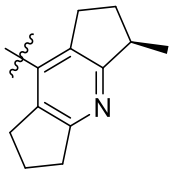
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

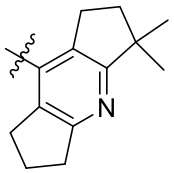
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

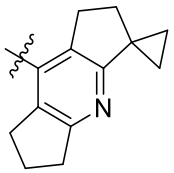
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

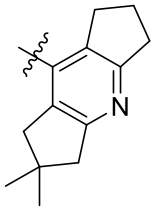
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

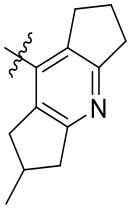
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

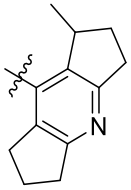
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

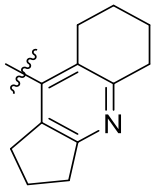
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

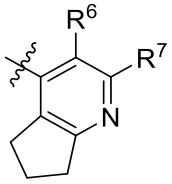
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

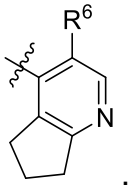
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

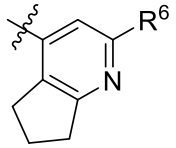
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

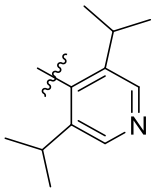
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

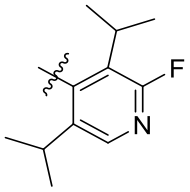
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

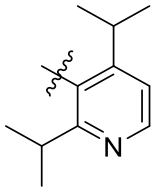
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

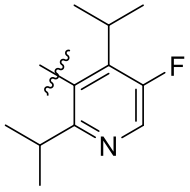
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

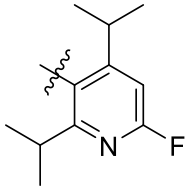
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

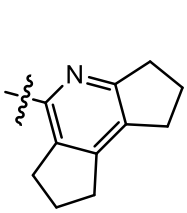
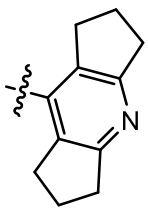
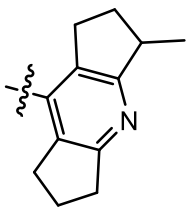
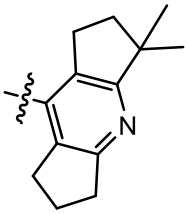
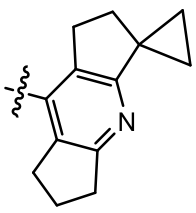
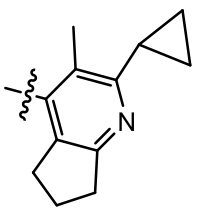
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

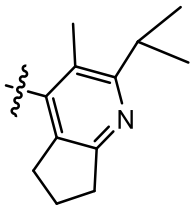
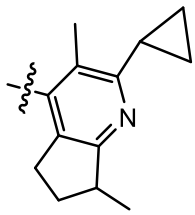
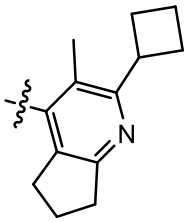
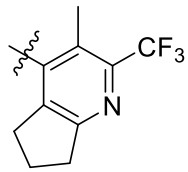
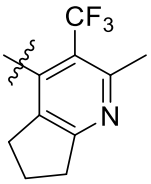
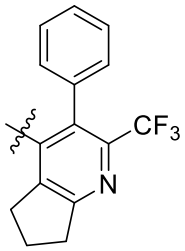
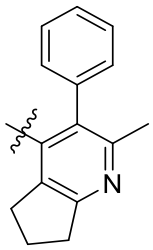
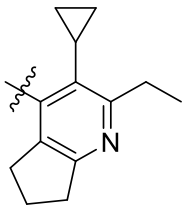
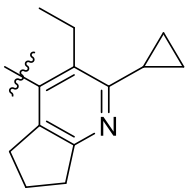
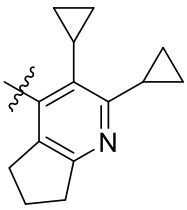
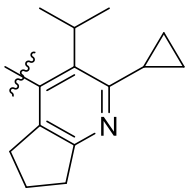
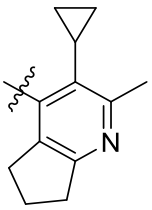
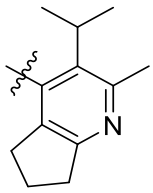
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

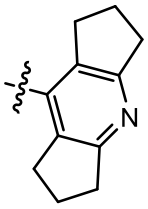
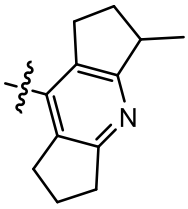
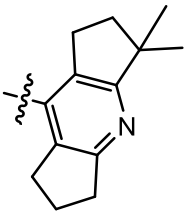
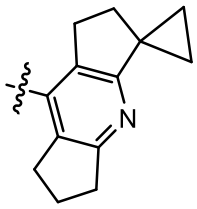
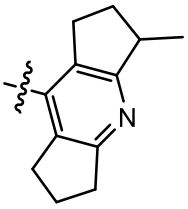
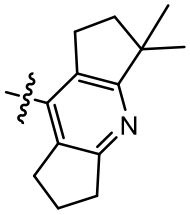
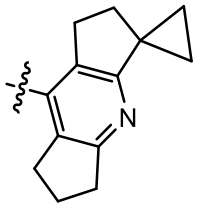
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

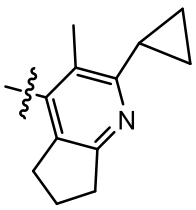
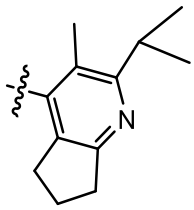
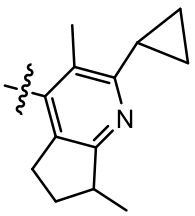
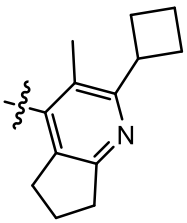
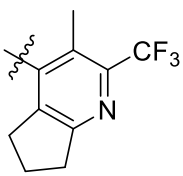
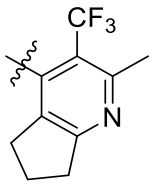
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

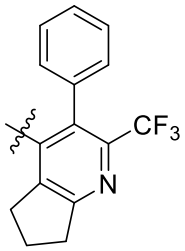
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

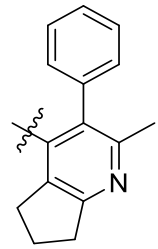
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

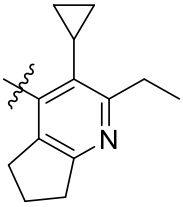
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

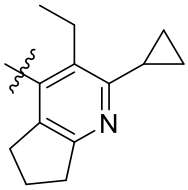
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  (por ejemplo,  ,  , y ).

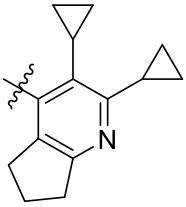
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

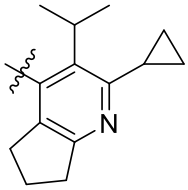


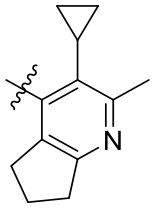
,


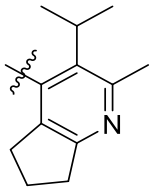
,


,


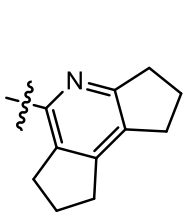
,


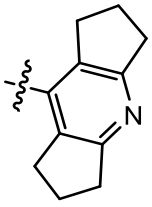
,


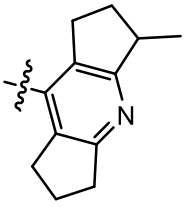
,


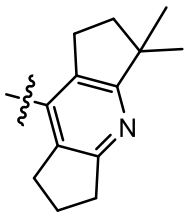
, y


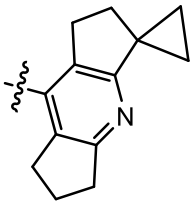
.

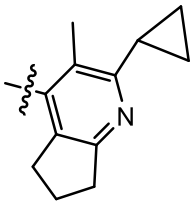
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:


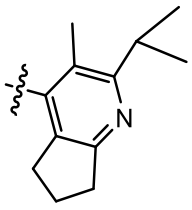
,


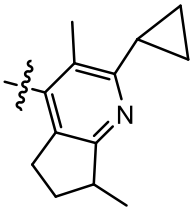
,


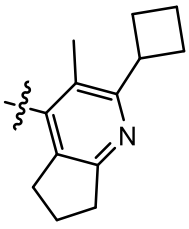
,


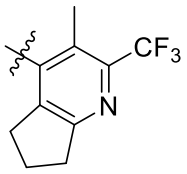
,


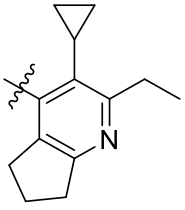
,


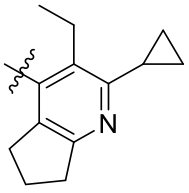
,


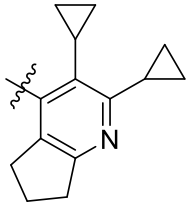
,


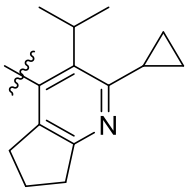
,


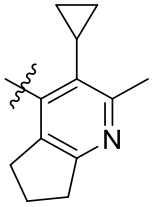
,


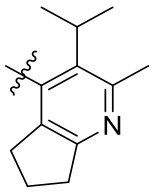
,


,


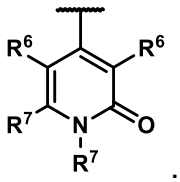
,


,


,


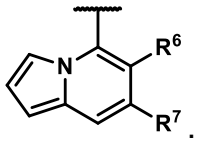
, y


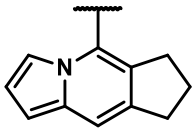
.

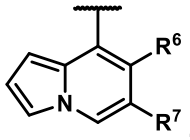
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es:


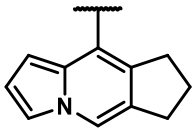
.

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B sustituido es: .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

El anillo B cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–1.

En algunas formas de realización, B es piridilo o uno de sus N–óxidos (por ejemplo, 2–piridilo o uno de sus N–óxidos, 3–piridilo o uno de sus N–óxidos, o 4–piridilo o uno de sus N–óxidos).

En algunas formas de realización, B es piridilo (por ejemplo, 2–piridilo, 3–piridilo, o 4–piridilo).

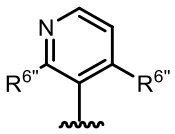
En algunas formas de realización, B es un piridilo N–óxido (por ejemplo, 2–piridilo N–óxido, 3–piridilo N–óxido, o 4–piridilo N–óxido).

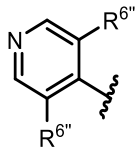
En algunas formas de realización, B es pirimidinilo o uno de sus N–óxidos (por ejemplo, 4–pirimidinilo o uno de sus N–óxidos, o 5–pirimidinilo o uno de sus N–óxidos).

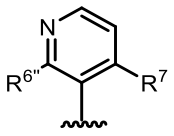
En algunas formas de realización, B es piridazinilo.

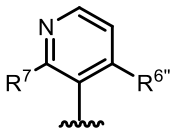
En algunas formas de realización, B es pirazinilo.

En algunas formas de realización, B es triazinilo.

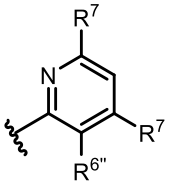
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

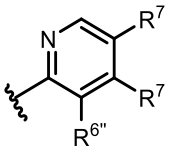
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

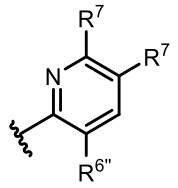
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

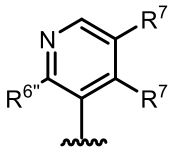
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

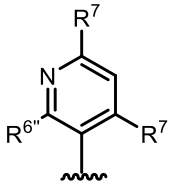
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es .

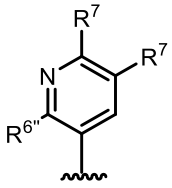
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

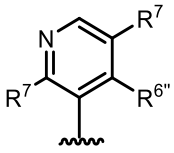
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

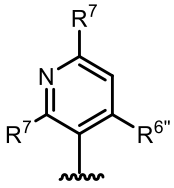
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

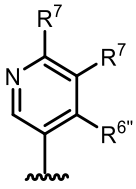
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

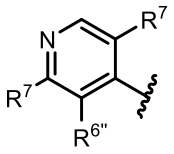
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

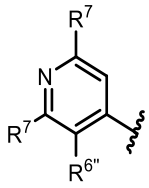
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

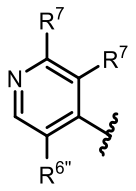
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

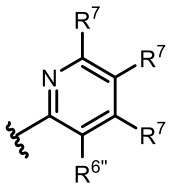
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

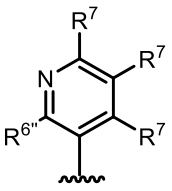
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

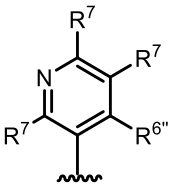
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

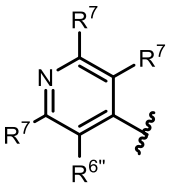
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

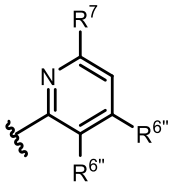
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

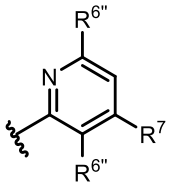
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

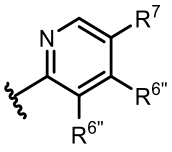
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

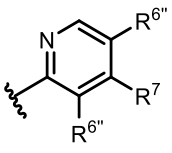
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

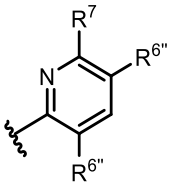
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

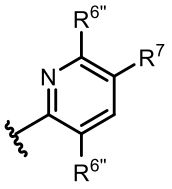
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

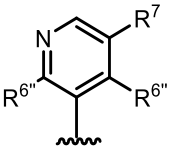
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

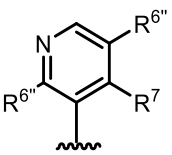
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

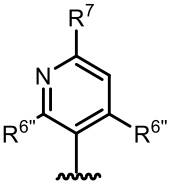
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

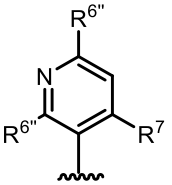
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

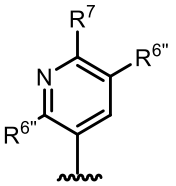
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

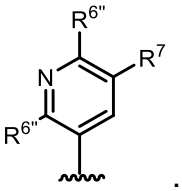
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

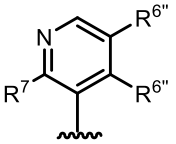
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

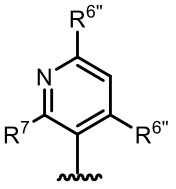
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

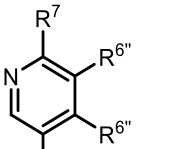
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

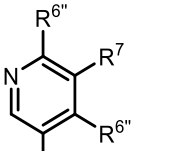
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

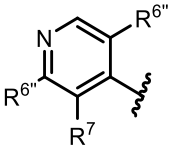
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

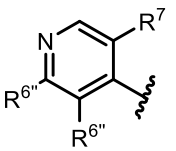
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

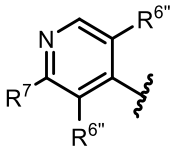
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

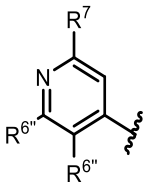
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

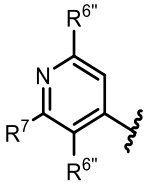
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

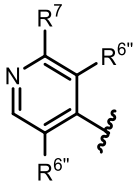
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

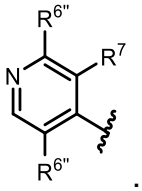
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

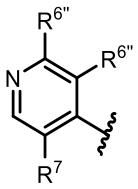
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

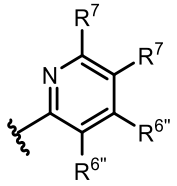
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

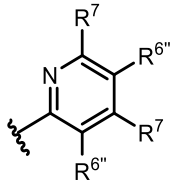
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

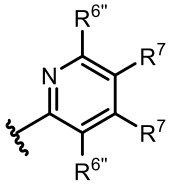
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

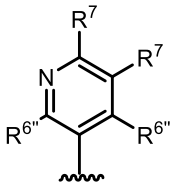
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

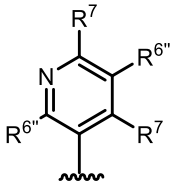
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

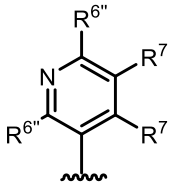
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

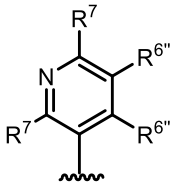
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

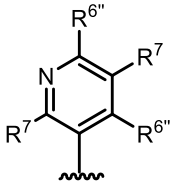
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

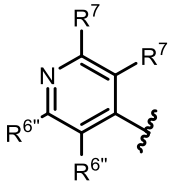
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

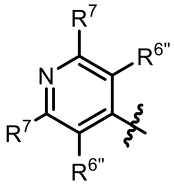
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

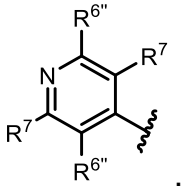
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

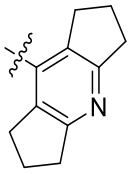
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

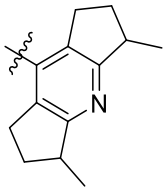
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

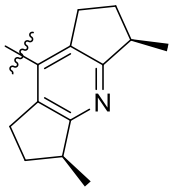
.

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

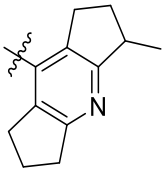
.

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

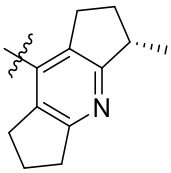
.

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

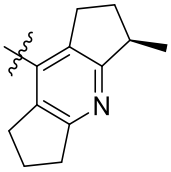
.

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

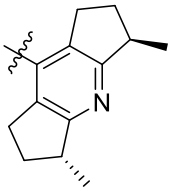
.

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

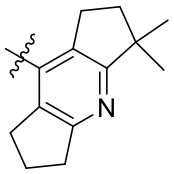
.

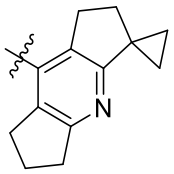
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

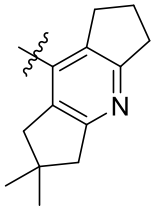
.

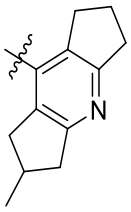
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

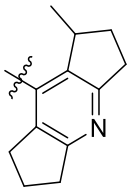
.

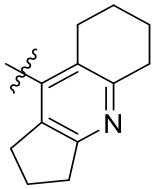
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

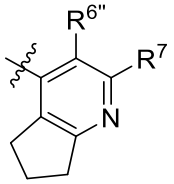
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

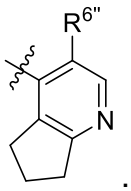
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

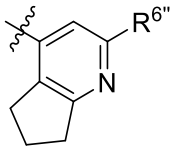
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

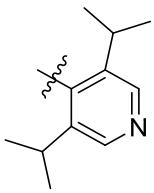
.

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

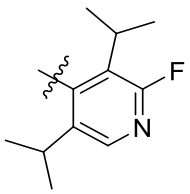
.

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

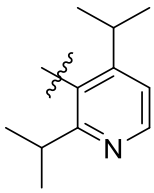
.

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

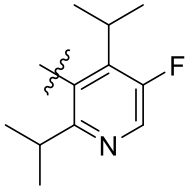
.

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

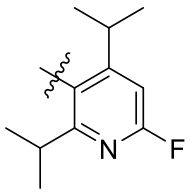
.

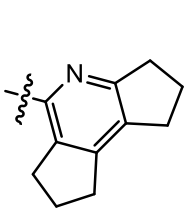
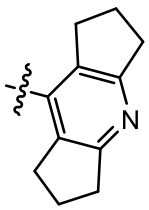
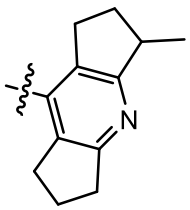
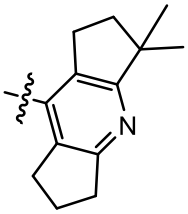
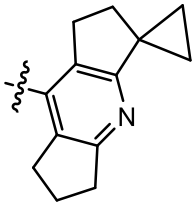
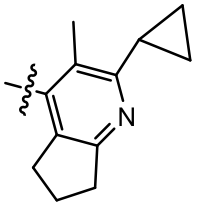
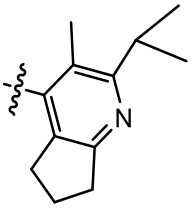
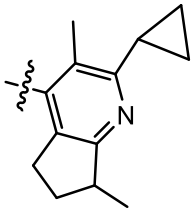
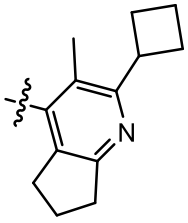
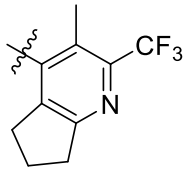
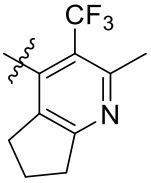
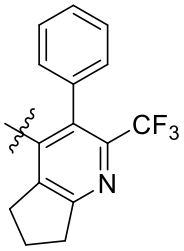
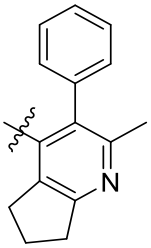
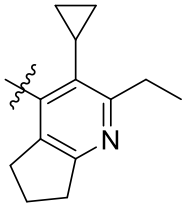
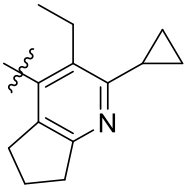
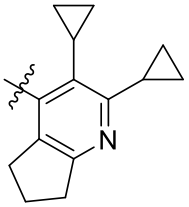
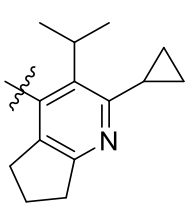
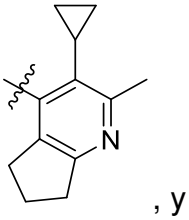
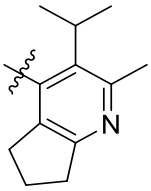
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

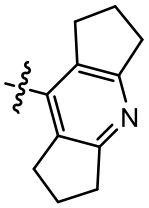
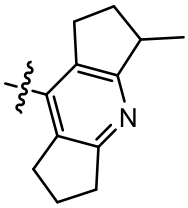
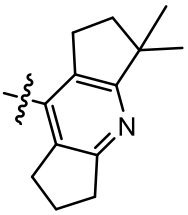
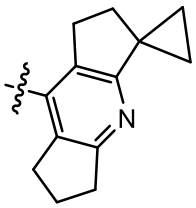
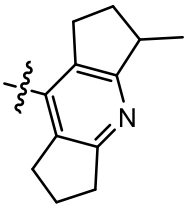
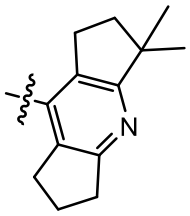
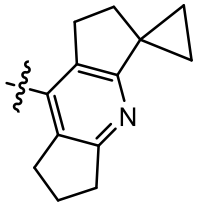
.

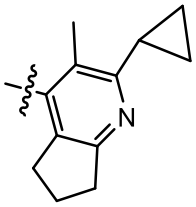
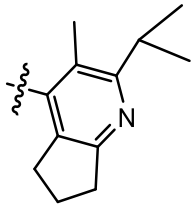
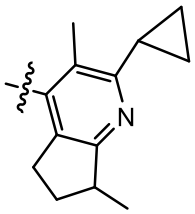
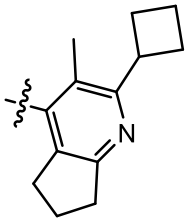
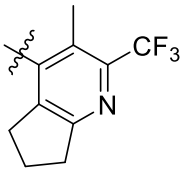
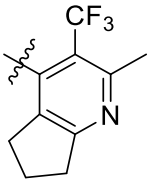
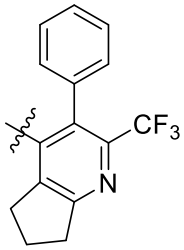
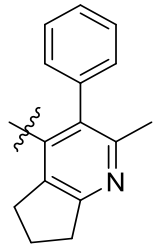
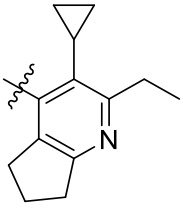
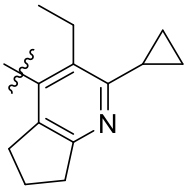
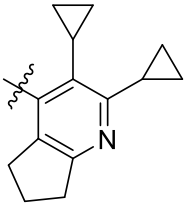
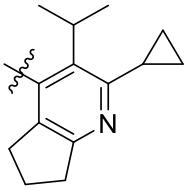
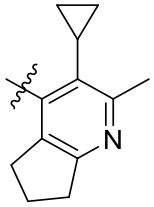
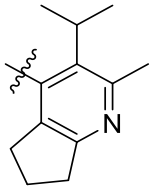
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es 

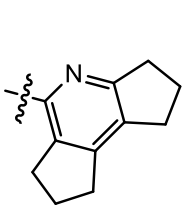
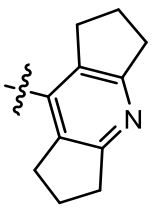
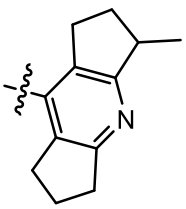
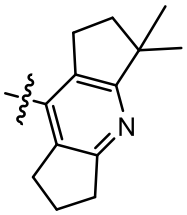
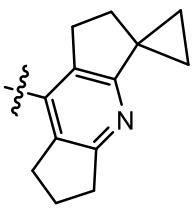
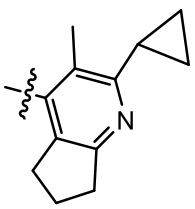
.

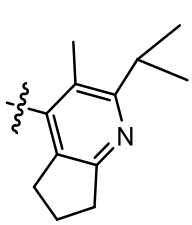
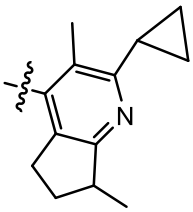
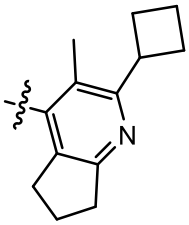
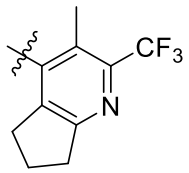
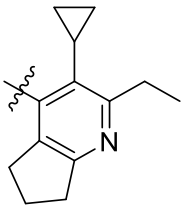
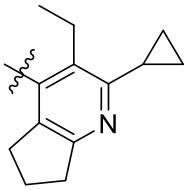
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

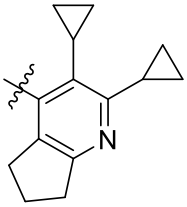
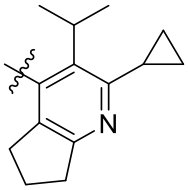
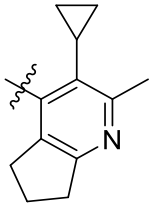
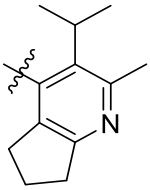
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

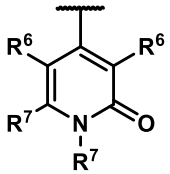
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  (por ejemplo,  ,  , y ).

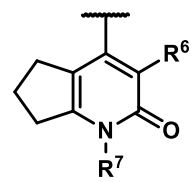
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

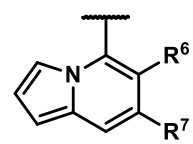
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

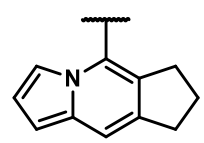
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

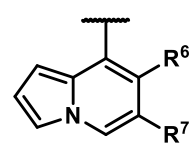
 ,  ,  , y  .

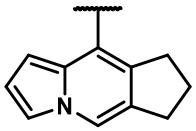
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es:  .

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B sustituido es:  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

El anillo B cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–2.

En algunas formas de realización, B es piridilo o uno de sus N–óxidos (por ejemplo, 2–piridilo o uno de sus N–óxidos, 3–piridilo o uno de sus N–óxidos, o 4–piridilo o uno de sus N–óxidos).

En algunas formas de realización, B es piridilo (por ejemplo, 2–piridilo, 3–piridilo, o 4–piridilo).

En algunas formas de realización, B es un piridilo N–óxido (por ejemplo, 2–piridilo N–óxido, 3–piridilo N–óxido, o 4–piridilo N–óxido).

En algunas formas de realización, B es pirimidinilo o uno de sus N–óxidos (por ejemplo, 4–pirimidinilo o uno de sus N–óxidos, o 5–pirimidinilo o uno de sus N–óxidos).

En algunas formas de realización, B es piridazinilo.

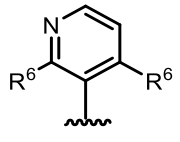
En algunas formas de realización, B es pirazinilo.

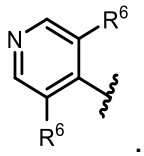
En algunas formas de realización, B es triazinilo.

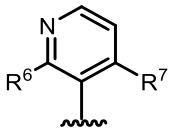
En algunas formas de realización, B es un heteroarilo de 6 miembros que incluye de 1–2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos.

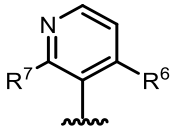
En algunas formas de realización, B es un piridonilo N–sustituido (por ejemplo, pirid–2–on–4–ilo N–sustituido).

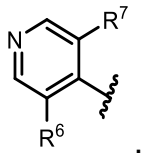
En algunas formas de realización, B es uno de los anillos descriptos a continuación, sustituido como se describe a continuación, en donde en cada caso el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA.

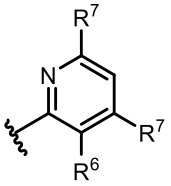
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

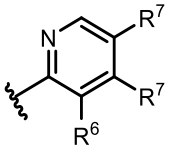
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

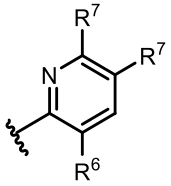
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

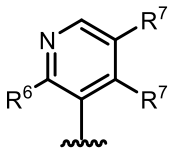
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

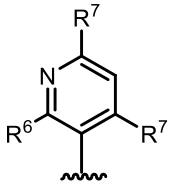
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

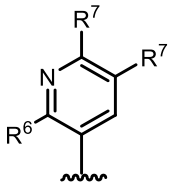
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

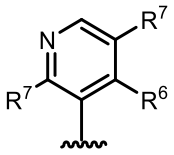
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

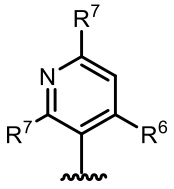
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

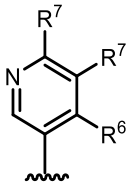
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

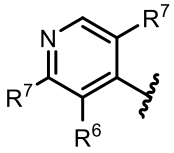
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

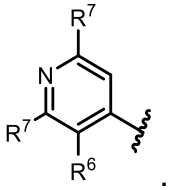
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

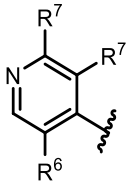
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

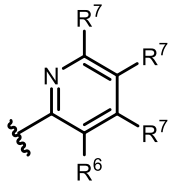
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

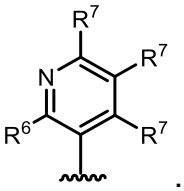
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

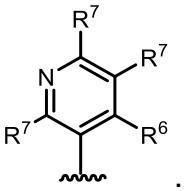
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

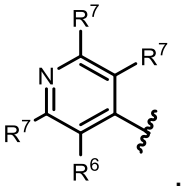
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

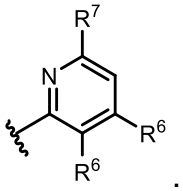
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

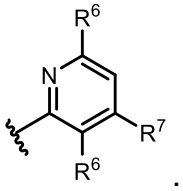
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

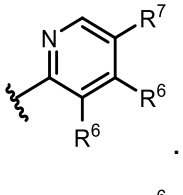
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

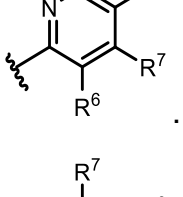
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

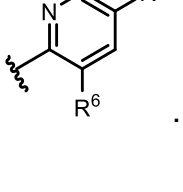
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

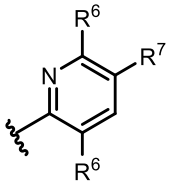
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

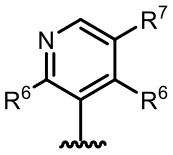
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

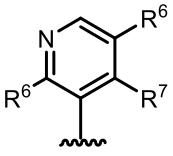
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

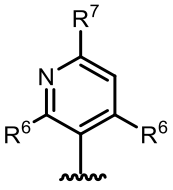
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

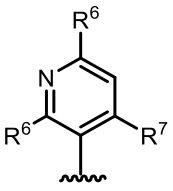
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

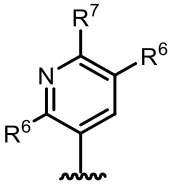
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

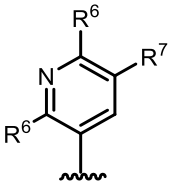
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

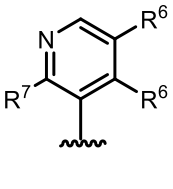
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

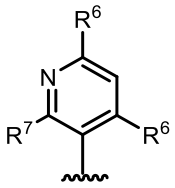
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

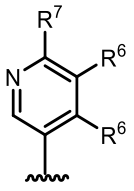
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

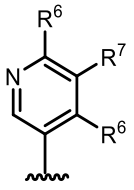
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

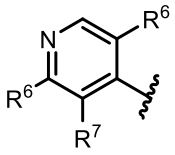
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

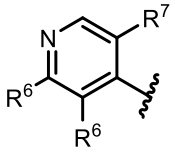
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

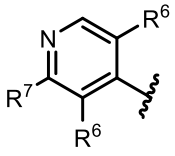
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

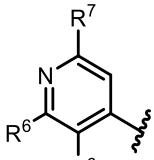
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

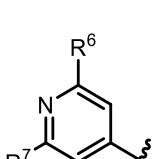
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

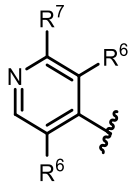
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

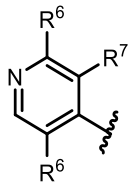
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

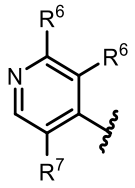
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

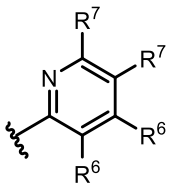
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

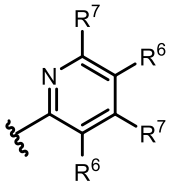
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

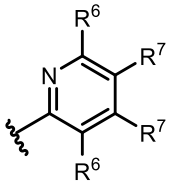
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

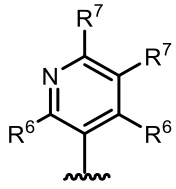
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

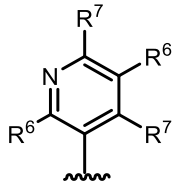
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

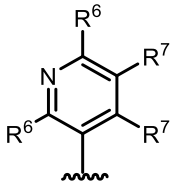
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

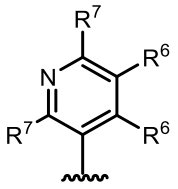
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

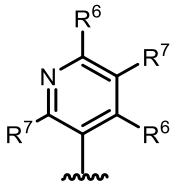
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

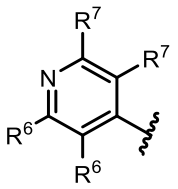
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

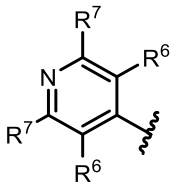
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

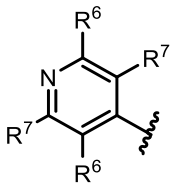
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

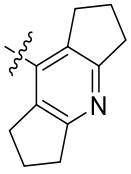
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

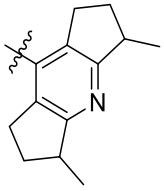
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

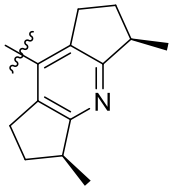
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

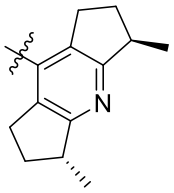
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

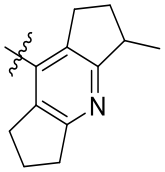
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

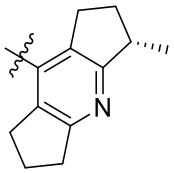
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

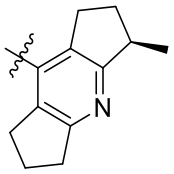
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

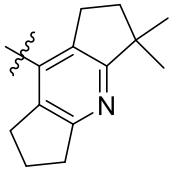
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

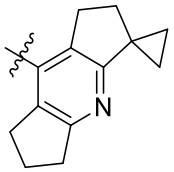
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

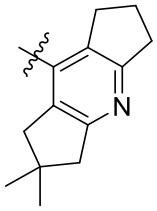
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

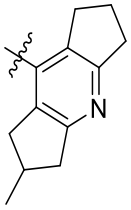
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

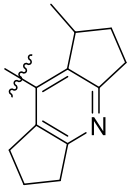
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

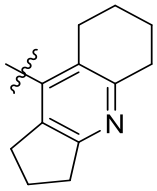
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

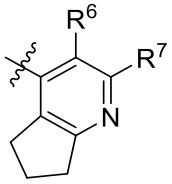
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

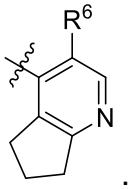
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

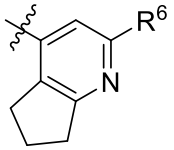
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

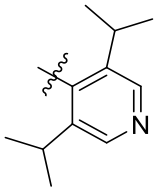
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

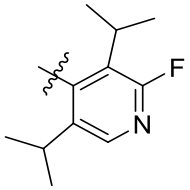
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

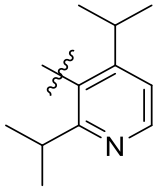
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

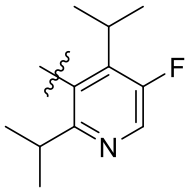
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

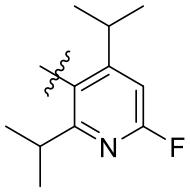
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

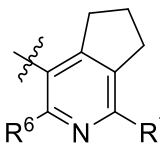
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

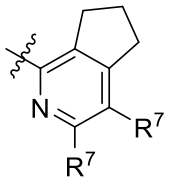
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

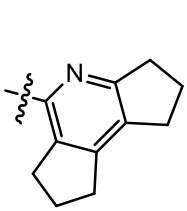
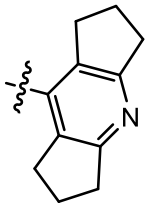
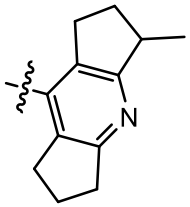
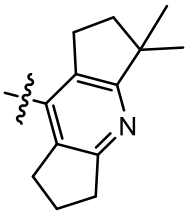
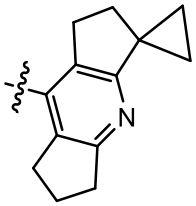
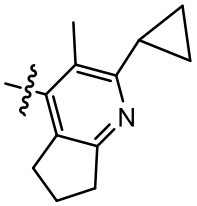
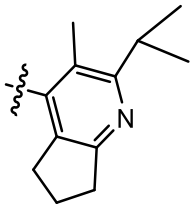
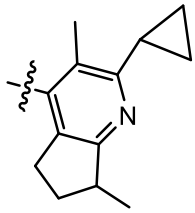
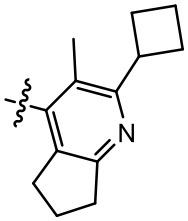
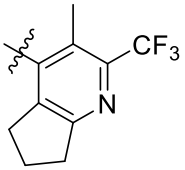
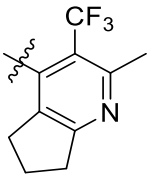
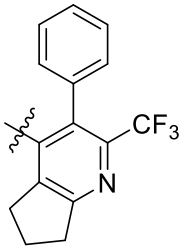
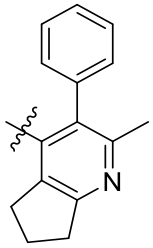
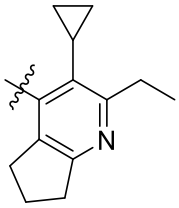
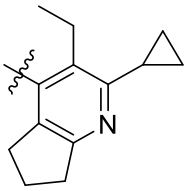
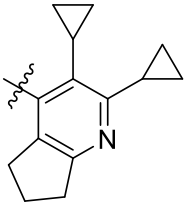
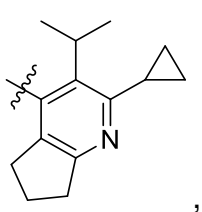
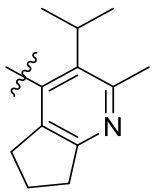
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

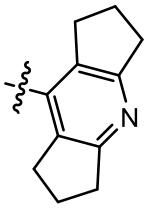
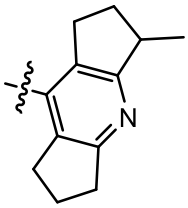
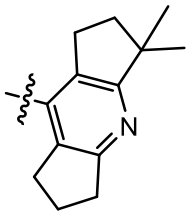
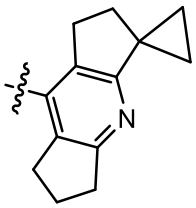
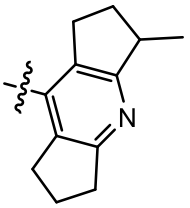
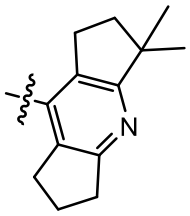
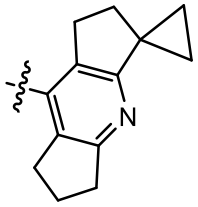
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

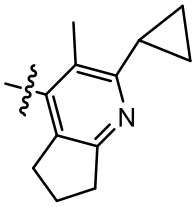
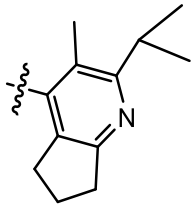
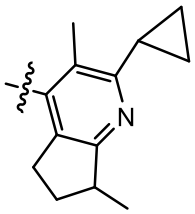
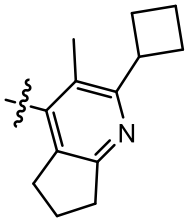
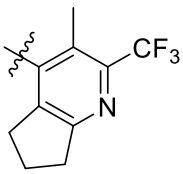
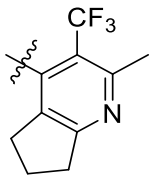
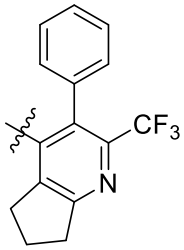
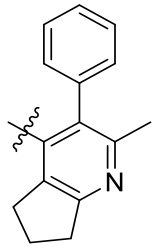
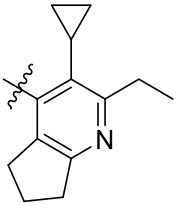
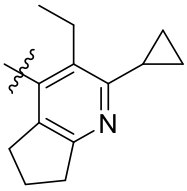
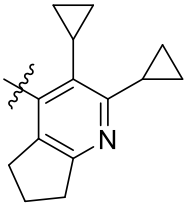
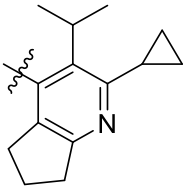
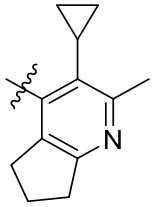
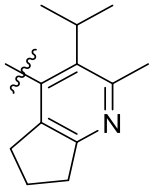
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

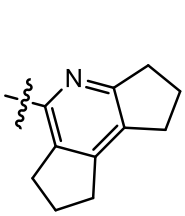
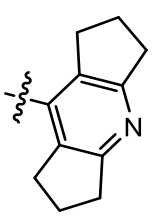
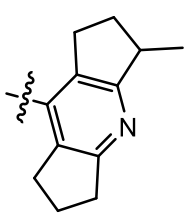
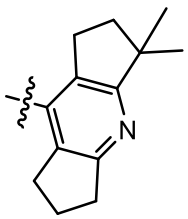
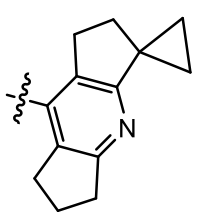
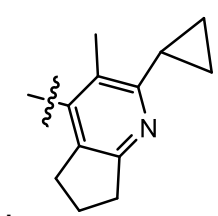
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es:  .

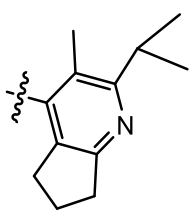
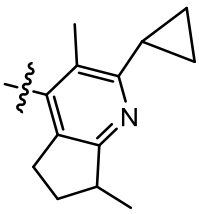
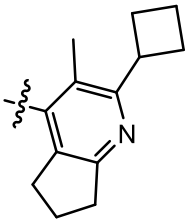
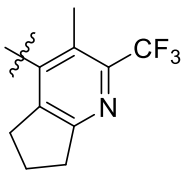
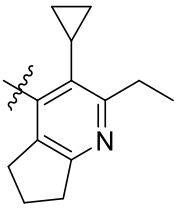
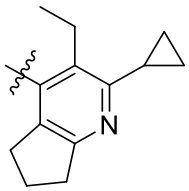
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es:  .

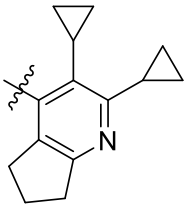
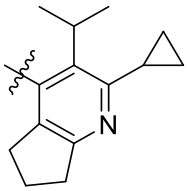
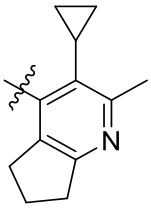
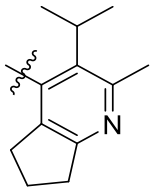
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

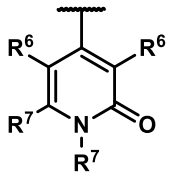
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  (por ejemplo,  ,  , y ).

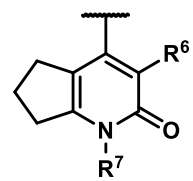
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

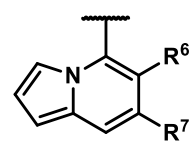
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

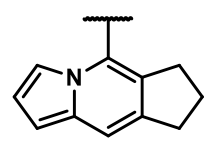
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

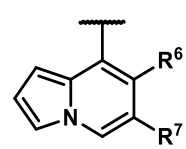
 ,  ,  , y  .

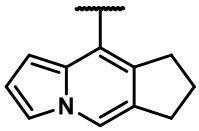
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es:  .

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B sustituido es:  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

El anillo B cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–3.

En algunas formas de realización, B es piridilo o uno de sus N–óxidos (por ejemplo, 2–piridilo o uno de sus N–óxidos, 3–piridilo o uno de sus N–óxidos, o 4–piridilo o uno de sus N–óxidos).

En algunas formas de realización, B es piridilo (por ejemplo, 2–piridilo, 3–piridilo, o 4–piridilo).

En algunas formas de realización, B es un piridilo N–óxido (por ejemplo, 2–piridilo N–óxido, 3–piridilo N–óxido, o 4–piridilo N–óxido).

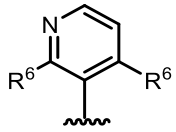
En algunas formas de realización, B es pirimidinilo o uno de sus N–óxidos (por ejemplo, 4–pirimidinilo o uno de sus N–óxidos, o 5–pirimidinilo o uno de sus N–óxidos).

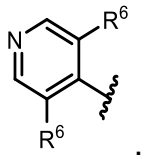
En algunas formas de realización, B es piridazinilo.

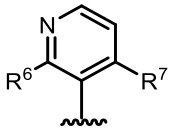
En algunas formas de realización, B es pirazinilo.

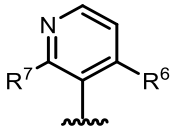
En algunas formas de realización, B es triazinilo.

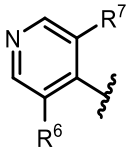
En algunas formas de realización, B es uno de los anillos descriptos a continuación, sustituido como se describe a continuación, en donde en cada caso el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B al grupo NHC(O) de la Fórmula AA.

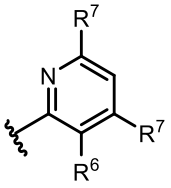
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

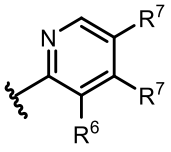
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

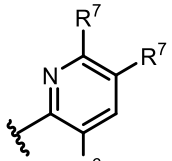
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

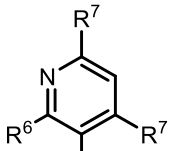
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

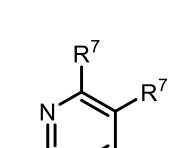
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

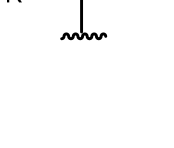
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

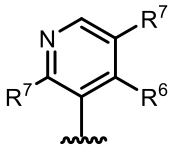
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

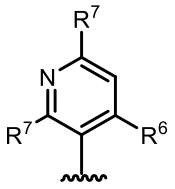
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es .

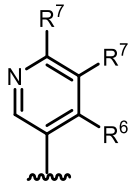
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

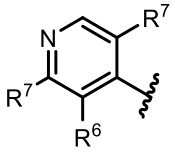
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

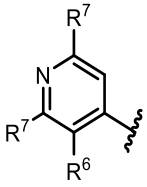
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

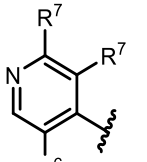
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

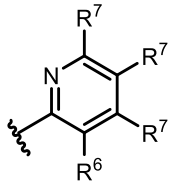
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

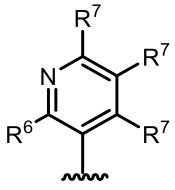
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

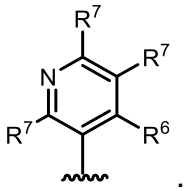
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

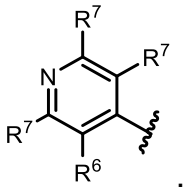
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

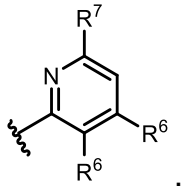
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

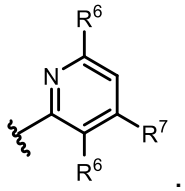
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

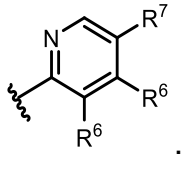
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

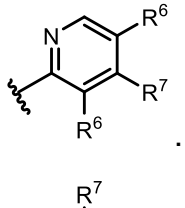
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

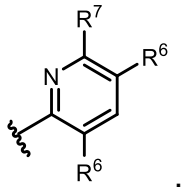
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

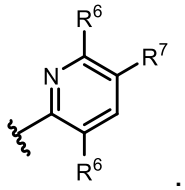
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

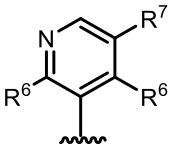
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

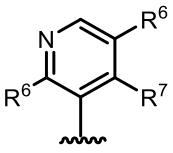
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

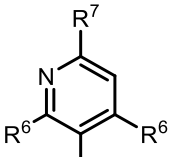
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

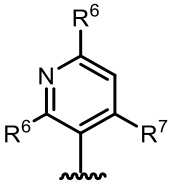
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

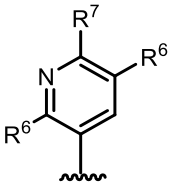
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

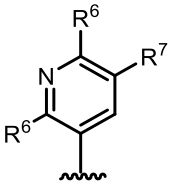
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

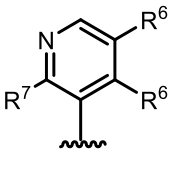
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

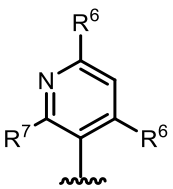
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

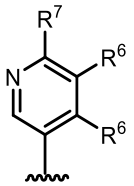
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

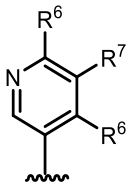
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

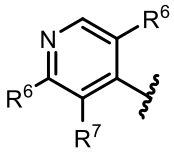
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

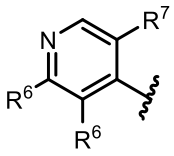
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

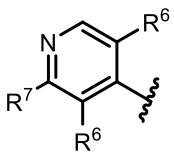
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

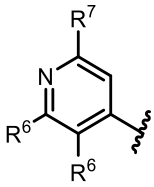
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

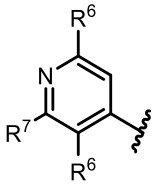
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

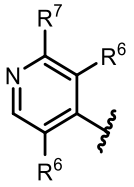
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

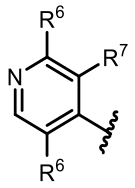
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

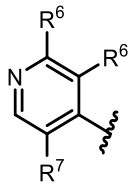
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

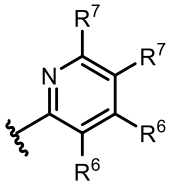
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

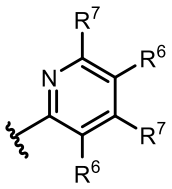
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

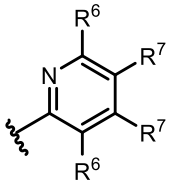
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

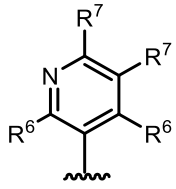
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

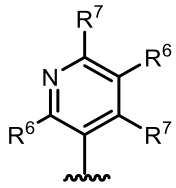
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

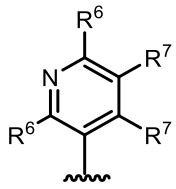
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

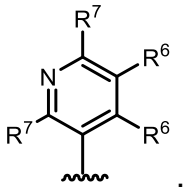
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

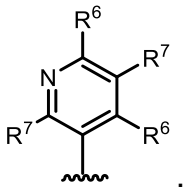
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

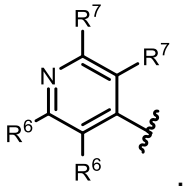
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

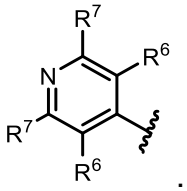
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

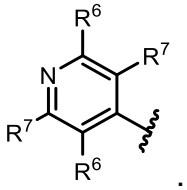
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

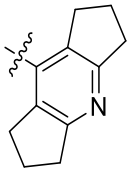
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

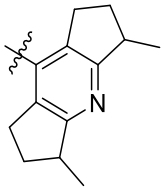
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

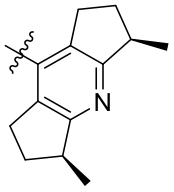
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

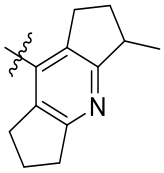
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

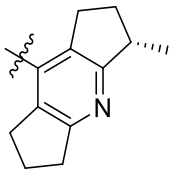
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

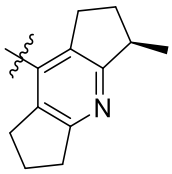
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

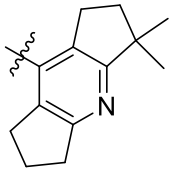
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

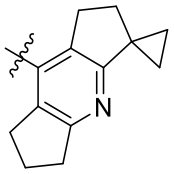
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

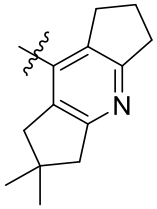
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

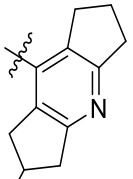
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

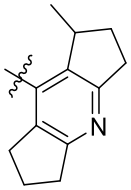
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

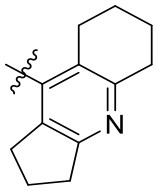
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

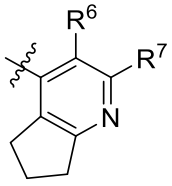
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

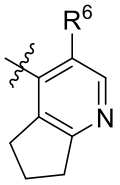
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

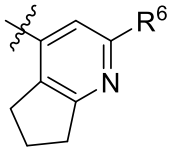
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

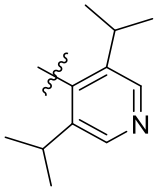
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

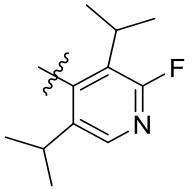
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

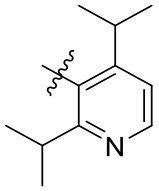
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

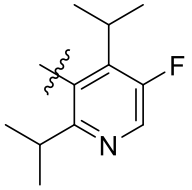
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

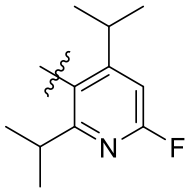
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

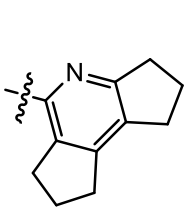
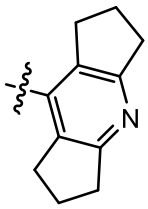
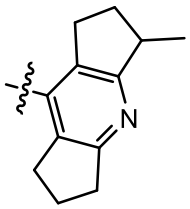
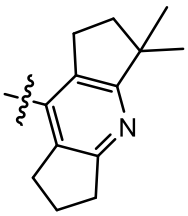
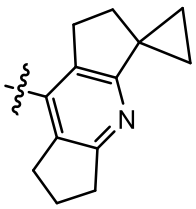
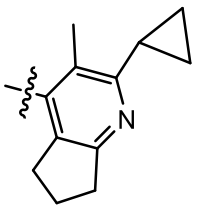
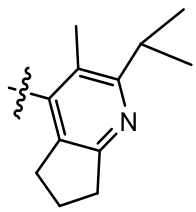
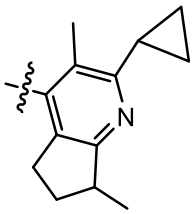
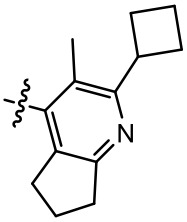
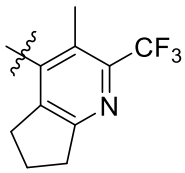
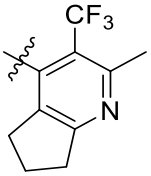
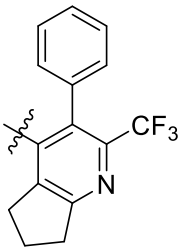
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

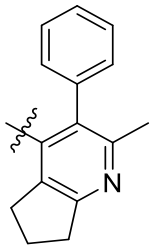
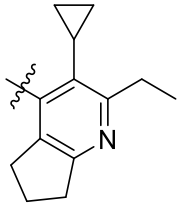
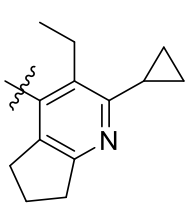
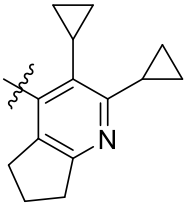
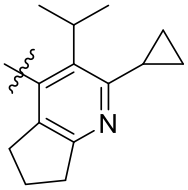
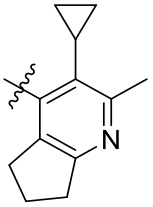
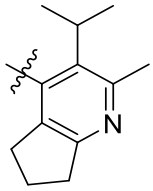
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

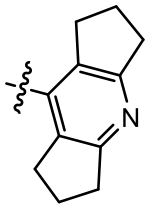
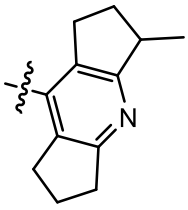
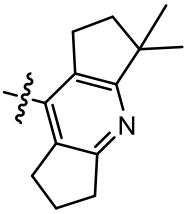
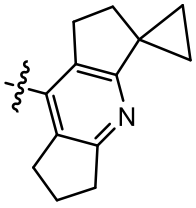
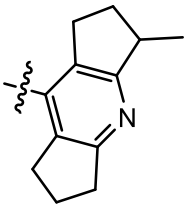
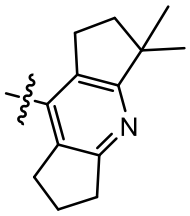
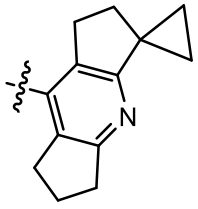
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

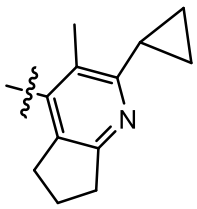
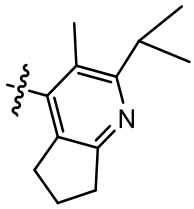
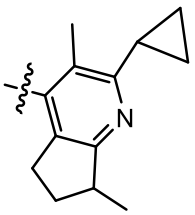
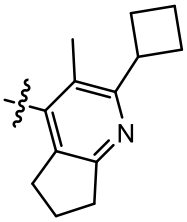
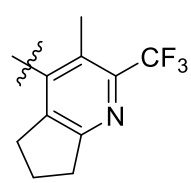
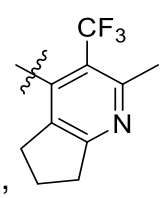
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

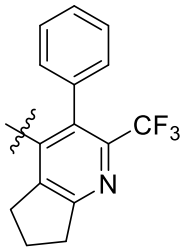
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  .

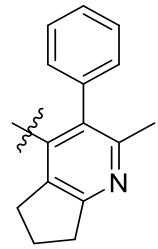
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

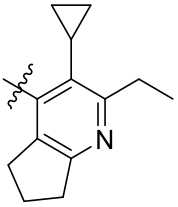
 ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

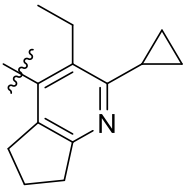
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  (por ejemplo,  ,  , y ).

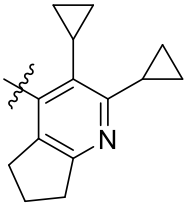
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

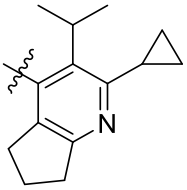


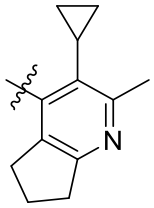
,


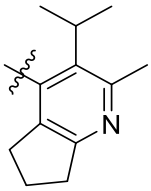
,


,


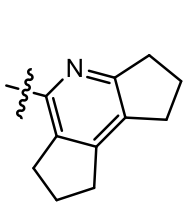
,


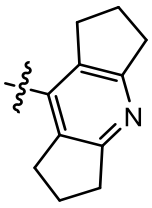
,


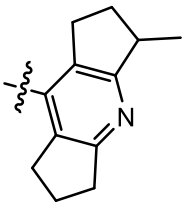
,


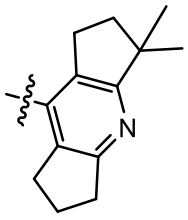
, y


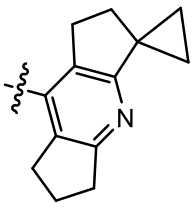
.

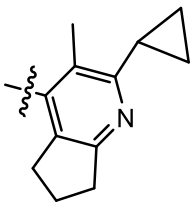
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:


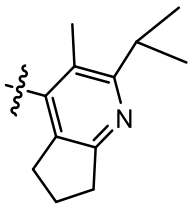
,


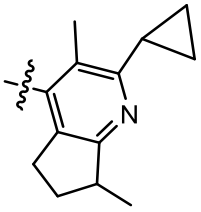
,


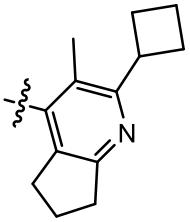
,


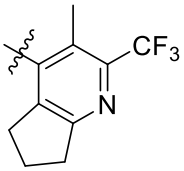
,


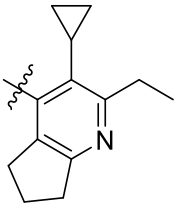
,


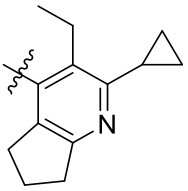
,


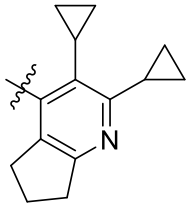
,


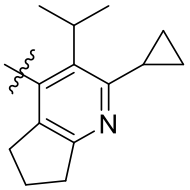
,


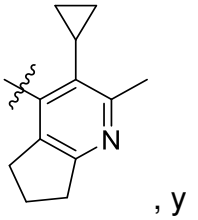
,


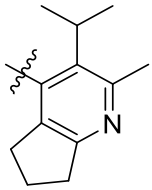
,


,


,


,


,


, y


.

El anillo B' cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–4.

En algunas formas de realización, B' es 2–piridilo o 3–piridilo, o uno de sus N–óxidos.

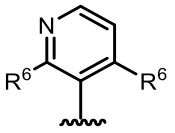
En algunas formas de realización, B' es 2–piridilo.

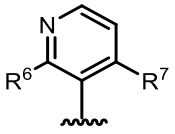
En algunas formas de realización, B' es 3–piridilo.

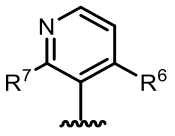
En algunas formas de realización, B’ es 2–piridilo N–óxido.

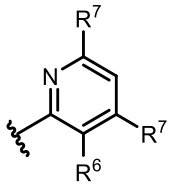
En algunas formas de realización, B’ es 3–piridilo N–óxido.

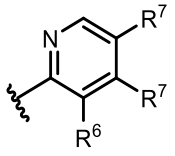
En algunas formas de realización, B’ es uno de los anillos descriptos a continuación, sustituido como se describe a continuación, en donde en cada caso el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B’ al grupo NHC(O) de la Fórmula AA.

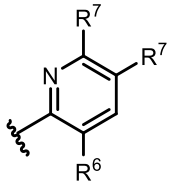
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

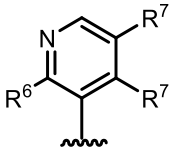
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

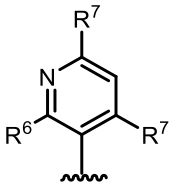
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

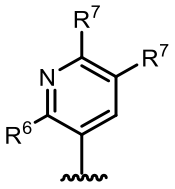
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

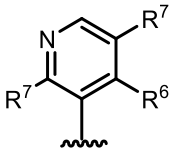
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

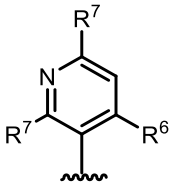
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

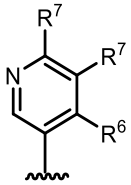
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

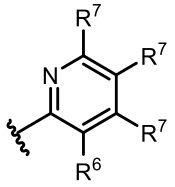
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

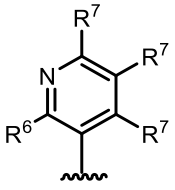
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

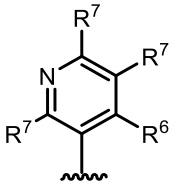
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

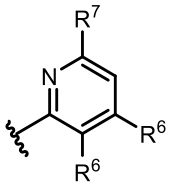
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

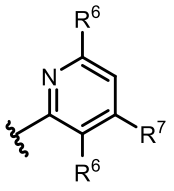
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

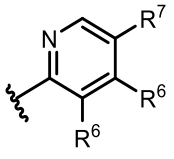
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

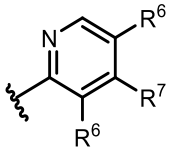
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

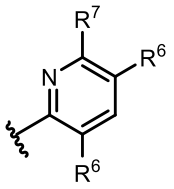
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

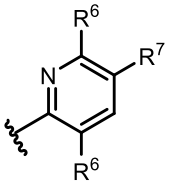
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

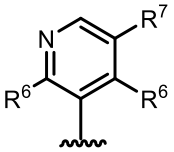
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

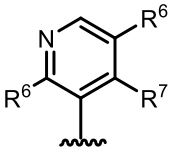
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

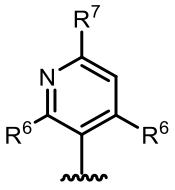
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

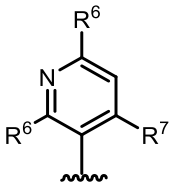
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

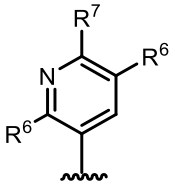
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

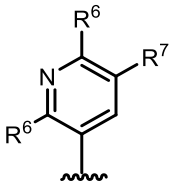
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

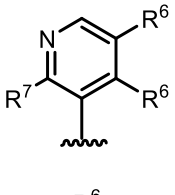
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

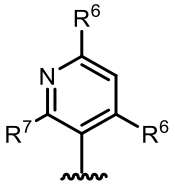
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

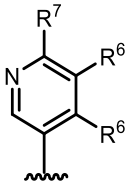
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

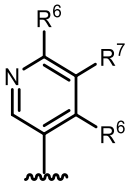
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

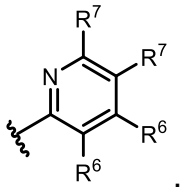
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

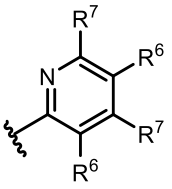
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

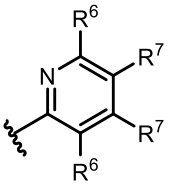
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

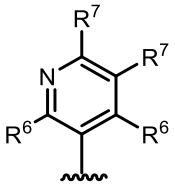
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

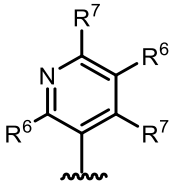
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

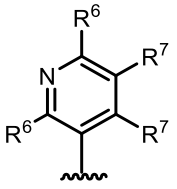
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

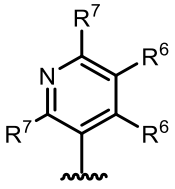
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

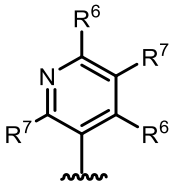
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

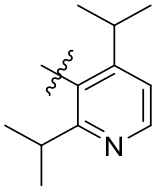
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

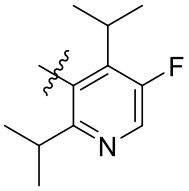
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

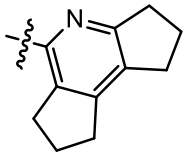
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

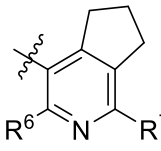
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

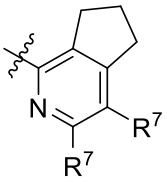
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

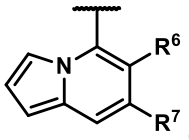
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

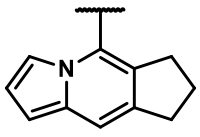
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

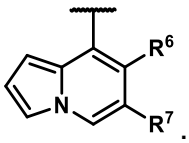
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

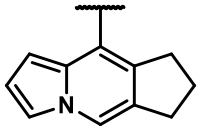
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es:  .

En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es:  .

En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

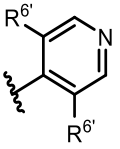
En algunas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

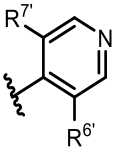
En ciertas de estas formas de realización, el anillo B' sustituido es  .

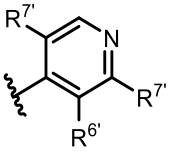
El anillo B''.

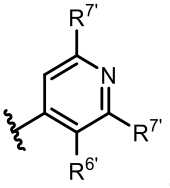
En algunas formas de realización, B'' es 4–piridilo.
En algunas formas de realización, B'' es 4–piridilo N–óxido.

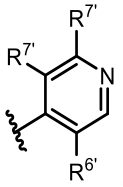
En algunas formas de realización, B'' es uno de los anillos descriptos a continuación, sustituido como se describe a continuación, en donde en cada caso el enlace que se muestra partido por la línea ondulada conecta B'' al grupo NHC(O) de la Fórmula AA.

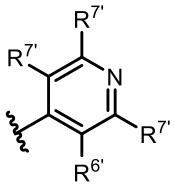
En algunas formas de realización, el anillo B'' sustituido es  .

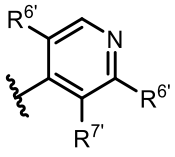
En algunas formas de realización, el anillo B'' sustituido es  .

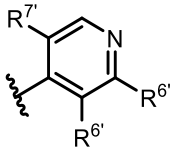
En algunas formas de realización, el anillo B'' sustituido es  .

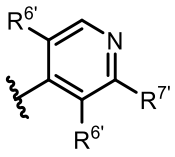
En algunas formas de realización, el anillo B'' sustituido es  .

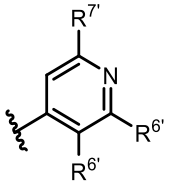
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

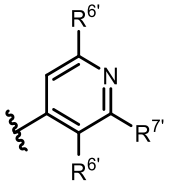
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

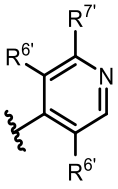
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

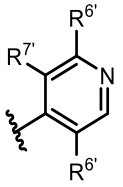
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

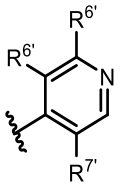
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

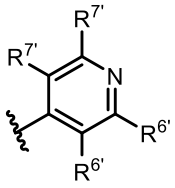
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

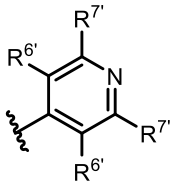
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

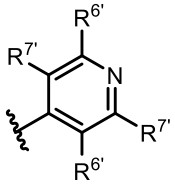
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

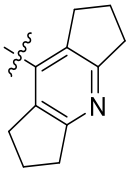
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

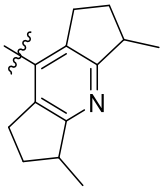
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

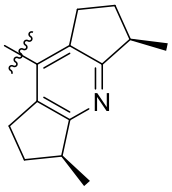
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

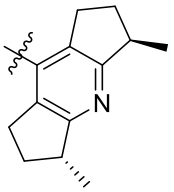
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

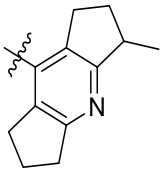
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

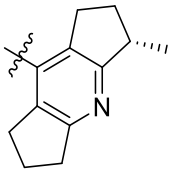
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

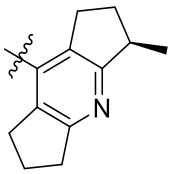
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

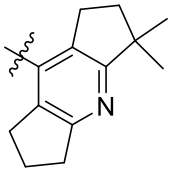
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

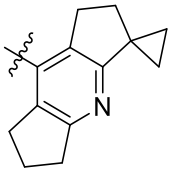
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

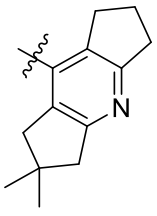
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

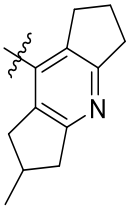
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

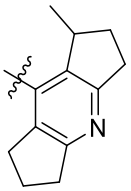
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

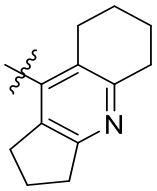
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

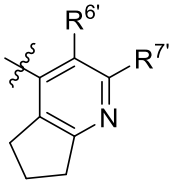
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

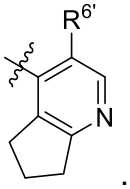
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

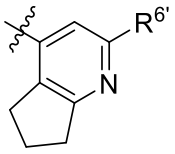
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

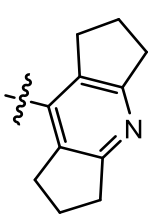
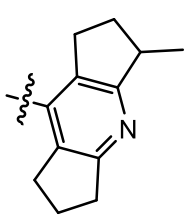
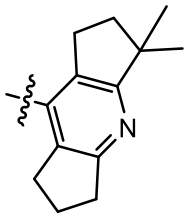
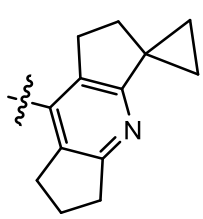
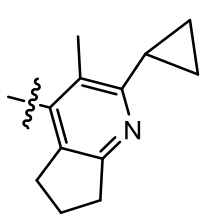
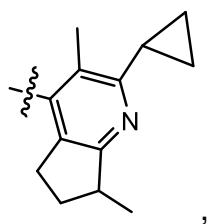
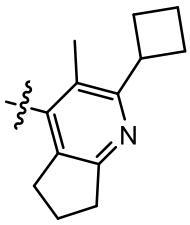
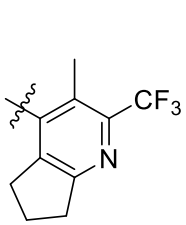
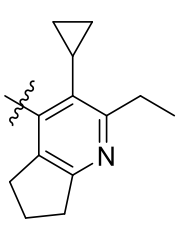
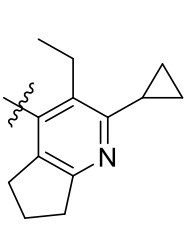
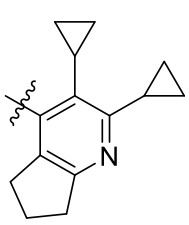
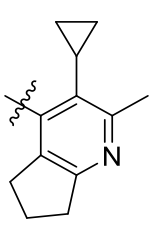
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

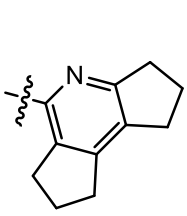
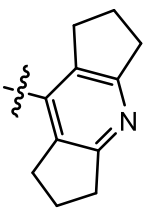
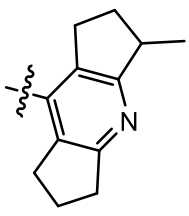
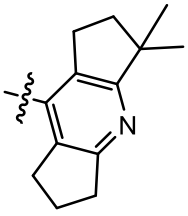
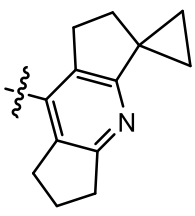
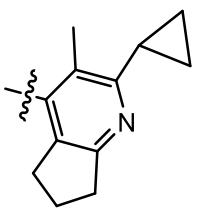
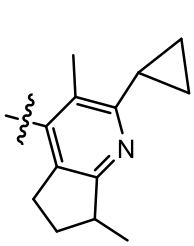
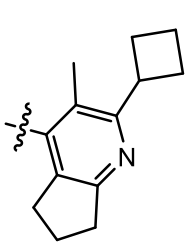
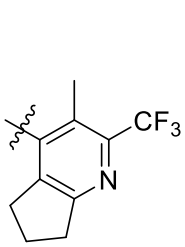
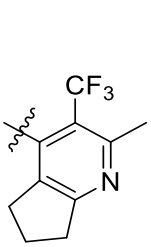
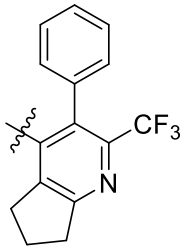
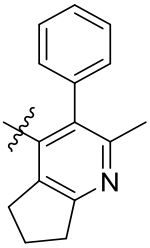
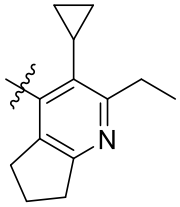
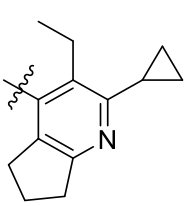
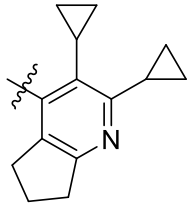
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

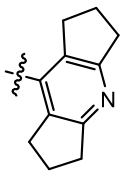
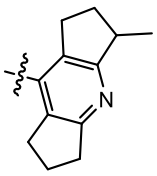
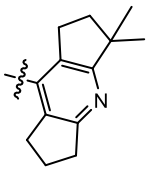
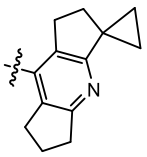
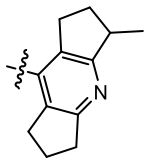
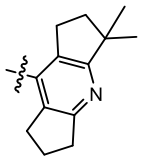
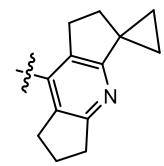
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

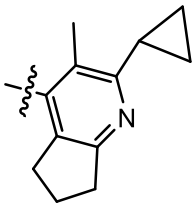
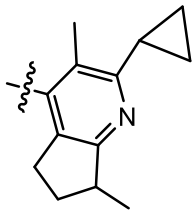
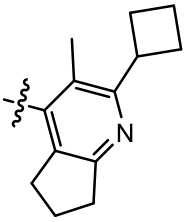
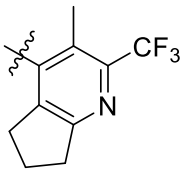
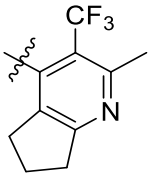
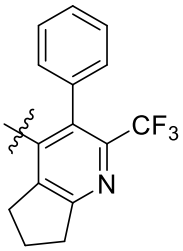
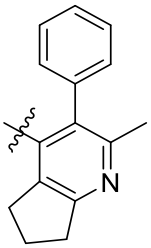
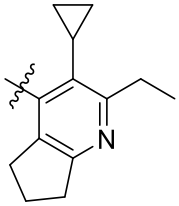
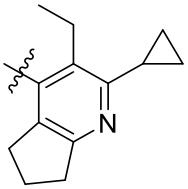
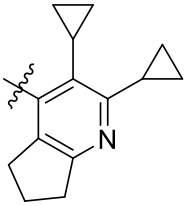
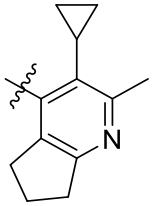
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido es  .

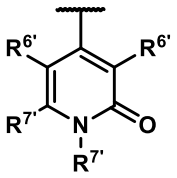
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

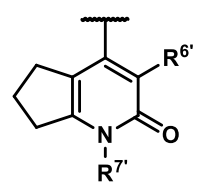
En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En algunas formas de realización, el anillo B" sustituido se selecciona del grupo que consiste en:

 ,  ,  , y  (por  ,  ,  ejemplo,).

En algunas formas de realización, el anillo B'' sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En algunas formas de realización, el anillo B'' sustituido es:  .

En ciertas de estas formas de realización, el anillo B'' sustituido es:  .

Los Grupos R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, R^7, y $R^{7'}$.

Los Grupos R^6 y R^7

En algunas formas de realización, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo,

$OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

En algunas formas de realización, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En algunas formas de realización, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de un C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en

donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de un C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_2–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en

donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;
o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de un C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está

sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de un C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_2–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está

sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, halo, C_3–C_7 cicloalquilo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo y C_3–C_7 cicloalquilo.

En algunas formas de realización, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, isopropilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo. Por ejemplo, cada R^6 es isopropilo.

En algunas formas de realización, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros

está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En algunas formas de realización, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, isopropilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo.

En algunas formas de realización, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En ciertas formas de realización (cuando un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que

contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$), el C_4–C_8 anillo carbocíclico es un C_5 anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más oxo, CH_3, o hidroxi. Por ejemplo, el C_5 anillo carbocíclico está sustituido con un CH_3. Por ejemplo, el C_5 anillo carbocíclico está geminalmente sustituido con dos CH_3. En ciertas formas de realización (cuando un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$), el C_4–C_8 anillo carbocíclico es un C_7 anillo carbocíclico, en donde el C_7 anillo carbocíclico es un espirociclo bicíclico, en donde el espirociclo bicíclico comprende un anillo de 5 miembros y un anillo de 3 miembros.

En algunas formas de realización, cada uno de R^6 y R^7 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo; o

un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

Los Grupos $R^{6"}$ y R^7 cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–1

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, $R^{6"}$ se selecciona de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde $R^{6"}$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y

en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6"}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6"}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, cada $R^{6"}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, cada $R^{6"}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, halo, C_3–C_7 cicloalquilo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, cada $R^{6"}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo y C_3–C_7 cicloalquilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, cada $R^{6"}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, isopropilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo. Por ejemplo, cada $R^{6"\ es}$ isopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros),

$NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, isopropilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1 (cuando un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$), el C_4–C_8 anillo carbocíclico es un C_5 anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más oxo, CH_3, o hidroxi. Por ejemplo, el C_5 anillo carbocíclico está sustituido con un CH_3. Por ejemplo, el C_5 anillo carbocíclico está geminalmente sustituido con dos CH_3.

En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1 (cuando un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$), el C_4–C_8 anillo carbocíclico es un C_7 anillo carbocíclico, en donde el C_7 anillo carbocíclico es un espirociclo bicíclico, en donde el espirociclo bicíclico comprende un anillo de 5 miembros y un anillo de 3 miembros.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, $R^{6"}$ se selecciona de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde $R^{6"}$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6"}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6"}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno; en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, $R^{6"}$ se selecciona de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_2–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, I, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,
en donde $R^{6"}$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, Cl, Br, I, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6"}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o

más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6"}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;
R^7 se selecciona de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_2–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, $R^{6"}$ se selecciona de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 haloalcoxi, I, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,
en donde $R^{6"}$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, Cl, Br, I, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6"}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6"}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

R^7 se selecciona de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, cada uno de $R^{6"}$ y R^7 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo; o

un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

Los Grupos R^6 y R^7 cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–2.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_2–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo, en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete

miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;
o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, halo, C_3–C_7 cicloalquilo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, cada R^7 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo y C_3–C_7 cicloalquilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, isopropilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo. Por ejemplo, cada R^6 es isopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, cada R^7 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, cada R^7 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, isopropilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos

seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.
En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2 (cuando un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.), el C_4–C_8 anillo carbocíclico es un C_5 anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más oxo, CH_3, o hidroxi. Por ejemplo, el C_5 anillo carbocíclico está sustituido con un CH_3. Por ejemplo, el C_5 anillo carbocíclico está geminalmente sustituido con dos CH_3.
En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2 (cuando un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6

alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.), el C_7 anillo carbocíclico es un espirociclo bicíclico, en donde el espirociclo bicíclico comprende un anillo de 5 miembros y un anillo de 3 miembros.

En algunas formas de realización, cada uno de R^6 y R^7 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo; o

un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

Los Grupos R^6 y R^7 cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–3.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_2–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en

donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en

donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, halo, C_3–C_7 cicloalquilo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo y C_3–C_7 cicloalquilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, isopropilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo. Por ejemplo, cada R^6 es isopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, isopropilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi,

hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.
En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3 (cuando un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$), el C_4–C_8 anillo carbocíclico es un C_5 anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más oxo, CH_3, o hidroxi. Por ejemplo, el C_5 anillo carbocíclico está sustituido con un CH_3. Por ejemplo, el C_5 anillo carbocíclico está geminalmente sustituido con dos CH_3.
En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3 (cuando un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$), el C_4–C_8 anillo carbocíclico es un C_7 anillo carbocíclico, en donde el C_7 anillo carbocíclico es un espirociclo bicíclico, en donde el espirociclo bicíclico comprende un anillo de 5 miembros y un anillo de 3 miembros.

En algunas formas de realización, cada uno de R^6 y R^7 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo; o

un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

Los Grupos R^6 y R^7 cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–4.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_2–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo, en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete

miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;
o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete

miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;
o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, halo, C_3–C_7 cicloalquilo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, cada R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, isopropilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, cada R^7, cuando está presente, es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, isopropilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo.

En algunas formas de realización, cada uno de R^6 y R^7 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo; o

un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de

hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

Los Grupos $R^{6'}$ y $R^{7'}$ cuando la Fórmula AA es la Fórmula AA–5.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, $R^{6'}$ y $R^{7'}$ son cada uno de manera independiente seleccionados de no ramificado C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde $R^{6'}$ y $R^{7'}$ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, COOH, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, $R^{6'}$ y $R^{7'}$ son cada uno de manera independiente seleccionados de grupos no ramificados C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_2–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde $R^{6'}$ y $R^{7'}$ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$,

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de

hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, $R^{6'}$ y $R^{7'}$ son cada uno de manera independiente seleccionados de no ramificado C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde $R^{6'}$ y $R^{7'}$ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6'}$ o $R^{7'}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$,

en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de

hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, cada $R^{6'}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: grupos no ramificados C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde los grupos no ramificados C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, cada $R^{6'}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: grupos no ramificados C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, cada $R^{6'}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: grupos no ramificados C_1–C_6 alquilo y C_3–C_7 cicloalquilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, cada $R^{6'}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, cada $R^{7'}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: grupos no ramificados C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, CO–C_1–C_6 alquilo; $CONR^8R^9$, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10}

arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, cada $R^{7'}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: grupos no ramificados C_1–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, cada $R^{7'}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, ciclopropilo, fluoro, y fenilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5 (cuando un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente

con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$), el C_4–C_8 anillo carbocíclico es un C_5 anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más oxo, CH_3, o hidroxi. Por ejemplo, el C_5 anillo carbocíclico está sustituido con un CH_3. Por ejemplo, el C_5 anillo carbocíclico está geminalmente sustituido con dos CH_3.

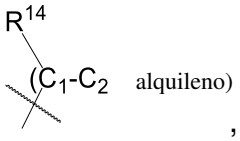
En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5 (cuando un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$), el C_4–C_8 anillo carbocíclico es un C_7 anillo carbocíclico, en donde el C_7 anillo carbocíclico es un espirociclo bicíclico, en donde el espirociclo bicíclico comprende un anillo de 5 miembros y un anillo de 3 miembros.

En algunas formas de realización, cada uno de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, halo, y C_6–C_{10} arilo; o

un par de $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

El grupo R^3.

En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, y



, en donde el grupo C_1–C_2 alquileno está opcionalmente sustituido con oxo.

En algunas formas de realización, R^3 es hidrógeno.

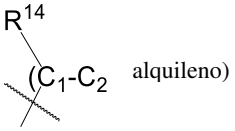
En algunas formas de realización, R^3 es diferente de hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^3 es ciano.

En algunas formas de realización, R^3 es hidroxi.

En algunas formas de realización, R^3 es C_1–C_6 alcoxi.

En algunas formas de realización, R^3 es C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^3 es metilo. 

En algunas formas de realización, R^3 es $–CH_2R^{14}$.

En algunas formas de realización, R^3 es $–C(O)R^{14}$. En ciertas de estas formas de realización, R^3 es CHO. En ciertas otras de estas formas de realización, R^3 es $C(O)C_1$–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^3 es $–CH_2CH_2R^{14}$.

En algunas formas de realización, R^3 es $–CHR^{14}CH_3$.

En algunas formas de realización, R^3 es $–CH_2C(O)R^{14}$.

En algunas formas de realización, R^3 es $–C(O)CH_2R^{14}$.

En algunas formas de realización, R^3 es CO_2C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, CO_2*t*–Bu).

El grupo R^{14}.

En algunas formas de realización, R^{14} es hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o C_6–C_{10} monocíclico o bicíclico arilo, en donde cada C_1–C_6 alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1 o 2 R^6.

En algunas formas de realización, R^{14} es hidrógeno o C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^{14} es hidrógeno, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o C_6–C_{10} monocíclico o bicíclico arilo, en donde cada C_1–C_6 alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente con 1 o 2 R^6.

En algunas formas de realización, R^{14} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{14} es C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^{14} es metilo.

En algunas formas de realización, R^{14} es heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros en forma opcional independientemente sustituido con 1 o 2 R^6.

En algunas formas de realización, R^{14} es C_6–C_{10} monocíclico o bicíclico arilo en forma opcional independientemente sustituido con 1 o 2 R^6.

El resto S(=O)(NHR^3)=N–.

En algunas formas de realización, el azufre en el resto S(=O)(NHR^3)=N– tiene estereoquímica (S).

En algunas formas de realización, el azufre en el resto S(=O)(NHR^3)=N– tiene estereoquímica (R).

El grupo R^{10}.

En algunas formas de realización, R^{10} es C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, R^{10} es metilo.

En algunas formas de realización, R^{10} es etilo.

Los Grupos R^8 y R^9.

En algunas formas de realización, cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, $(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} y $CONR^{11}R^{12}$; en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, C_1–C_6 alcoxi, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; o R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que en forma opcional contiene uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos.

En algunas formas de realización, cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo, $(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, COR^{13}, CO_2R^{13} y $CONR^{11}R^{12}$; en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi, halo, C_1–C_6 alcoxi, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_7 cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; o R^8 y R^9 se toman

junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que en forma opcional contiene uno o más heteroátomos además del nitrógeno al que están unidos.

En algunas formas de realización, cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es hidrógeno,

En algunas formas de realización, cada R^8 en cada aparición es hidrógeno y cada R^9 en cada aparición es C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, cada R^8 en cada aparición es hidrógeno, y cada R^9 en cada aparición es metilo.

En algunas formas de realización, cada R^8 en cada aparición es hidrógeno, y cada R^9 en cada aparición es etilo.

En algunas formas de realización, cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es metilo.

En algunas formas de realización, cada uno de R^8 y R^9 en cada aparición es etilo.

En algunas formas de realización, R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 3 miembros.

En algunas formas de realización, R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 4 miembros.

En algunas formas de realización, R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 5 miembros.

En algunas formas de realización, R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 6 miembros que en forma opcional contiene uno o más átomos de oxígeno además del nitrógeno al que están unidos.

En algunas formas de realización, R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 6 miembros que en forma opcional contiene uno o más átomos de nitrógeno además del nitrógeno al que están unidos.

En algunas formas de realización, R^8 y R^9 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 7 miembros.

En algunas formas de realización, uno de R^8 y R^9 es $C(O)R^{13}$; R^{13} es $–(Z^1–Z^2)_{a1}–Z^3$; y a1 es 0.

En ciertas de estas formas de realización, el otro de R^8 y R^9 es hidrógeno.

Como un ejemplo no limitante de las formas de realización anteriores, NR^8R^9 se selecciona del grupo que consiste en: $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.
En algunas formas de realización, uno de R^8 y R^9 es $C(O)R^{13}$; R^{13} es C_1–C_6 alquilo.

En ciertas formas de realización, NR^8R^9 se selecciona del grupo que consiste en: NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, y $NH(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$.

En ciertas formas de realización, NR^8R^9 se selecciona del grupo que consiste en: NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, y $NHCOOC_1$–C_6 alquilo.

El grupo R^{13}.

En algunas formas de realización, R^{13} es C_1–C_6 alquilo.
En algunas formas de realización, R^{13} es metilo.
En algunas formas de realización, R^{13} es etilo.
En algunas formas de realización, R^{13} es C_6–C_{10} arilo.
En algunas formas de realización, R^{13} es fenilo.
En algunas formas de realización, R^{13} es heteroarilo de 5 a 10 miembros.
En algunas formas de realización, R^{13} es $–(Z^1–Z^2)_{a1}–Z^3$.
En ciertas de estas formas de realización, a1 es 0. En ciertas formas de realización, Z^3 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros.
En algunas formas de realización, R^{13} es C_6–C_{10} arilo.
En algunas formas de realización, R^{13} es fenilo.
En algunas formas de realización, R^{13} es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

En algunas formas de realización, $C(O)R^{13}$ se selecciona de COC_1–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, y CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros).

Los Grupos R^{11} y R^{12}.

En algunas formas de realización, cada uno de R^{11} y R^{12} en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno y C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, cada uno de R^{11} y R^{12} en cada aparición es hidrógeno.

En algunas formas de realización, cada R^{11} en cada aparición es hidrógeno y cada R^{12} en cada aparición es C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización, cada R^{11} en cada aparición es hidrógeno y cada R^{12} en cada aparición es metilo.

En algunas formas de realización, cada R^{11} en cada aparición es hidrógeno y cada R^{12} en cada aparición es etilo.

En algunas formas de realización, cada uno de R^{11} y R^{12} en cada aparición es metilo.

En algunas formas de realización, cada uno de R^{11} y R^{12} en cada aparición es etilo.

El grupo R^{15}.

En algunas formas de realización, R^{15} es $–(Z^4–Z^5)_{a2}–Z^6$.

En ciertas formas de realización, a2 es 1–5.

En ciertas formas de realización, el grupo Z^4 directamente unido a R^1 o R^2 es –O–.

En ciertas formas de realización, cada Z^4 es de manera independiente –O– o –NH–, siempre que el grupo Z^4 directamente unido a R^1 o R^2 sea –O–.

En ciertas formas de realización, cada Z^4 es –O–.

En ciertas formas de realización, cada Z^5 es de manera independiente C_2–C_6 alquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, halo, e hidroxilo. En ciertas de estas formas de realización, cada Z^5 es de manera independiente C_2–C_4 (por ejemplo, C_2–C_3 (por ejemplo, C_2 o C_3)) alquileno.

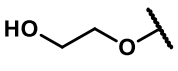
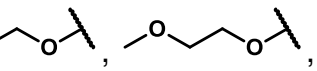
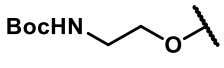
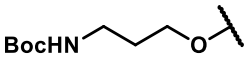
En ciertas formas de realización, Z^6 es OH.

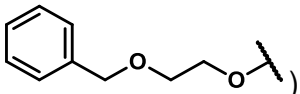
En ciertas formas de realización, Z^6 es NHC(O)(C_1–C_6 alcoxi).

En ciertas formas de realización, Z^6 es C_6–C_{10} arilo.

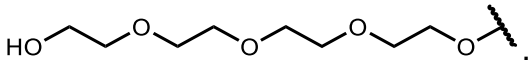
En ciertas formas de realización, Z^6 es C_1–C_6 alcoxi.

En ciertas formas de realización de R^{15}, a2=1; y Z^4 es O. En ciertas de estas formas de realización, Z^5 es C_2–C_4 (por ejemplo, C_2–C_3 (por ejemplo, C_2 o C_3)) alquileno. En ciertas de las formas de realización anteriores, Z^6 se selecciona de OH, NHC(O)(C1–C6 alcoxi), y C_1–C_6 alcoxi.

Como ejemplos no limitativos, R^{15} se selecciona de:  ,  ,  , y  .

En ciertas formas de realización de R^{15}, a2=1; y cada Z^4 es O. En ciertas de estas formas de realización, Z^5 es C_2–C_4 (por ejemplo, C_2–C_3 (por ejemplo, C_2 o C_3)) alquileno. En ciertas de las formas de realización anteriores, Z^6 se selecciona de OH, NHC(O)(C1–C6 alcoxi), y C_1–C_6 alcoxi. En ciertas otras de las formas de realización anteriores, Z^6 es C_6–C_{10} arilo (por ejemplo, R^{15} es ).

En ciertas formas de realización de R^{15}, a2 ≥2 (por ejemplo, a2 es 3 o 4); cada Z^4 es O; y cada Z^5 es etileno. En ciertas de estas formas de realización Z^6 es OH. En ciertas otras formas de realización, Z^6 es NHC(O)(C_1–C_6 alcoxi) (por ejemplo, Boc). Como ejemplo no limitativo, R^{15} es:

 .

Combinaciones no limitativas.

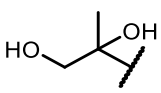
En algunas formas de realización, el anillo **A** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene dos o más heteroátomos (por ejemplo, dos) cada uno seleccionado de manera independiente de N, O, y S (por ejemplo, N y S); m es 1; y **n** es 0 o 1. En ciertas de estas formas de realización, el anillo A es tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo) o pirazolilo (por ejemplo, pirazol–3–ilo).

En ciertas formas de realización (cuando el anillo **A** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene dos o más heteroátomos cada uno seleccionado de manera independiente de N, O, y S (por ejemplo, N y S); **m es** 1; y **n** es 0 o 1), $\mathbf{R^1}$ es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, N$\mathbf{R^8R^9}$, y halo (por ejemplo, hidroxi). En ciertas de estas formas de realización, n es 1; y $\mathbf{R^2}$ es halo (por ejemplo, F). En ciertas otras formas de realización, n es 1; y $\mathbf{R^2}$ es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi.

En algunas formas de realización, el anillo **A** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de azufre de anillo y opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno de anillo; m es 1; y

n es 0 o 1. En ciertas de estas formas de realización, el anillo A es tiofenilo o tiazolilo (por ejemplo, tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo)).

En ciertas formas de realización (cuando el anillo **A** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de azufre de anillo; **m es** 1; y **n** es 0 o 1), **R¹** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, N**R⁸R⁹**, y halo (por ejemplo, hidroxi). En ciertas de estas formas de realización, n es 1; y **R²** es halo (por ejemplo, F). En ciertas otras formas de realización, n es 1; y **R²** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi.

En algunas formas de realización, el anillo A es tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo); m es 1; y **n** es 0 o 1. En ciertas de estas formas de realización, **R¹** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi (por ejemplo, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 1 o 2)). Por ejemplo, **R¹** es  o . En ciertas de las formas de realización anteriores, n es 1; y **R²** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi. En ciertas otras formas de realización, **n** es 0.

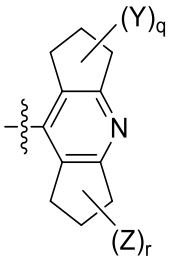
En algunas formas de realización, el anillo **A** es pirazolilo; **m es** 1; y **n** es 0 o 1. En ciertas de estas formas de realización, **R¹** es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, 0, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 0, 2 o 3)). En ciertas de las formas de realización anteriores, **R²** es halo (por ejemplo, F).

En algunas formas de realización, A es tiazolilo (por ejemplo, 2–tiazolilo o 5–tiazolilo); m es 1; n es 0 o 1; R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo); y R^2, cuando está presente, es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo (por ejemplo, metilo, hidroximetilo, o hidroxietilo).

En algunas formas de realización, A es pirazolilo (por ejemplo, 3–pirazolilo); m es 1; n es 0; y R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con 1–3 halo (por ejemplo, fluoro).

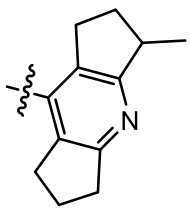
En algunas formas de realización, A es fenilo; m es 1; n es 0 o 1; y R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con NR^8R^9 (por ejemplo, dimetilamino); y R^2, cuando está presente, es halo (por ejemplo, fluoro).

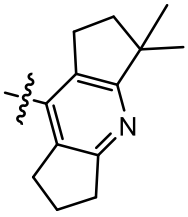
En algunas formas de realización, A es tiofenilo (por ejemplo, 2–tiofenilo); m es 1; n es 0; y R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo u oxo (por ejemplo, isopropilo, 2–hidroxi–2–propilo, o 1–propanoílo).

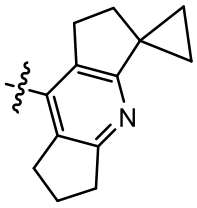
En algunas formas de realización de una o más Fórmulas descriptas en la presente solicitud, el anillo B sustituido es 

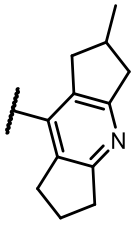
; **q** es 0, 1, o 2; **r** es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo. En ciertas de estas formas de realización, **q** es 0; y **r** es 1 o 2.

Por ejemplo, el anillo B sustituido se selecciona de:

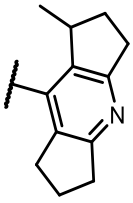


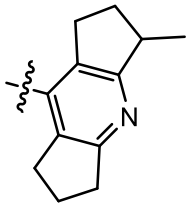
, 

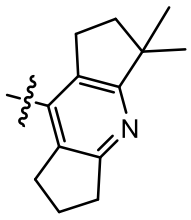
, 

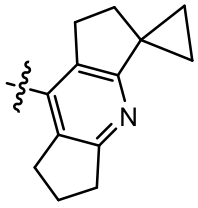
, 

, y

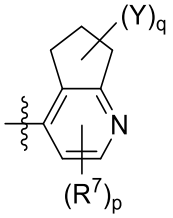


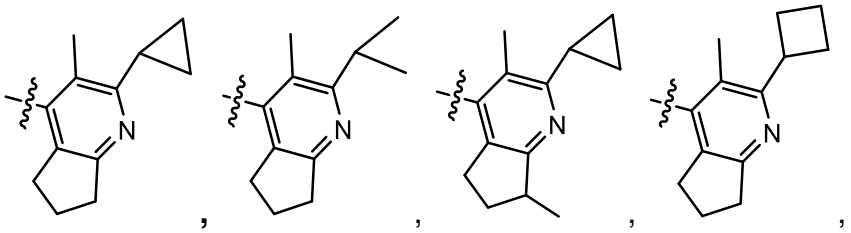
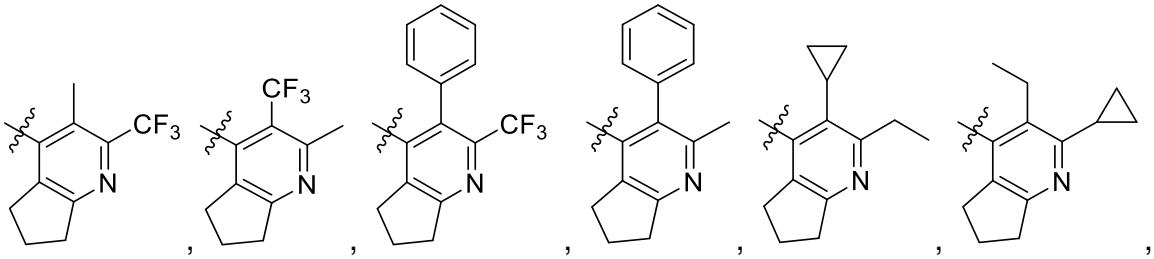
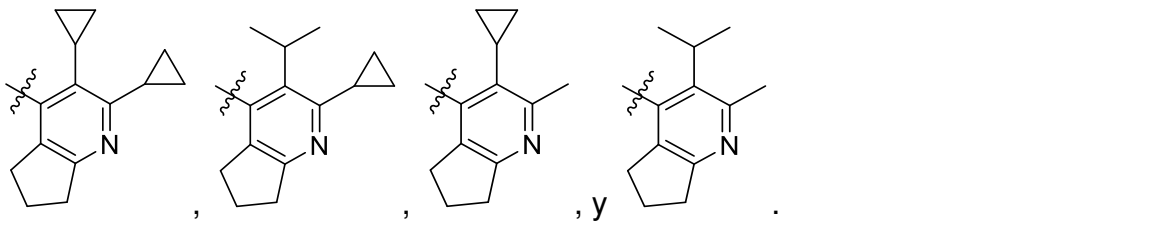
(por ejemplo, 

, 

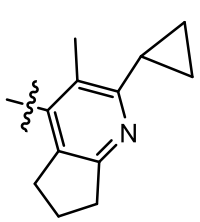
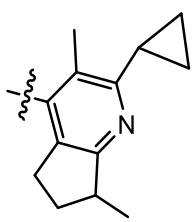
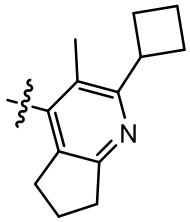
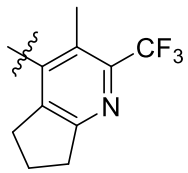
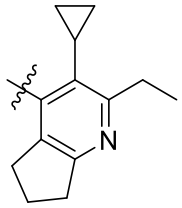
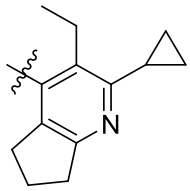
, y 

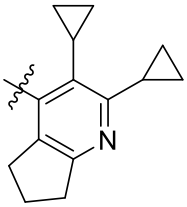
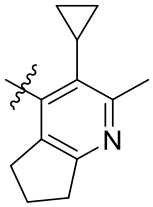
).

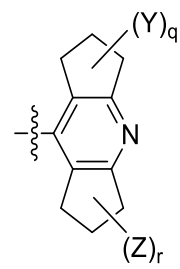
En algunas formas de realización de una o más de las Fórmulas que se describen aquí, el anillo B sustituido es  ; **R**^{7} se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), C_6–C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo), y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); p es 0, 1, o 2; q es 0, 1, o 2; en donde cada **Y** es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo. En ciertas de estas formas de realización, **q** es 0.

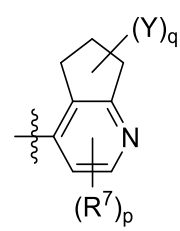
En ciertas de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y .

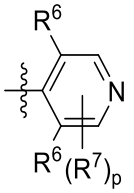
Por ejemplo, el anillo B sustituido se selecciona de:

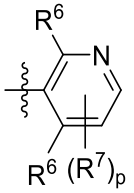
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

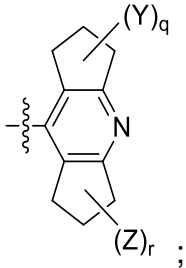
 , y  .

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  ; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

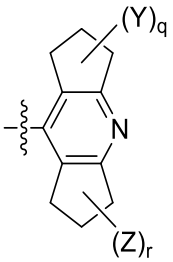
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  ; R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), C_6–C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo), y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); p es 0, 1, o 2; q es 0, 1, o 2; en donde cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

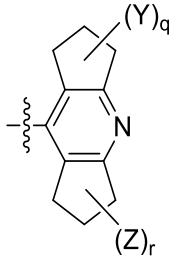
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  ; cada R^6 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo); cada R^7 es seleccionado de manera independiente de halo (por ejemplo, fluoro); p es 0 o 1.

En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  ; cada R^6 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo); cada R^7 es seleccionado de manera independiente de halo (por ejemplo, fluoro); p es 0 o 1.

En algunas formas de realización, A es tiazolilo (por ejemplo, 2–tiazolilo o 5–tiazolilo); m es 1; n es 0 o 1; R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo); R^2, cuando está presente, es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo (por ejemplo, metilo, hidroximetilo, o hidroxietilo); el anillo B sustituido es  ; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización, A es pirazolilo (por ejemplo, 3–pirazolilo); m es 1; n es 0; R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con 1–3 halo (por ejemplo, fluoro); el anillo B

sustituido es  ; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización, A es fenilo; m es 1; n es 0 o 1; y R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con NR^8R^9 (por ejemplo, dimetilamino); R^2, cuando está presente, es halo (por ejemplo, fluoro) ; el anillo B sustituido es  ; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en un heteroarilo de 5 miembros que comprende 2 o más heteroátomos, un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de N, NH, y NR^1, y un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo no está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos

adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

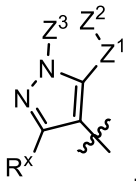
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es un pirazolilo; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10

miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es un imidazolilo; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

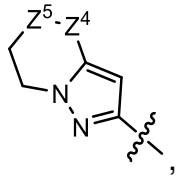
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es un tiofenilo; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de

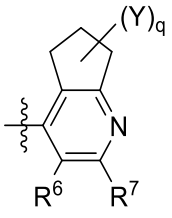
O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

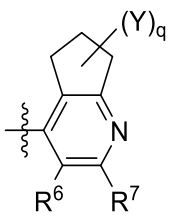
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

, en donde R^x se selecciona del grupo que consiste en H y C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); Z^1 se selecciona del grupo que consiste en O, NH, y $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; Z^2 se selecciona del grupo que consiste en NH y $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; Z^3 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}, $–CH_2CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}, y $–CH_2CH_2CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; R^{20} se selecciona del grupo que consiste en hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), oxo, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) opcionalmente sustituido con un R^{21}, C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, o isopropoxi) opcionalmente sustituido con un R^{21}, NR^8R^9, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, azetidinilo o pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un R^{21}, o un par de R^{20} en el mismo átomo, tomados juntos con el átomo que los conecta, forman de manera independiente un anillo monocíclico C_3–C_4 carbocíclico o un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 4 miembros que contiene 1 átomo de O opcionalmente sustituido con $OS(O)_2Ph$; R^{21} se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, fluoro), NR^8R^9, C_2–C_6 alquinilo (por ejemplo, etinilo), y C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi); R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), COR^{13}, y CO_2R^{13}; R^{13} se selecciona del grupo que

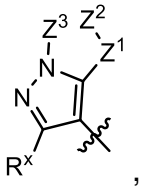
consiste en: C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o *t*–butilo) y C_1–C_6 haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  , en donde Z^4 se selecciona del grupo que consiste en –CH_2–, –C(O)–, y NH; Z^5 se selecciona del grupo que consiste en O, NH, N–CH_3, y –CH_2–.

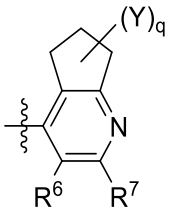
En algunas formas de realización, el anillo B sustituido es  ; R^6 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo) y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), C_1–C_6 haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo) y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo); o R^6 y R^7, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo C_5 anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); q es 0, 1, o 2; cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo B sustituido es  ; R^6 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo) y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo,

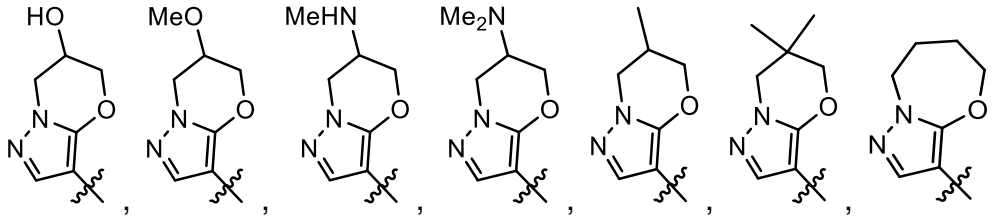
metilo, etilo, o isopropilo), C_1–C_6 haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo) y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo); o R^6 y R^7, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo C_5 anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); q es 0, 1, o 2; cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

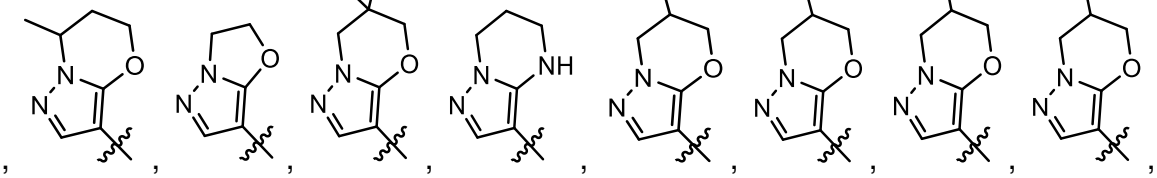
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

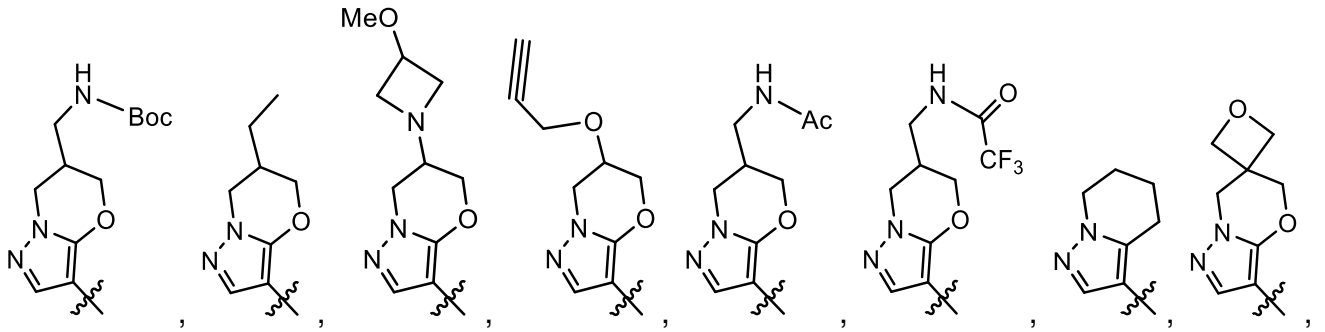
, en donde R^x se selecciona del grupo que consiste en H y C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); Z^1 se selecciona del grupo que consiste en O, NH, y $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; Z^2 se selecciona del grupo que consiste en NH y $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; Z^3 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}, $–CH_2CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}, y $–CH_2CH_2CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; R^{20} se selecciona del grupo que consiste en hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), oxo, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) opcionalmente sustituido con un R^{21}, C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, o isopropoxi) opcionalmente sustituido con un R^{21}, NR^8R^9, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, azetidinilo o pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un R^{21}, o un par de R^{20} en el mismo átomo, tomados juntos con el átomo que los conecta, forman de manera independiente un anillo monocíclico C_3–C_4 carbocíclico o un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 4 miembros que contiene 1 átomo de O opcionalmente sustituido con $OS(O)_2Ph$; R^{21} se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, fluoro), NR^8R^9, C_2–C_6 alquinilo (por ejemplo, etinilo), y C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi); R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), COR^{13}, y CO_2R^{13}; R^{13} se selecciona del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o *t*–butilo) y C_1–C_6 haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); y

el anillo B sustituido es 

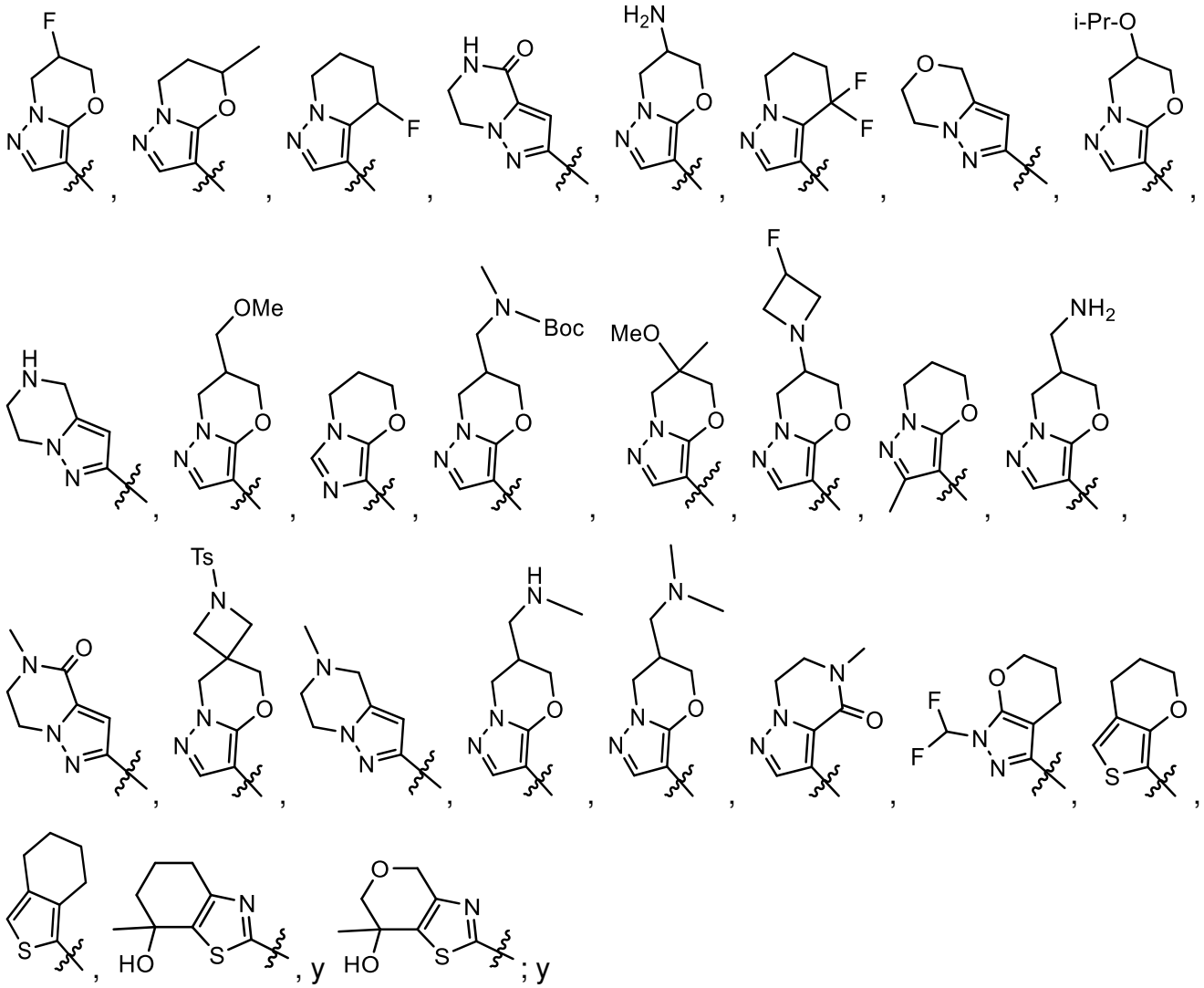
; R^6 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo) y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), C_1–C_6 haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo) y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo); o R^6 y R^7, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo C_5 anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); q es 0, 1, o 2; cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

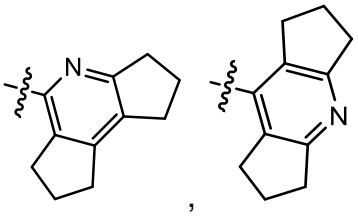
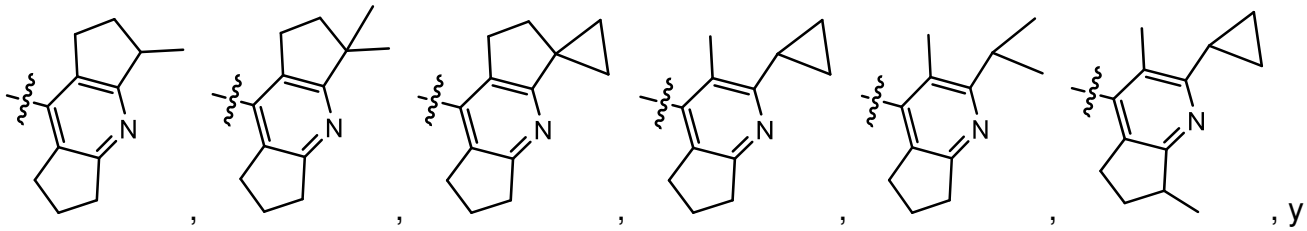
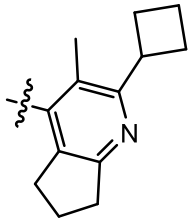
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en: 

, 

, 

,



el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  .

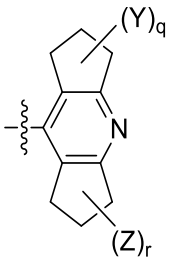
[4A]

En algunas formas de realización, el anillo **A** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene dos o más heteroátomos cada uno seleccionado de manera independiente de N, O, y S (por ejemplo, N y S (por ejemplo, el anillo A es pirazolilo (por ejemplo, pirazol–3–ilo) o tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo));

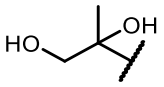
m es 1; **n** es 0 o 1;

R^1 es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi y halo;

R^2 es halo o C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi;

el anillo B sustituido es  ; **q** es 0, 1, o 2; **r** es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z

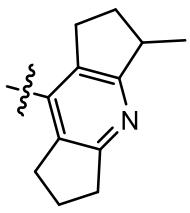
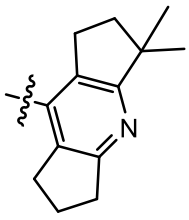
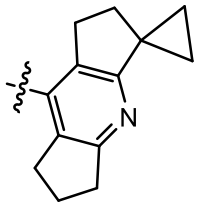
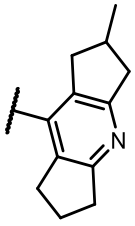
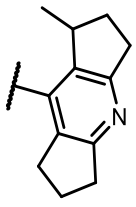
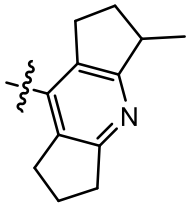
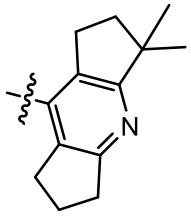
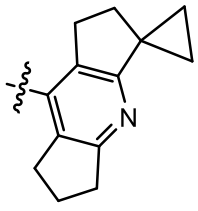
están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En ciertas formas de realización de **[4A]**, el anillo A es tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo). En ciertas de estas formas de realización, $\mathbf{R^1}$ es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi (por ejemplo, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 1 o 2)). Por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ es  o . En ciertas de las formas de realización anteriores, n es 1; y $\mathbf{R^2}$ es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi. En ciertas otras formas de realización, **n** es 0.

En ciertas formas de realización de **[4A]**, el anillo A es pirazolilo. En ciertas de estas formas de realización, $\mathbf{R^1}$ es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, 0, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 0, 2 o 3)). En ciertas de las formas de realización anteriores, $\mathbf{R^2}$ es halo (por ejemplo, F).

En ciertas formas de realización de **[4A]**, **q** es 0; y **r** es 1 o 2.

Por ejemplo, el anillo B sustituido se selecciona de:

 ,  ,  ,  , y  (por ejemplo,  ,  , y ).

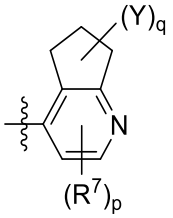
[4B]

En algunas formas de realización, el anillo **A** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene dos o más (por ejemplo, dos) heteroátomos cada uno seleccionado de manera independiente de N, O, y S (por ejemplo, N y S (por ejemplo, el anillo A es pirazolilo (por ejemplo, pirazol–3–ilo) o tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo));

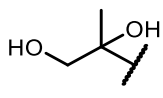
m es 1; **n** es 0 o 1;

R^1 es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi y halo;

R^2 es halo o C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi; y

el anillo B sustituido es 

; R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), C_6–C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo), y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); p es 0, 1, o 2; q es 0, 1, o 2; en donde cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En ciertas formas de realización de **[4B]**, el anillo A es tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo). En ciertas de estas formas de realización, **R^1** es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi (por ejemplo, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 1 o 2)). Por ejemplo, **R^1** es 

o

. En ciertas de las formas de realización anteriores, n es 1; y **R^2** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi. En ciertas otras formas de realización, **n** es 0.

En ciertas formas de realización de **[4B]**, el anillo A es pirazolilo. En ciertas de estas formas de realización, **R^1** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, 0, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 0, 2, o 3)). En ciertas de las formas de realización anteriores, **R^2** es halo (por ejemplo, F).

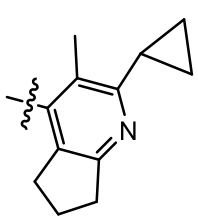
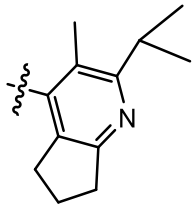
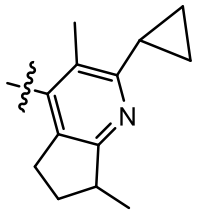
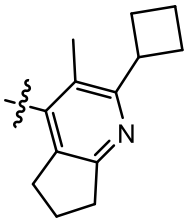
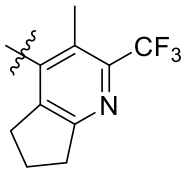
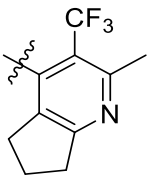
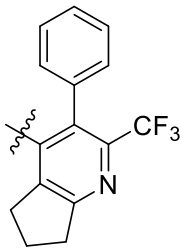
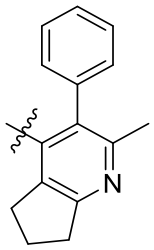
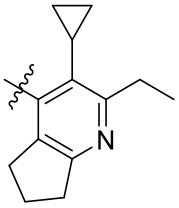
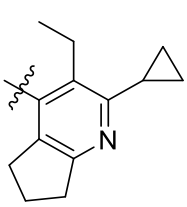
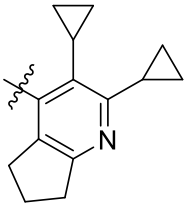
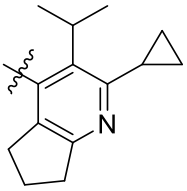
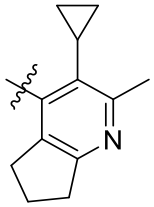
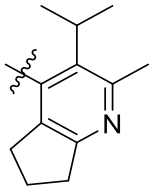
En ciertas formas de realización de **[4B]**, **p** es 1 o 2.

En ciertas de estas formas de realización, **p** es 2.

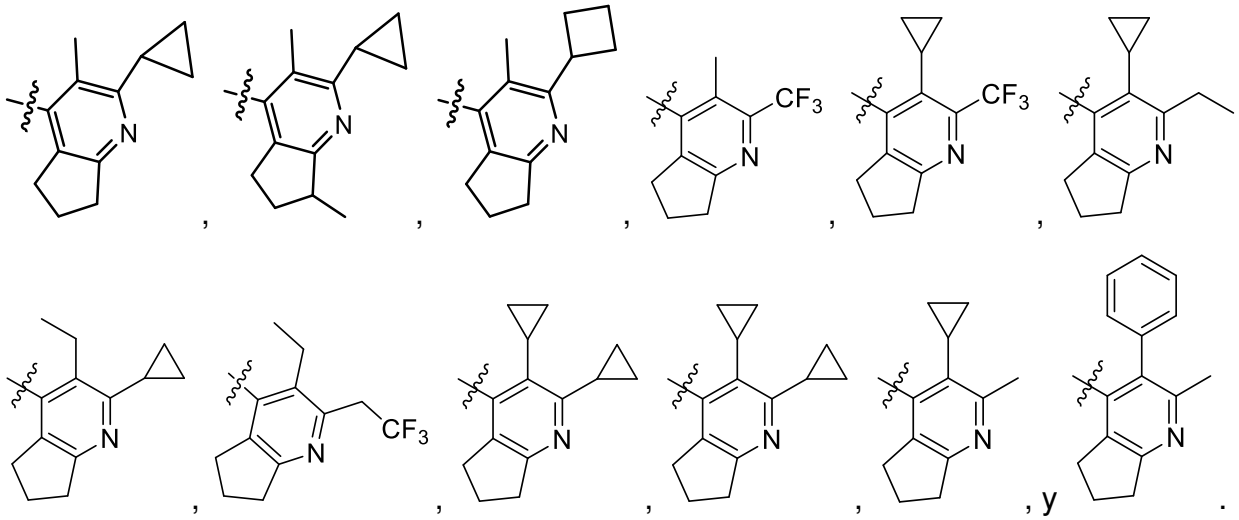
En ciertas otras formas de realización, **p** es 1; y $\mathbf{R^7}$ se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo).

En ciertas formas de realización de **[4B]**, **q** es 0.

En ciertas formas de realización de **[4B],** el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

Por ejemplo, el anillo B sustituido se selecciona de:



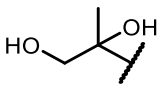
En algunas formas de realización de la Fórmula AA–1, el anillo **A'** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene dos o más heteroátomos (por ejemplo, dos) cada uno seleccionado de manera independiente de N, O, y S (por ejemplo, N y S); m es 1; y **n** es 0 o 1. En ciertas de estas formas de realización, el anillo **A'** es tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo) o pirazolilo (por ejemplo, pirazol–3–ilo).

En ciertas formas de realización (cuando el anillo **A'** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene dos o más heteroátomos cada uno seleccionado de manera independiente de N, O, y S (por ejemplo, N y S); **m es** 1; y **n** es 0 o 1), $\mathbf{R^1}$ es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, N$\mathbf{R^8R^9}$, y halo (por ejemplo, hidroxi). En ciertas de estas formas de realización, n es 1; y $\mathbf{R^2}$ es halo (por ejemplo, F). En ciertas otras formas de realización, n es 1; y $\mathbf{R^2}$ es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–1, el anillo **A'** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de azufre de anillo y opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno de anillo; m es 1; y **n** es 0 o 1. En ciertas de estas formas de realización el anillo **A' es** tiofenilo o tiazolilo (por ejemplo, tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo)).

En ciertas formas de realización (cuando el anillo **A'** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene un átomo de azufre de anillo; **m** es 1; y **n** es 0 o 1), $\mathbf{R^1}$ es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, N$\mathbf{R^8R^9}$, y halo (por ejemplo, hidroxi). En ciertas de estas formas de realización, n es 1;

y **R²** es halo (por ejemplo, F). En ciertas otras formas de realización, n es 1; y **R²** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi.

En algunas formas de realización, el anillo **A'** es tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo); m es 1; y **n** es 0 o 1. En ciertas de estas formas de realización, **R¹** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi (por ejemplo, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 1 o 2)). Por ejemplo, **R¹** es  o . En ciertas de las formas de realización anteriores, n es 1; y **R²** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi. En ciertas otras formas de realización, **n** es 0.

En algunas formas de realización, el anillo **A'** es pirazolilo; **m** es 1; y **n** es 0 o 1. En ciertas de estas formas de realización, **R¹** es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, 0, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 0, 2 o 3)). En ciertas de las formas de realización anteriores, **R²** es halo (por ejemplo, F).

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, A' es tiazolilo (por ejemplo, 2–tiazolilo o 5–tiazolilo); m es 1; n es 0 o 1; R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo); y R^2, cuando está presente, es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo (por ejemplo, metilo, hidroximetilo, o hidroxietilo).

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, A' es pirazolilo (por ejemplo, 3–pirazolilo); m es 1; n es 0; y R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con 1–3 halo (por ejemplo, fluoro).

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, A' es fenilo; m es 1; n es 0 o 1; y R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con NR^8R^9 (por ejemplo, dimetilamino); y R^2, cuando está presente, es halo (por ejemplo, fluoro).

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A' opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en un heteroarilo de 5 miembros que comprende 2 o más heteroátomos, un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de N, NH, y NR^1, y un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde

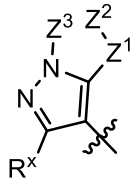
el heteroátomo no está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

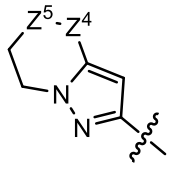
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A' opcionalmente sustituido es un pirazolilo; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), en

donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

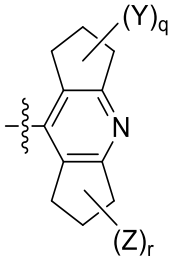
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A' opcionalmente sustituido es un imidazolilo; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–

C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A' opcionalmente sustituido es  , en donde R^x se selecciona del grupo que consiste en H y C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); Z^1 se selecciona del grupo que consiste en O, NH, y $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; Z^2 se selecciona del grupo que consiste en NH y $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; Z^3 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}, $–CH_2CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}, y $–CH_2CH_2CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; R^{20} se selecciona del grupo que consiste en hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), oxo, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) opcionalmente sustituido con un R^{21}, C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, o isopropoxi) opcionalmente sustituido con un R^{21}, NR^8R^9, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, azetidinilo o pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un R^{21}, o un par de R^{20} en el mismo átomo, tomados juntos con el átomo que los conecta, forman de manera independiente un anillo monocíclico C_3–C_4 carbocíclico o un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 4 miembros que contiene 1 átomo de O opcionalmente sustituido con $OS(O)_2Ph$; R^{21} se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, fluoro), NR^8R^9, C_2–C_6 alquinilo (por ejemplo, etinilo), y C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi); R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), COR^{13}, y CO_2R^{13}; R^{13} se selecciona del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o *t*–butilo) y C_1–C_6 haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

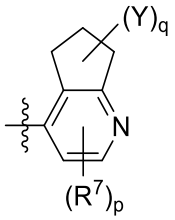
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A' opcionalmente sustituido es  , en donde Z^4 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2–$, –C(O)–, y NH; Z^5 se selecciona del grupo que consiste en O, NH, $N–CH_3$, y $–CH_2–$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo B sustituido es



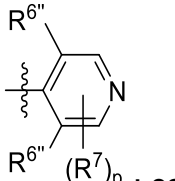
; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo B sustituido es

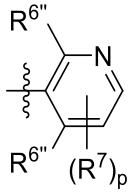


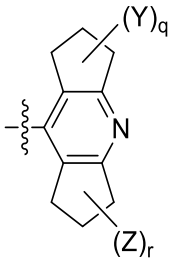
; R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), C_6–C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo), y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); p es 0, 1, o 2; q es 0, 1, o 2; en donde cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

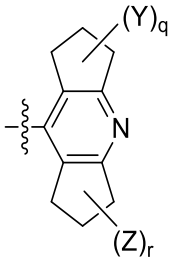
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo B sustituido es



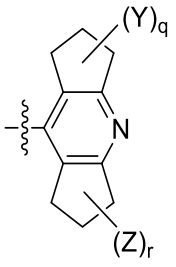
; cada $R^{6''}$ es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo); cada R^7 es seleccionado de manera independiente de halo (por ejemplo, fluoro); p es 0 o 1.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo B sustituido es  ; cada $R^{6''}$ es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo); cada R^7 es seleccionado de manera independiente de halo (por ejemplo, fluoro); p es 0 o 1.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, A' es tiazolilo (por ejemplo, 2–tiazolilo o 5–tiazolilo); m es 1; n es 0 o 1; R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo); R^2, cuando está presente, es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo (por ejemplo, metilo, hidroximetilo, o hidroxietilo); el anillo B sustituido es  ; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, A' es pirazolilo (por ejemplo, 3–pirazolilo); m es 1; n es 0; R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con 1–3 halo (por ejemplo, fluoro) ; el anillo B sustituido es  ; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en

donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, A' es fenilo; m es 1; n es 0 o 1; R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con NR^8R^9 (por ejemplo, dimetilamino); y R^2, cuando está presente, es halo (por ejemplo, fluoro) ; el anillo B sustituido es  ; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A' opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en un heteroarilo de 5 miembros que comprende 2 o más heteroátomos, un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo o grupo heteroatómico seleccionado de N, NH, y NR^1, y un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de O y S, en donde el heteroátomo no está enlazado a la posición del heteroarilo que se enlaza al resto $S(O)(NHR^3)=N$; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente

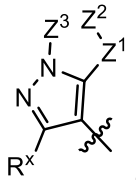
sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A' opcionalmente sustituido es un pirazolilo; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2),en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

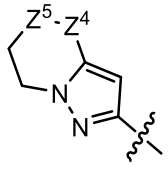
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A' opcionalmente sustituido es un imidazolilo; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} anillo carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A' opcionalmente sustituido es un tiofenilo; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–

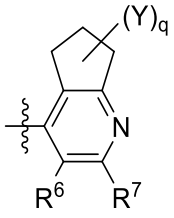
C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A' opcionalmente sustituido es  , en donde R^x se selecciona del grupo que consiste en H y C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); Z^1 se selecciona del grupo que consiste en O, NH, y $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; Z^2 se selecciona del grupo que consiste en NH y $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; Z^3 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}, $–CH_2CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}, y $–CH_2CH_2CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; R^{20} se selecciona del grupo que consiste en hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), oxo, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) opcionalmente sustituido con un R^{21}, C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, o isopropoxi) opcionalmente sustituido con un R^{21}, NR^8R^9, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, azetidinilo o pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un R^{21}, o un par de R^{20} en el mismo átomo, tomados juntos con el átomo que los conecta, forman de manera independiente un anillo monocíclico C_3–C_4 carbocíclico o un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 4 miembros que contiene 1 átomo de O opcionalmente sustituido con $OS(O)_2Ph$; R^{21} se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, fluoro), NR^8R^9, C_2–C_6 alquinilo (por ejemplo, etinilo), y C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi); R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), COR^{13}, y CO_2R^{13}; R^{13} se selecciona del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o *t*–butilo) y C_1–C_6 haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

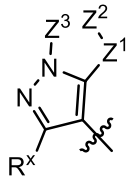
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A'

opcionalmente sustituido es  , en donde Z^4 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2–$, –C(O)–, y NH; Z^5 se selecciona del grupo que consiste en O, NH, $N–CH_3$, y $–CH_2–$.

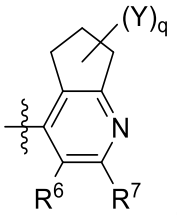
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo B sustituido es

 ; R^6 se selecciona de $C_1–C_6$ alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo) y $C_3–C_{10}$ cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); R^7 se selecciona de $C_1–C_6$ alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), $C_1–C_6$ haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo) y $C_3–C_{10}$ cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo); o R^6 y R^7, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo C_5 anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más $C_1–C_6$ alquilo (por ejemplo, metilo); q es 0, 1, o 2; cada Y es seleccionado de manera independiente de $C_1–C_6$ alquilo (por ejemplo, metilo); o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A'

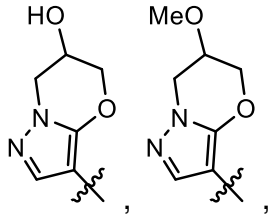
opcionalmente sustituido es  , en donde R^x se selecciona del grupo que consiste en H y $C_1–C_6$ alquilo (por ejemplo, metilo); Z^1 se selecciona del grupo que consiste en O, NH, y $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; Z^2 se selecciona del grupo que consiste en NH y $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; Z^3 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}, $–CH_2CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}, y $–CH_2CH_2CH_2–$ opcionalmente sustituido con 1–2 R^{20}; R^{20} se selecciona del grupo que

consiste en hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), oxo, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) opcionalmente sustituido con un R^{21}, C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, o isopropoxi) opcionalmente sustituido con un R^{21}, NR^8R^9, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, azetidinilo o pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un R^{21}, o un par de R^{20} en el mismo átomo, tomados juntos con el átomo que los conecta, forman de manera independiente un anillo monocíclico C_3–C_4 carbocíclico o un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 4 miembros que contiene 1 átomo de O opcionalmente sustituido con $OS(O)_2Ph$; R^{21} se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, fluoro), NR^8R^9, C_2–C_6 alquinilo (por ejemplo, etinilo), y C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi); R^8 y R^9 en cada aparición es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), COR^{13}, y CO_2R^{13}; R^{13} se selecciona del grupo que consiste en: C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo o *t*–butilo) y C_1–C_6 haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); y

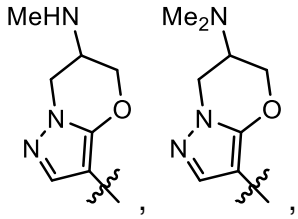
el anillo B sustituido es 

; R^6 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo) y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo); o R^6 y R^7, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo C_5 anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); q es 0, 1, o 2; cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

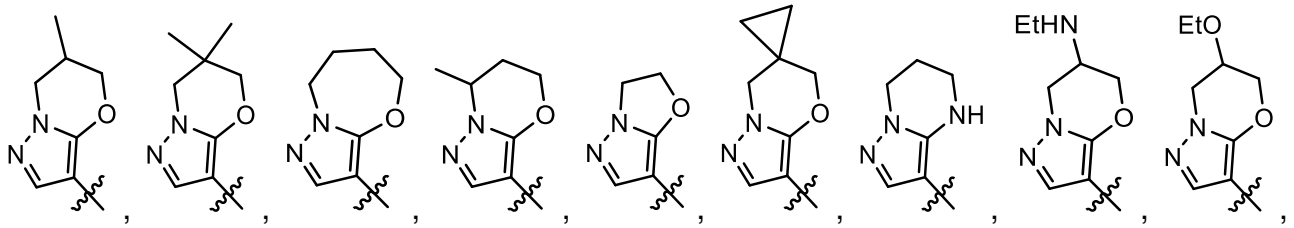
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, el anillo A'

opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en: 

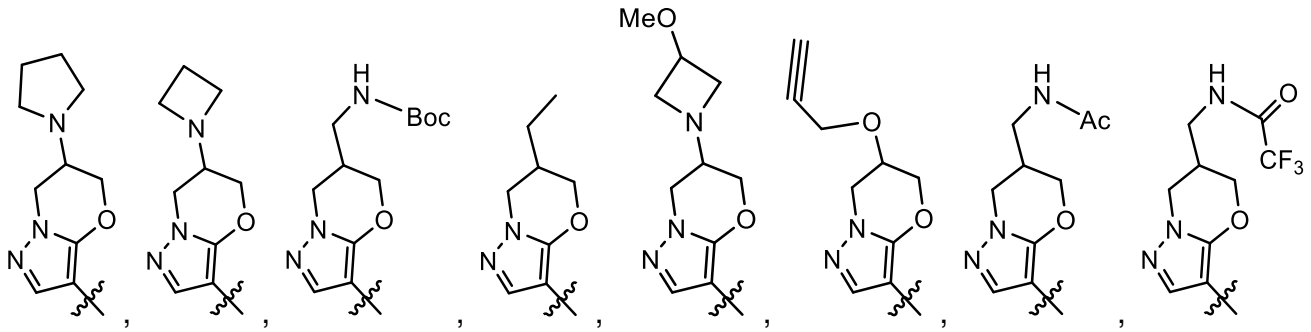
, ,



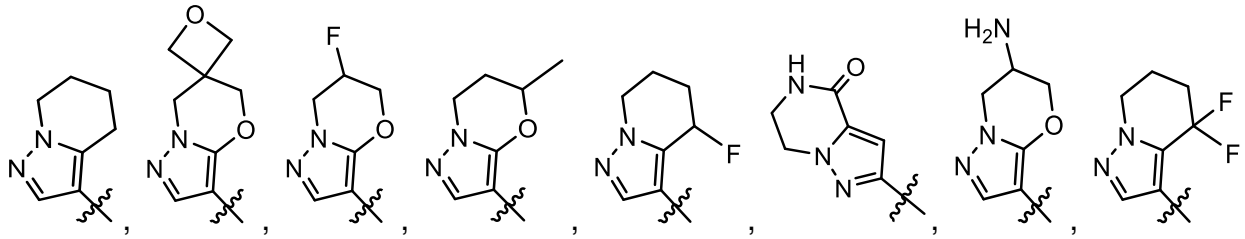
, ,



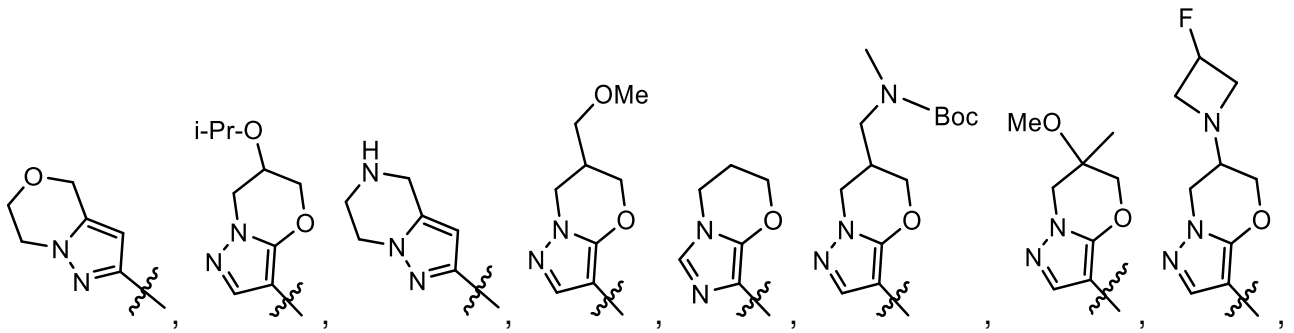
, , , , , , , , ,



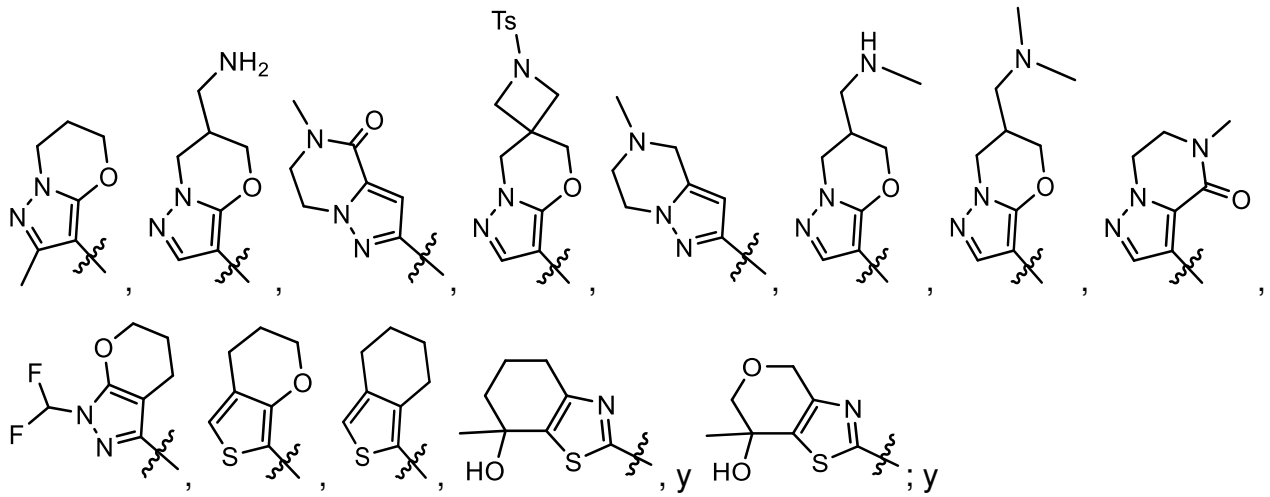
, , , , , , , , ,

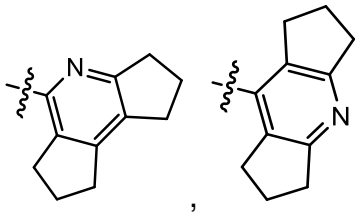


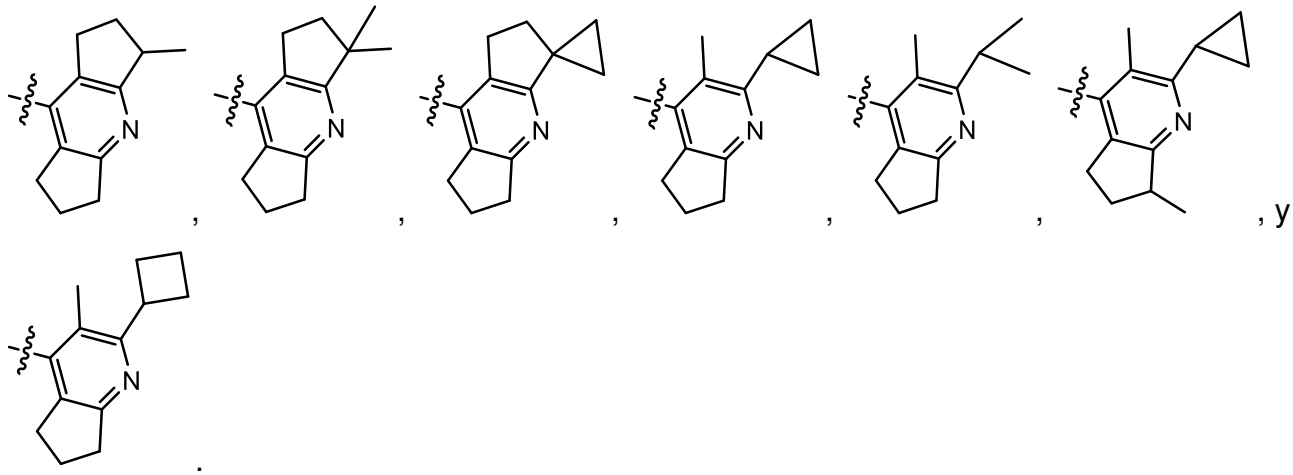
, , , , , , , , ,



, , , , , , , ,



el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en: 



.

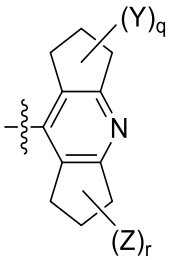
[4C]

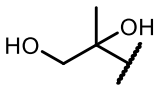
En algunas formas de realización, el anillo **A'** es un heteroarilo de 5 miembros que contiene dos o más heteroátomos cada uno seleccionado de manera independiente de N, O, y S (por ejemplo, N y S (por ejemplo, el anillo **A' es** pirazolilo (por ejemplo, pirazol–3–ilo) o tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo));

m es **1**; **n** es 0 o 1;

R1 es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi y halo;

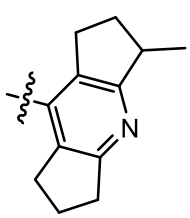
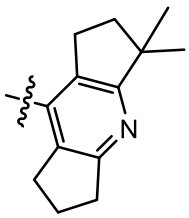
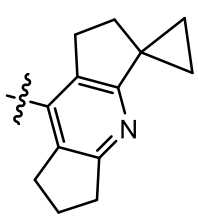
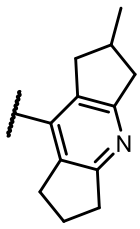
R2 es halo o C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi;

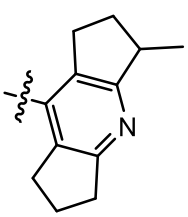
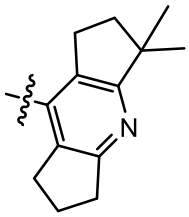
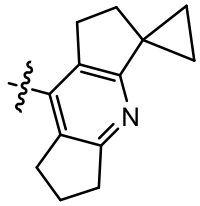
el anillo B sustituido es  ; **q** es 0, 1, o 2; **r** es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En ciertas formas de realización de **[4C]**, el anillo **A'** es tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo). En ciertas de estas formas de realización, $\mathbf{R^1}$ es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi (por ejemplo, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 1 o 2)). Por ejemplo, $\mathbf{R^1}$ es  o . En ciertas de las formas de realización anteriores, n es 1; y $\mathbf{R^2}$ es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi. En ciertas otras formas de realización, **n** es 0.

En ciertas formas de realización de **[4C]**, el anillo **A'** es pirazolilo. En ciertas de estas formas de realización, $\mathbf{R^1}$ es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, 0, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 0, 2 o 3)). En ciertas de las formas de realización anteriores, $\mathbf{R^2}$ es halo (por ejemplo, F).

En ciertas formas de realización de **[4C]**, **q** es 0; y **r** es 1 o 2.
Por ejemplo, el anillo B sustituido se selecciona de:

 ,  ,  ,  , y

(por ejemplo,  ,  ,  y).

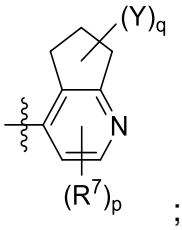
[4D]

En algunas formas de realización, el anillo **A' es** un heteroarilo de 5 miembros que contiene dos o más (por ejemplo, dos) heteroátomos cada uno seleccionado de manera independiente de N, O, y S (por ejemplo, N y S (por ejemplo, el anillo **A' es** pirazolilo (por ejemplo, pirazol–3–ilo) o tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo));

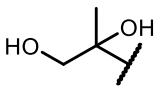
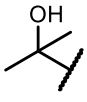
m es **1**; **n** es 0 o 1;

R^1 es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi y halo;

R^2 es halo o C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi; y

el anillo B sustituido es  ; R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), C_6–C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo), y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); p es 0, 1, o 2; q es 0, 1, o 2; en donde cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En ciertas formas de realización de **[4D]**, el anillo **A'** es tiazolilo (por ejemplo, tiazol–5–ilo). En ciertas de estas formas de realización, **R^1** es C_1–C_6 (por ejemplo, C_2–C_4) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi (por ejemplo, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 1 o 2)). Por ejemplo, **R^1**

es  o  . En ciertas de las formas de realización anteriores, n es 1; y **R²** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi. En ciertas otras formas de realización, **n** es 0.

En ciertas formas de realización de **[4D]**, el anillo **A'** es pirazolilo. En ciertas de estas formas de realización, **R¹** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, 0, 1, 2, o 3 (por ejemplo, 0, 2, o 3)). En ciertas de las formas de realización anteriores, **R²** es halo (por ejemplo, F).

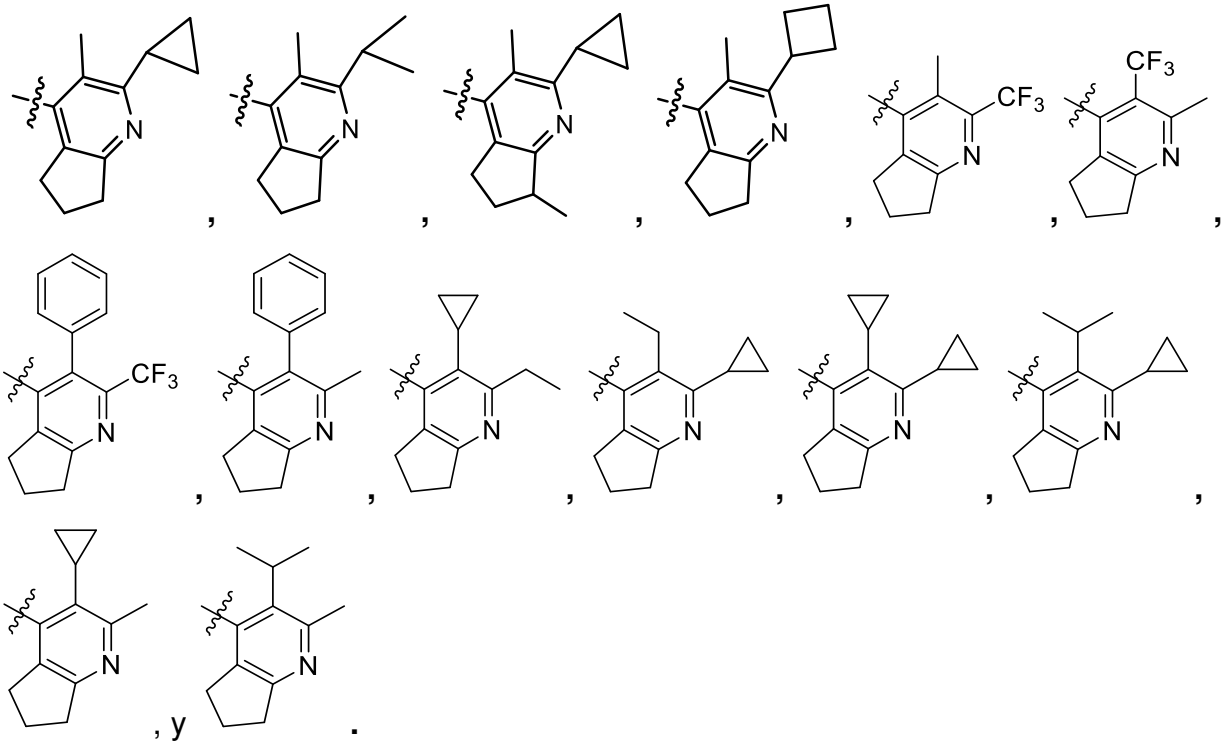
En ciertas formas de realización de **[4D]**, **p** es 1 o 2.

En ciertas de estas formas de realización, **p** es **2**.

En ciertas otras formas de realización, **p** es 1; y **R⁷** se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo).

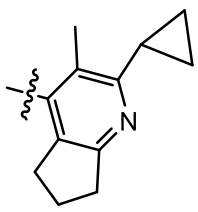
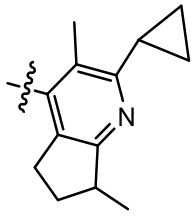
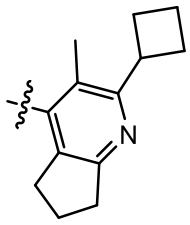
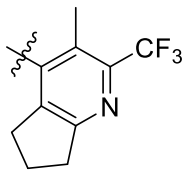
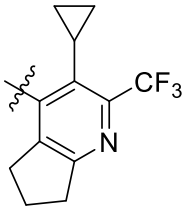
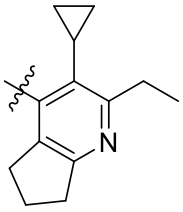
En ciertas formas de realización de **[4D]**, **q** es 0.

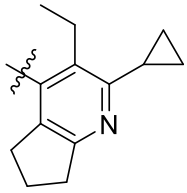
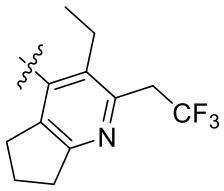
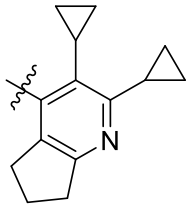
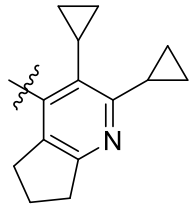
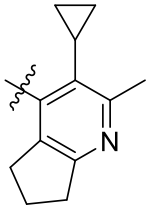
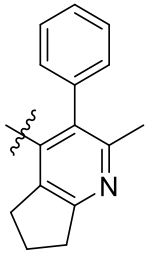
En ciertas formas de realización de **[4D],** el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:



.

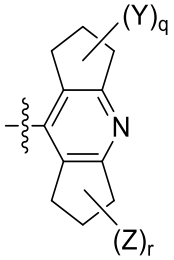
Por ejemplo, el anillo B sustituido se selecciona de:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  , y  .

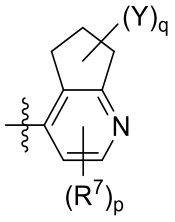
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, A'' es tiofenilo (por ejemplo, 2–tiofenilo); m' es 1; n' es 0; y R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo u oxo (por ejemplo, isopropilo, 2–hidroxi–2–propilo, o 1–propanoílo).

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, el anillo B sustituido es



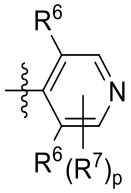
; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

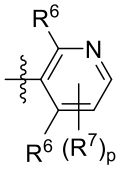
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, el anillo B sustituido es

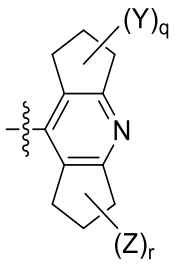


; R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), C_6–

C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo), y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); p es 0, 1, o 2; q es 0, 1, o 2; en donde cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

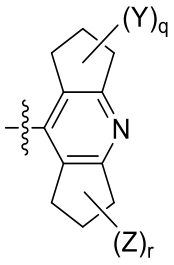
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, el anillo B sustituido es  ; cada R^6 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo); cada R^7 es seleccionado de manera independiente de halo (por ejemplo, fluoro); p es 0 o 1.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, el anillo B sustituido es  ; cada R^6 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo); cada R^7 es seleccionado de manera independiente de halo (por ejemplo, fluoro); p es 0 o 1.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–2, A'' es tiofenilo (por ejemplo, 2–tiofenilo); m' es 1; n' es 0; R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo u oxo (por ejemplo, isopropilo, 2–hidroxi–2–propilo, o 1–propanoílo); el anillo B sustituido es  ; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

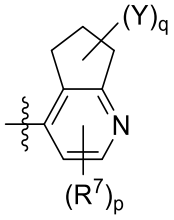
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, A'' es tiofenilo (por ejemplo, 2–tiofenilo); m'' es 1; n'' es 1; $R^{1'}$ es C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo u oxo (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo); y $R^{2'}$ es C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo u oxo (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, el anillo B sustituido es



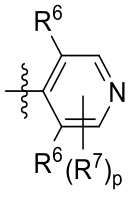
; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, el anillo B sustituido es



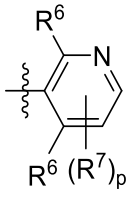
; R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, o isopropilo), C_6–C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo), y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); p es 0, 1, o 2; q es 0, 1, o 2; en donde cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, el anillo B sustituido es



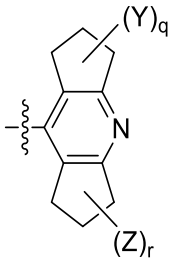
; cada R^6 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo); cada R^7 es seleccionado de manera independiente de halo (por ejemplo, fluoro); p es 0 o 1.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, el anillo B sustituido es



; cada R^6 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo); cada R^7 es seleccionado de manera independiente de halo (por ejemplo, fluoro); p es 0 o 1.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, A'' es tiofenilo (por ejemplo, 2–tiofenilo); m'' es 1; n'' es 1; $R^{1'}$ es C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo u oxo (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo); $R^{2'}$ es C_2–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo u oxo (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo); el anillo B sustituido es

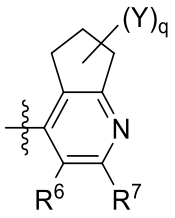


; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

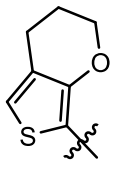
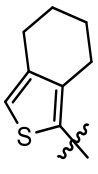
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, el anillo A" opcionalmente sustituido es un tiofenilo; m es 1; n es 1; R^1 y R^2 están en átomos adyacentes, y tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–

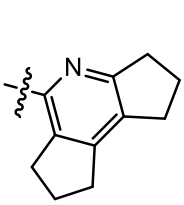
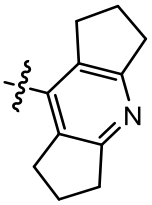
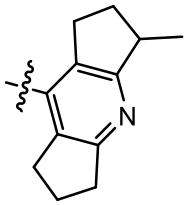
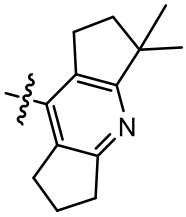
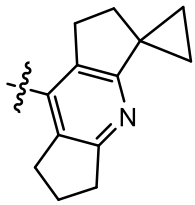
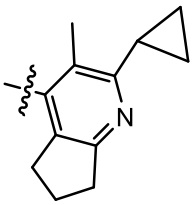
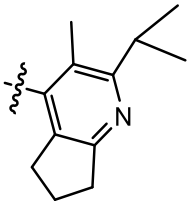
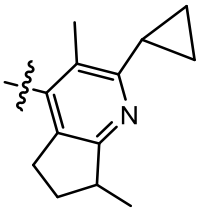
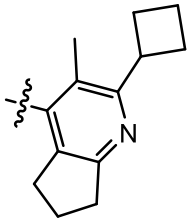
C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–3, el anillo B sustituido es

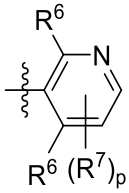


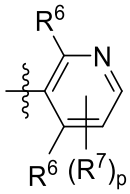
; R^6 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); R^7 se selecciona de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo) y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo); o R^6 y R^7, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo C_5 carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); q es 0, 1, o 2; cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo); o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización, el anillo A" opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  y  ; y

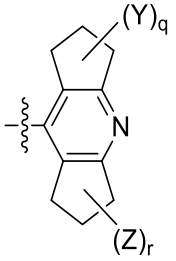
el anillo B sustituido se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, A'' es tiofenilo (por ejemplo, 2–tiofenilo); R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo u oxo (por ejemplo, metilo o 2–hidroxi–2–propilo); y $R^{2''}$ es metilo.

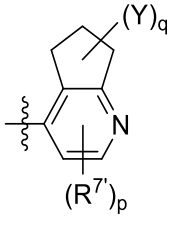
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, el anillo B' sustituido es  ; cada R^6 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo); cada R^7 es seleccionado de manera independiente de halo (por ejemplo, fluoro); p es 0 o 1.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–4, A'' es tiofenilo (por ejemplo, 2–tiofenilo); R^1 es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo u oxo (por ejemplo, metilo o 2–hidroxi–2–propilo); $R^{2''}$ es metilo; el anillo B' sustituido es  ; cada

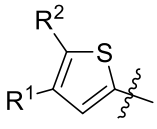
R^6 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo); cada R^7 es seleccionado de manera independiente de halo (por ejemplo, fluoro); p es 0 o 1.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, el anillo B" sustituido es 

; q es 0, 1, o 2; r es 0, 1, o 2; en donde cada uno de Y y Z es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o en donde cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo; o en donde cuando dos Z están unidos al mismo carbono, los dos Z se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

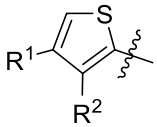
En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–5, el anillo B" sustituido es 

; $R^{7'}$ se selecciona de C_1–C_6 alquilo no ramificado (por ejemplo, metilo o etilo), C_6–C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo), y C_3–C_{10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo); p es 0, 1, o 2; q es 0, 1, o 2; en donde cada Y es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo) e hidroxi; o cuando dos Y están unidos al mismo carbono, los dos Y se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

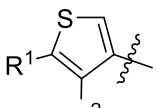
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera

independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

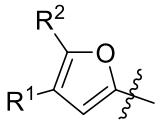
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

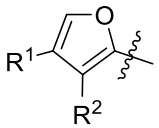
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

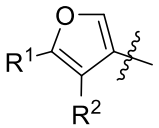
; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera

independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

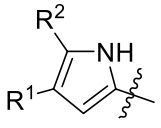
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

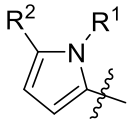
; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

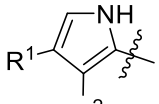
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10

miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

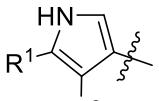
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 0–2 heteroátomos y/grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además del átomo de nitrógeno unido a R^1), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6

alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

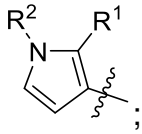
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

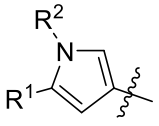
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

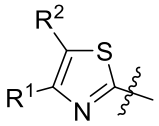
; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos

heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

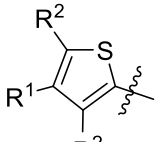
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

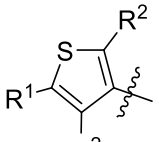
; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 0–2 heteroátomos y/grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además del átomo de nitrógeno unido a R^2), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 0–2 heteroátomos y/grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además del nitrógeno unido a R^2), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

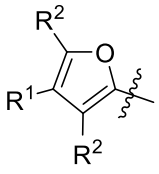
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10

miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

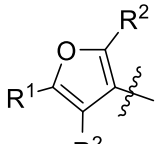
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

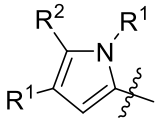
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera

independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

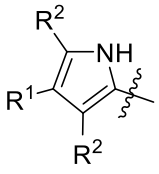
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

; un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

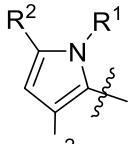
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

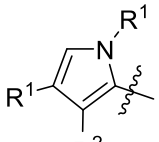
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno de los átomos adyacentes es un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además del átomo de nitrógeno mencionado unido a R^1), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más

sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

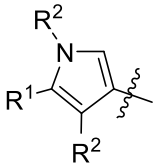
En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es 

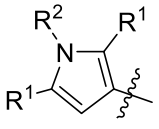
; un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 0–2 heteroátomos y/grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además del átomo de nitrógeno unido a R^1), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10

miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros en donde a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$; y b) cuando uno de los átomos adyacentes es un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además del átomo de nitrógeno mencionado unido a R^2), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización, el anillo A opcionalmente sustituido es  ; un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 0–2 heteroátomos y/grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$ (además de los uno o más átomo de nitrógeno unidos a R^2), y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA, cuando el anillo A es fenilo, entonces R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_3–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, F, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_2$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, $NH–(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno

seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4 o C_6–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA, cuando el anillo A es piridilo, entonces R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_3–C_6

alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, F, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_2$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, NH–$(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_3–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4 o C_6–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes

seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA, cuando el anillo A es fenilo, entonces R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_3 alquilo, C_5–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, F, I, CN, NO_2, COC_2–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_2$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, $NH–(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada C_1–C_6 alquilo sustituyente y cada C_1–C_6 alcoxi sustituyente del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4 o C_6–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

cuando el anillo A es piridilo, entonces R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_2–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, NH–$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno

seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$; y

R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de un C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_2–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo,

CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA–1, cuando el anillo A' es fenilo, entonces R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_3 alquilo,

C_5–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, F, I, CN, NO_2, COC_2–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_2$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, NH–$(C{=}NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4 o C_6–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes

seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

cuando el anillo A es piridilo, entonces R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, C_1–C_6 haloalcoxi, halo, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO–C_6–C_{10} arilo, CO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_2–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, $NHCOOC_1$–C_6 alquilo, NH–$(C=NR^{13})NR^{11}R^{12}$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)NR^{11}R^{12}$, $S(O)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_3–C_7 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo;

en donde cada sustituyente C_1–C_6 alquilo y cada sustituyente C_1–C_6 alcoxi del R^1 o R^2 C_3–C_7 cicloalquilo o del R^1 o R^2 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está adicionalmente opcionalmente sustituido de manera independiente con uno a tres hidroxi, halo, NR^8R^9, u oxo;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1–3 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, y en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi, OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $OS(O_2)C_6$–C_{10} arilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$;

$R^{6"}$ se selecciona de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 haloalcoxi, I, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,

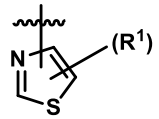
en donde $R^{6"}$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, Cl, Br, I, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7

miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que $R^{6"}$ está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde $R^{6"}$ está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

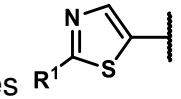
R^7 se selecciona de C_2–C_6 alquilo, C_2–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 haloalcoxi, I, CN, NO_2, COC_1–C_6 alquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, CO_2C_3–C_8 cicloalquilo, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, NHC_1–C_6 alquilo, $N(C_1$–C_6 alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, SC_1–C_6 alquilo, $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo, C_3–C_{10} cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y C_2–C_6 alquenilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $NHCOC_2$–C_6 alquinilo, C_6–C_{10} ariloxi, y $S(O_2)C_1$–C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo;

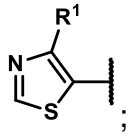
o un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico o por lo menos un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y/o grupos heteroatómicos seleccionados de manera independiente de O, NH, NR^{13}, S, S(O), y $S(O)_2$, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, hidroximetilo, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $CH_2NR^8R^9$, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización de la Fórmula A**A**, el anillo **A** es 

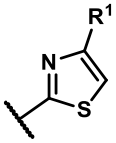
; y **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es 

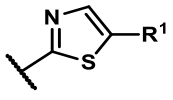
; y **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo).

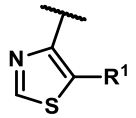
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es 

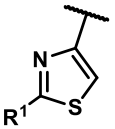
; y **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo).

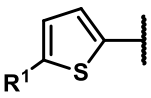
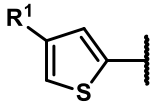
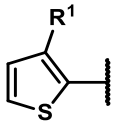
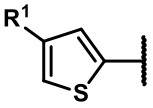
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es 

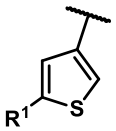
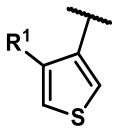
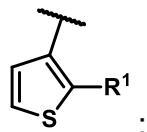
; y **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo).

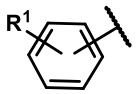
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ; y **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ; y **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo).

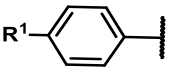
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ; y **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ,  ,  (por ejemplo, ); y **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo).

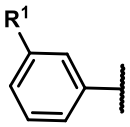
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A es**  ,  , o  ; y **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es 

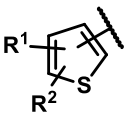
; y **R1** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) N**R8R9**.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es 

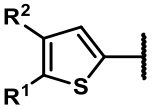
; y **R1** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) N**R8R9**.

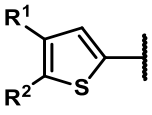
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es 

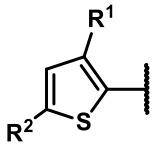
; y **R1** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) N**R8R9**.

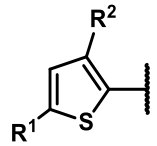
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es 

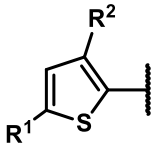
; **R1** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo); y **R2** es halo.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es 

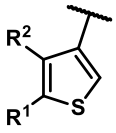
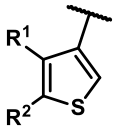
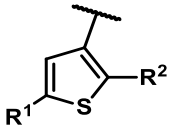
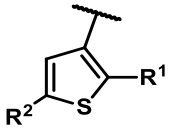
, 

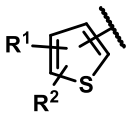
, 

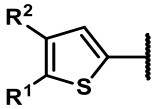
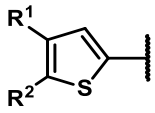
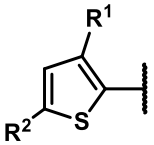
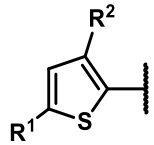
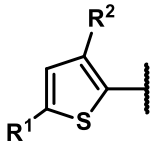
, o 

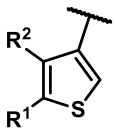
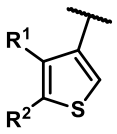
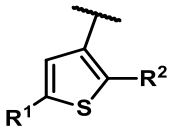
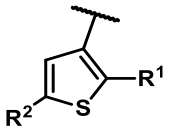
(por ejemplo, 

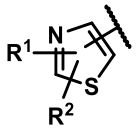
); **R1** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo); y **R2** es halo.

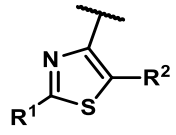
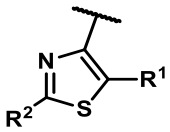
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ,  ,  , o  ; **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi (por ejemplo, 2–hidroxi–2–propilo o 1,2–dihidroxi–2–propilo); y **R²** es halo.

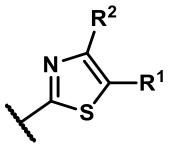
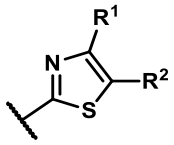
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ; **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) N**R⁸R⁹**; y **R²** es halo.

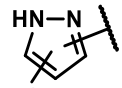
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ,  ,  , o  (por ejemplo, ); **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) N**R⁸R⁹**; y **R²** es halo.

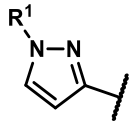
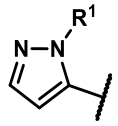
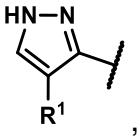
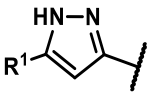
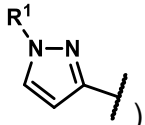
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ,  ,  , o  ; **R¹** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) N**R⁸R⁹**; y **R²** es halo.

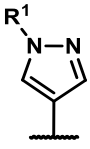
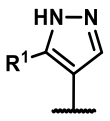
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ; y cada uno de **R¹** y **R²** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi.

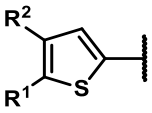
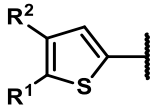
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  o  ; y cada uno de **R¹** y **R²** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A es**  o  ; y cada uno de **R¹** y **R²** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi. En ciertas de estas formas de realización, **R²** es hidroxi metilo.

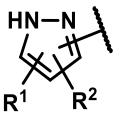
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ; y **R¹** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, etilo o difluorometilo).

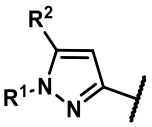
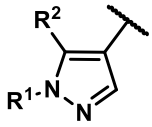
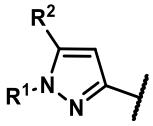
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ,  ,  , o  (por ejemplo, ); y **R¹** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, etilo o difluorometilo).

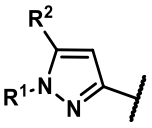
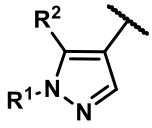
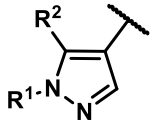
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el **Anillo A** es:  o  ; y **R¹** es C_1–C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, etilo o difluorometilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  o (por ejemplo, ); y **R¹** y **R²** tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico (por ejemplo, C_5 o C_6 anillo carbocíclico) o un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros (por ejemplo, de 6 miembros o de 5 miembros) heterocíclico que contiene 1–3 (por ejemplo, 1–2, por ejemplo, 1) heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S (por ejemplo, N o O), en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo), C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxil), OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, azetidinilo o oxetanilo), y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están

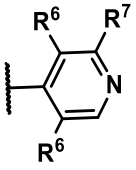
opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9 (por ejemplo, amino, metilamino, o dimetilamino), $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  ; y cada uno de **R¹** y **R²** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi.

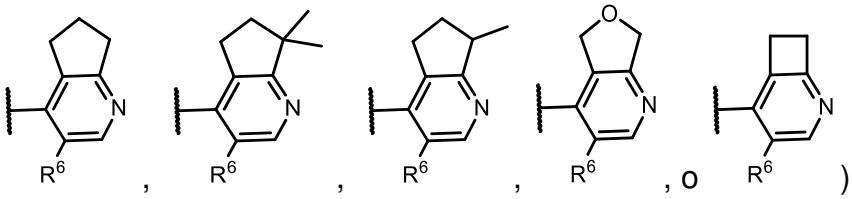
En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  o  (por ejemplo, ); y cada uno de **R¹** y **R²** es C_1–C_6 alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, de 1–2) hidroxi.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo **A** es  o  (por ejemplo, ); y **R¹** y **R²** tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente un anillo monocíclico o bicíclico C_4–C_{12} carbocíclico (por ejemplo, C_5 o C_6 anillo carbocíclico) o un anillo monocíclico o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene 1–3 (por ejemplo, 1–2, por ejemplo, 1) heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo (por ejemplo, metilo), C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_1–C_6 alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxil), OC_3–C_{10} cicloalquilo, NR^8R^9, $=NR^{10}$, CN, $COOC_1$–C_6 alquilo, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros (por

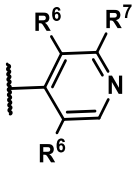
ejemplo, azetidinilo o oxetanilo), y $CONR^8R^9$, en donde el C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, $S(O_2)C_6$–C_{10} arilo, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_3–C_{10} cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo (por ejemplo, fluoro), C_1–C_6 alquilo, C_2–C_6 alquenilo, C_2–C_6 alquinilo, C_3–C_{10} cicloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, oxo, NR^8R^9 (por ejemplo, amino, metilamino, o dimetilamino), $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo B sustituido es 

. En ciertas de estas formas de realización, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es



, o).

En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido se selecciona de: 

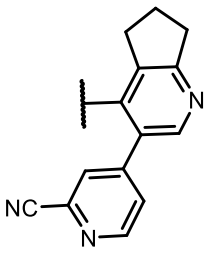
; y el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de

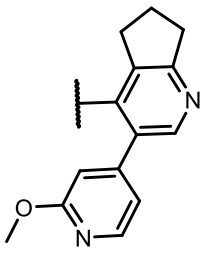
O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

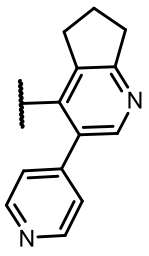
el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

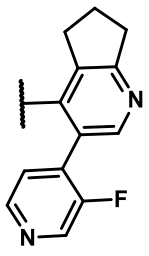
En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

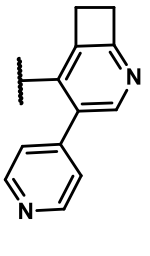
Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:

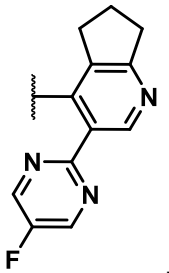


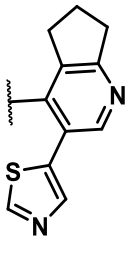
,


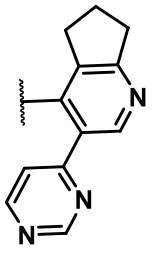
,


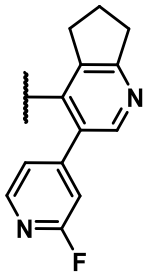
,


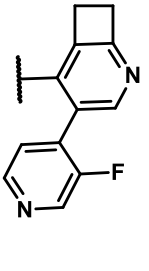
,


,


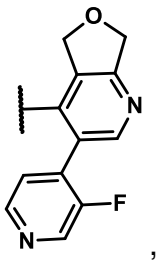
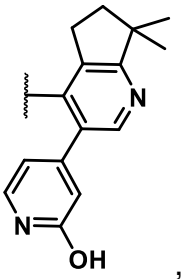
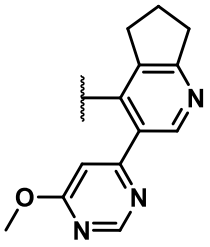
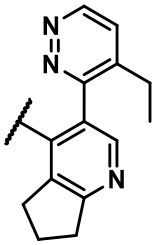
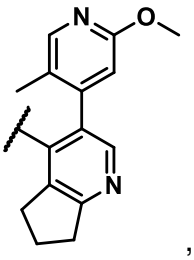
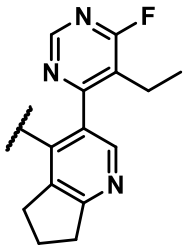
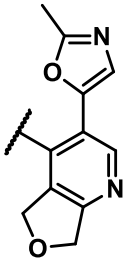
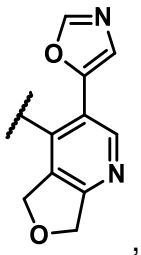
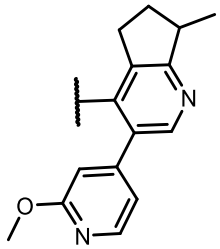
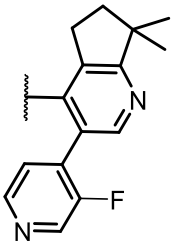
,


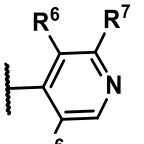
,


,


,


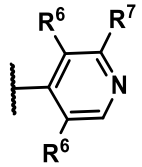
,


,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

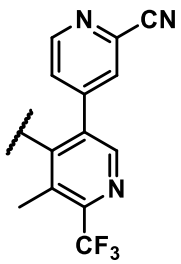


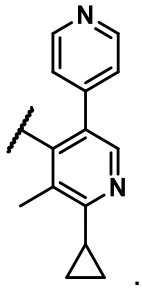
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es), un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En ciertas de estas formas de realización, un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

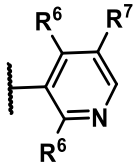
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es 

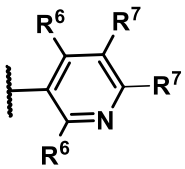
; y un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo):
el restante R^6 y R^7 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en ciano, halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, y C_3–C_7 cicloalquilo.

Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, B es: 

o 

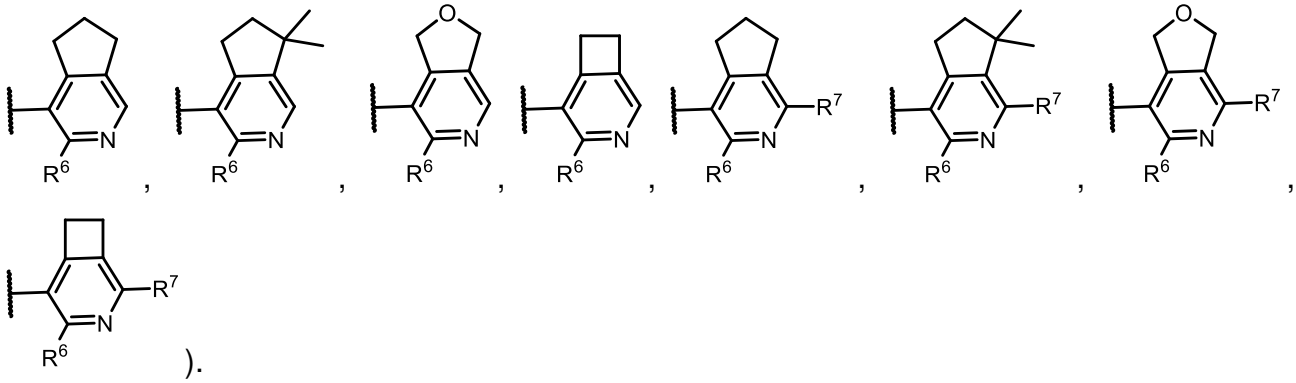
.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo B sustituido es 

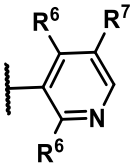
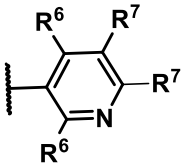
o 

.

En ciertas de estas formas de realización, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es



).

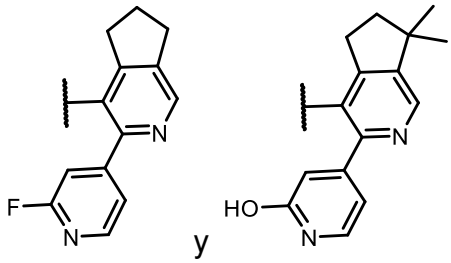
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  o  ; y el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros),

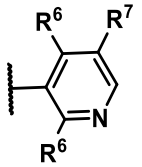
OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

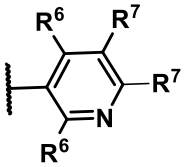
En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:



.

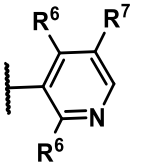
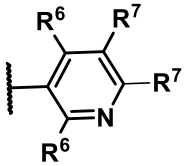
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es 

o 

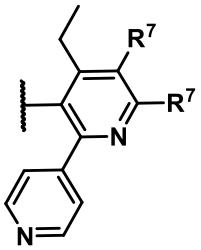
), un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

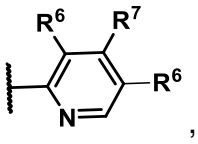
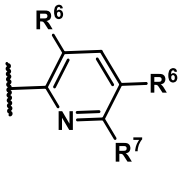
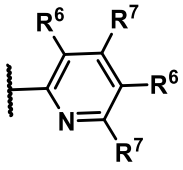
En ciertas de estas formas de realización, un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo

(por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

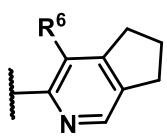
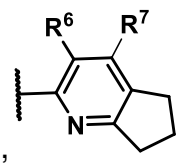
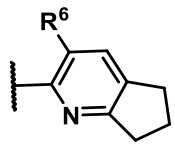
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  o  ; y un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo):

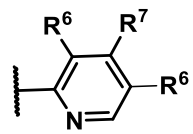
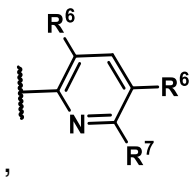
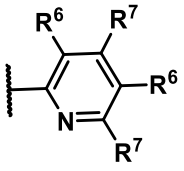
el restante R^6 y cada R^7 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en ciano, halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, y C_3–C_7 cicloalquilo.

Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, B es:  .

En algunas formas de realización de la Fórmula AA, el anillo B sustituido es  ,  , o  .

En ciertas de estas formas de realización, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2

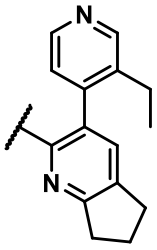
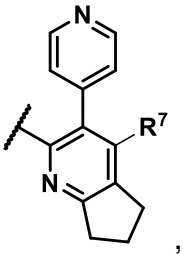
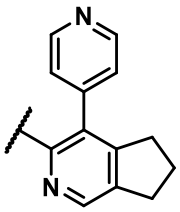
heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es  ,  , o 

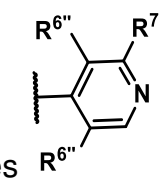
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  ,  , o ); y un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

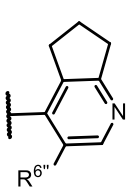
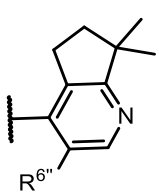
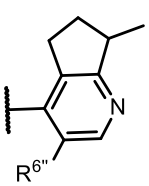
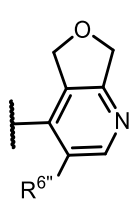
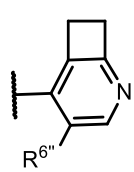
En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

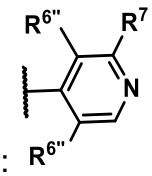
Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:


,

,
y

(por ejemplo, R^7 es ciano o halo (por ejemplo, halo tal como F)).

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–1, el anillo B sustituido es  .

En ciertas de estas formas de realización, el $R^{6''}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el $R^{6''}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es

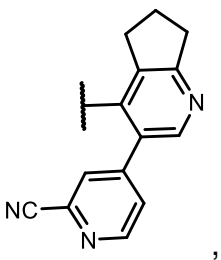
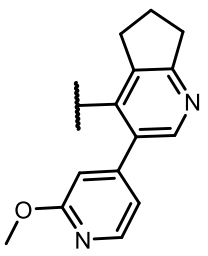
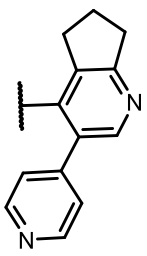
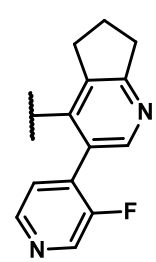
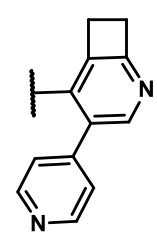

,

,

,

, o

).

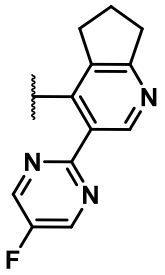
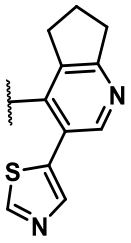
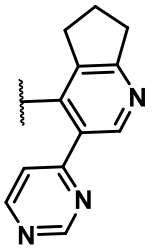
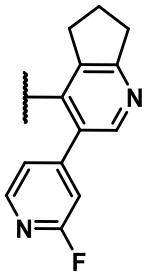
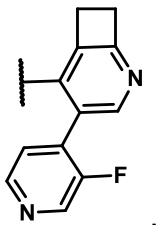
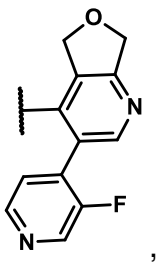
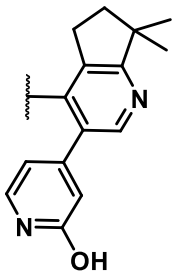
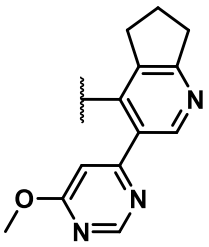
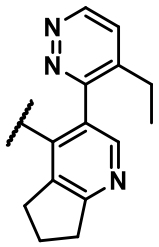
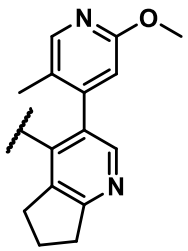
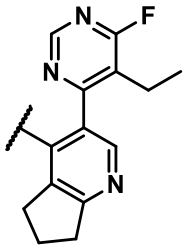
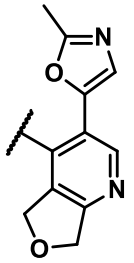
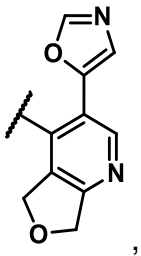
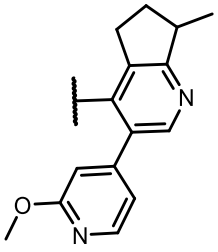
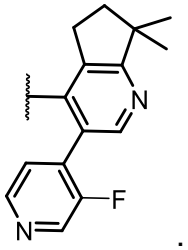
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido se selecciona de:  ; y el $R^{6''}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

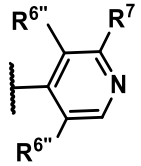
el restante $R^{6''}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En ciertas de estas formas de realización, el restante $R^{6''}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, $R^{6''}$ es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:

 ,  ,  ,  ,  ,

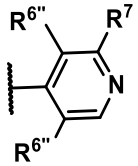

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.



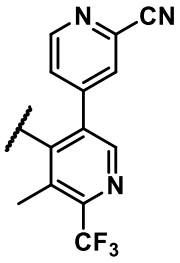
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es), un $R^{6"}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

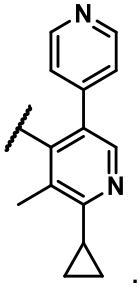
En ciertas de estas formas de realización, un $R^{6"}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6

alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, $R^{6"}$ es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

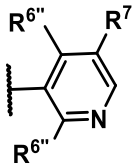
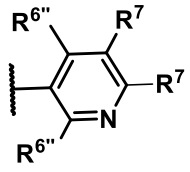
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es 

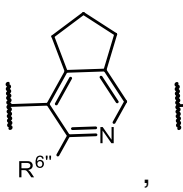
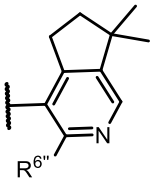
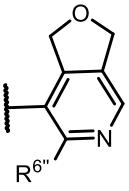
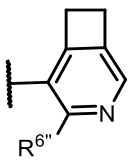
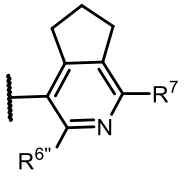
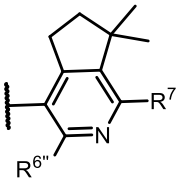
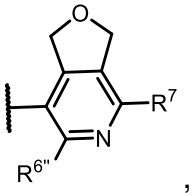
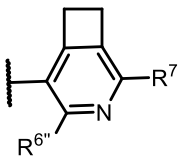
; y un $R^{6"}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo):
el restante $R^{6"}$ y R^7 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, y C_3–C_7 cicloalquilo.

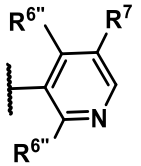
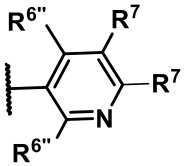
Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, B es: 

o 

.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–1, el anillo B sustituido es  o  .

En ciertas de estas formas de realización, el $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o ).

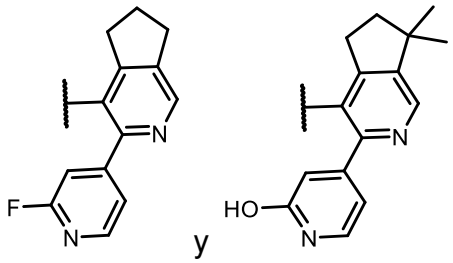
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  o  ; y el $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido

de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

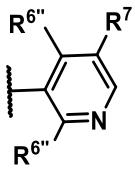
el restante $R^{6"}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

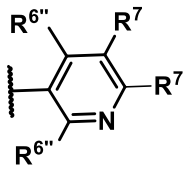
En ciertas de estas formas de realización, el restante $R^{6"}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, $R^{6"}$ es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:



.

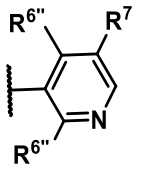
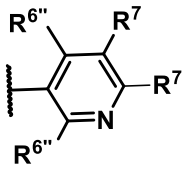
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es 

o 

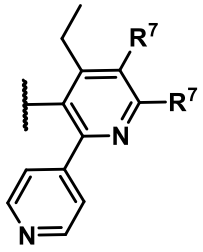
), un $R^{6"}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10

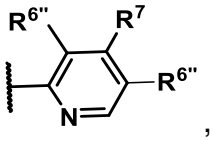
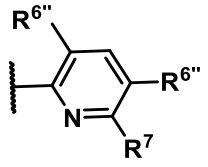
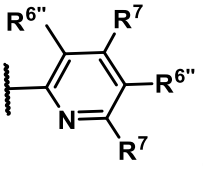
miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

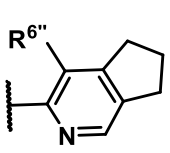
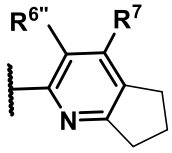
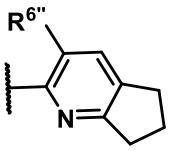
En ciertas de estas formas de realización, un $R^{6"}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, $R^{6"}$ es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

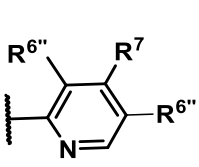
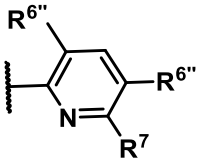
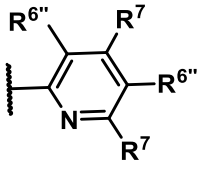
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  o  ; y un $R^{6"}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo):

el restante $R^{6"}$ y cada R^7 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, y C_3–C_7 cicloalquilo.

Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, B es:  .

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–1, el anillo B sustituido es  ,  , o  .

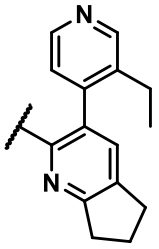
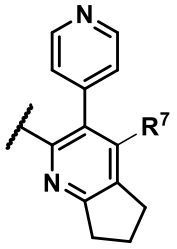
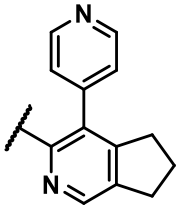
En ciertas de estas formas de realización, un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es  ,  , o  .

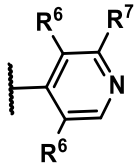
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  ,  , o  ; y un par de $R^{6"}$ y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

el restante $R^{6"}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En ciertas de estas formas de realización, el restante $R^{6"}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, $R^{6"}$ es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

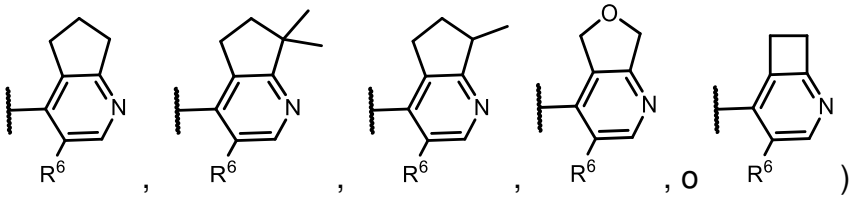
Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:


, 
, y  (por ejemplo, R^7 es ciano o halo (por ejemplo, halo tal como F)).

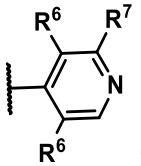
En algunas formas de realización de la Fórmula AA–2, el anillo B sustituido es  .

En ciertas de estas formas de realización, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–

C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es



, , , , o).

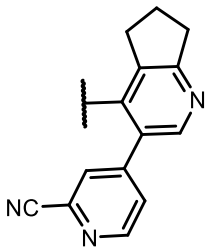
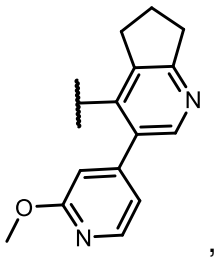
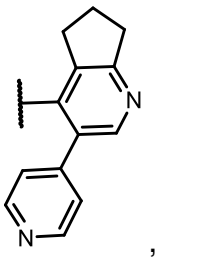
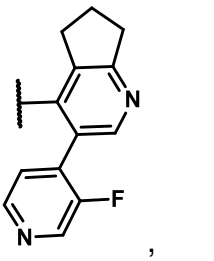
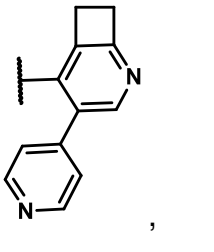
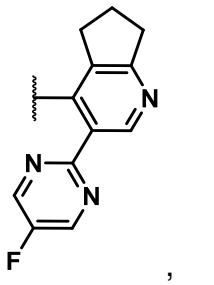
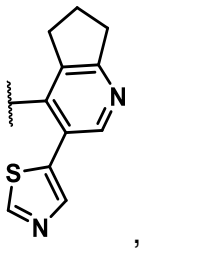
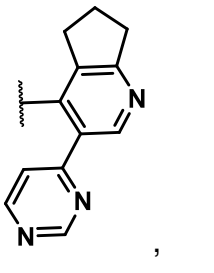
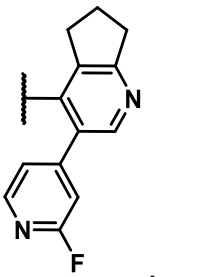
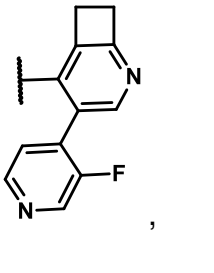
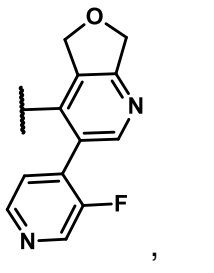
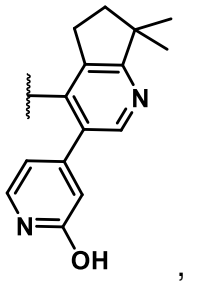
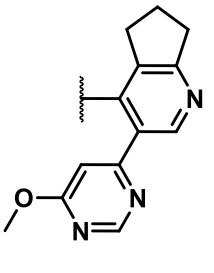
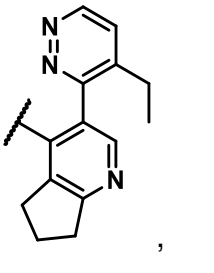
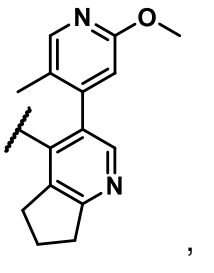
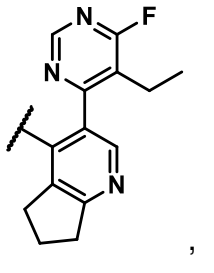
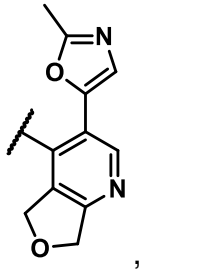
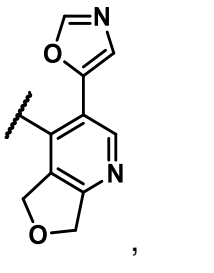
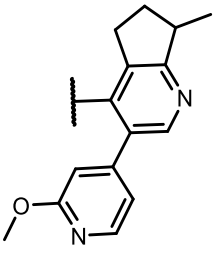
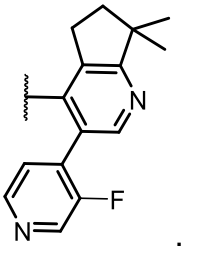
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido se selecciona de: 

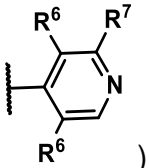
; y el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

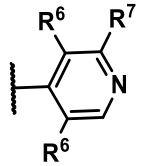
Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es ), un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–

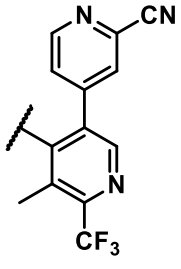
C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

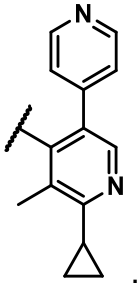
En ciertas de estas formas de realización, un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es 

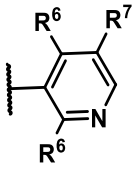
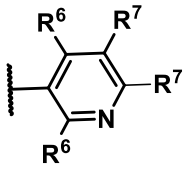
; y un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo):

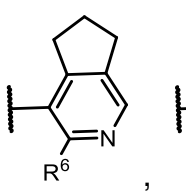
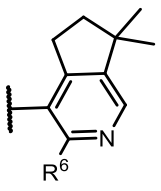
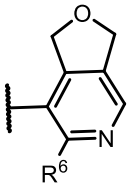
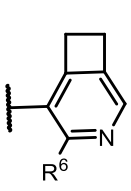
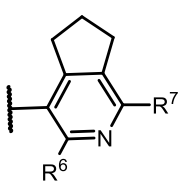
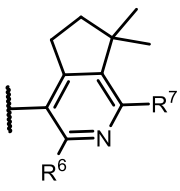
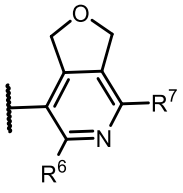
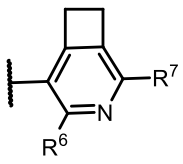
el restante R^6 y R^7 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en ciano, halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, y C_3–C_7 cicloalquilo.

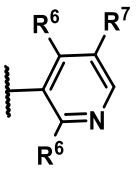
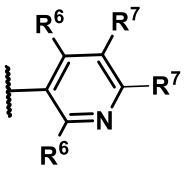
Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, B es: 

o 

.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–2, el anillo B sustituido es  o  .

En ciertas de estas formas de realización, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o ).

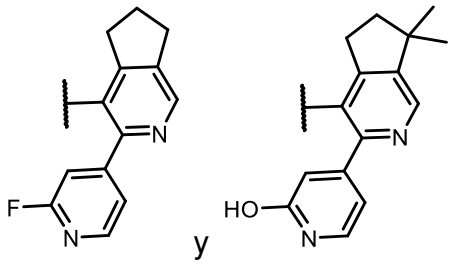
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  o  ; y el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de

O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

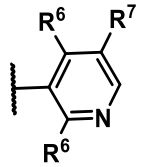
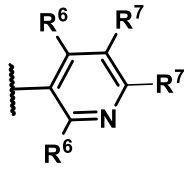
En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:

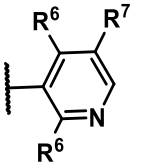
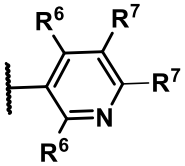


y

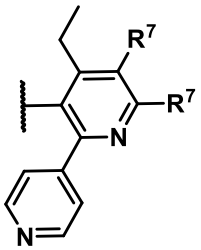
.

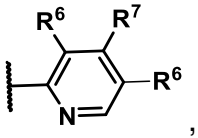
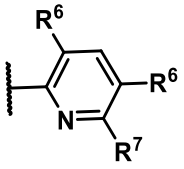
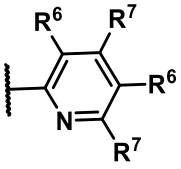
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  o ), un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

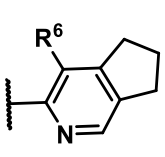
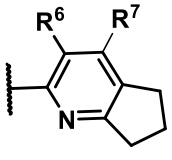
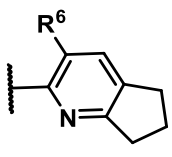
En ciertas de estas formas de realización, un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

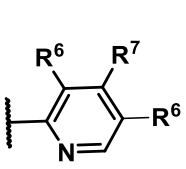
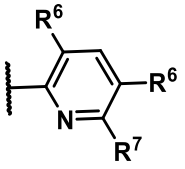
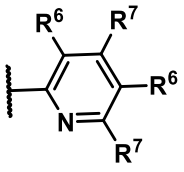
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  o  ; y un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo):

el restante R^6 y cada R^7 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en ciano, halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, y C_3–C_7 cicloalquilo.

Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, B es:  .

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–2, el anillo B sustituido es  ,  o  .

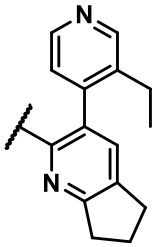
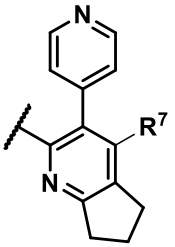
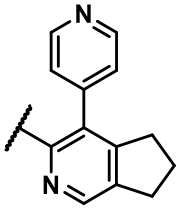
En ciertas de estas formas de realización, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es  ,  , o 

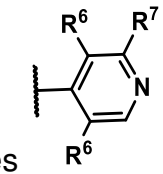
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  ,  , o ); y un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

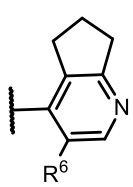
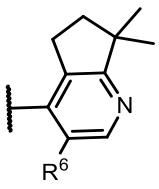
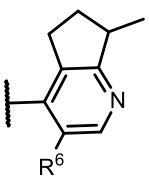
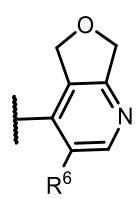
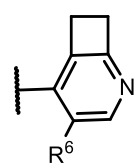
el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

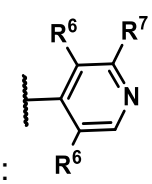
En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:

 ,  , y  (por ejemplo, R^7 es ciano o halo (por ejemplo, halo tal como F)).

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–3, el anillo B sustituido es  . En ciertas de estas formas de realización, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es

 ,  ,  ,  , o ).

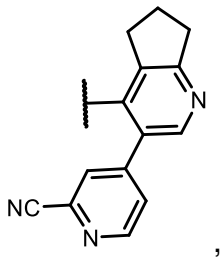
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido se selecciona de:  ; y el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido

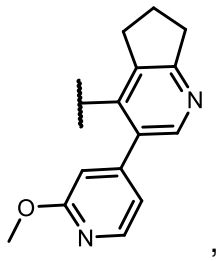
de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

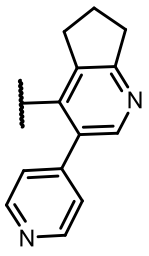
el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

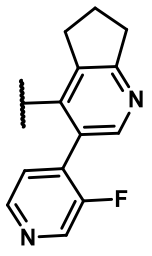
En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:

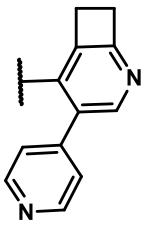


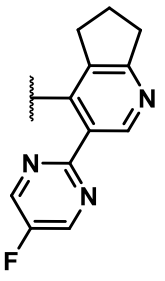
,


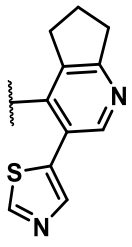
,


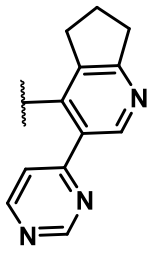
,


,

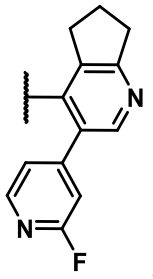
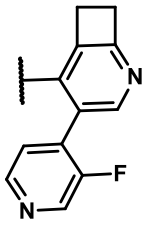
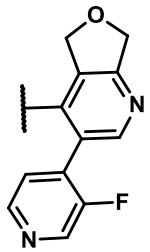
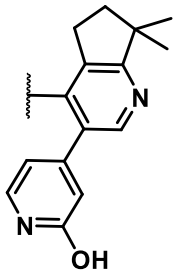
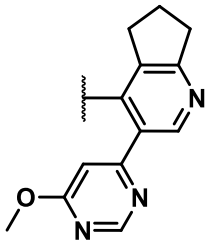
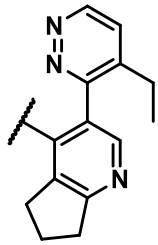
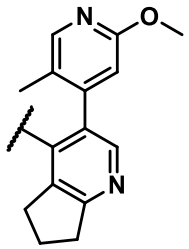
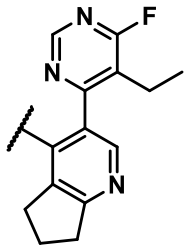
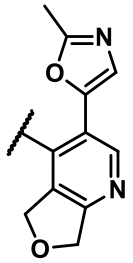
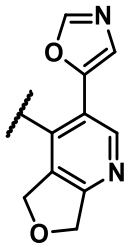
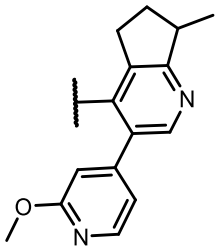
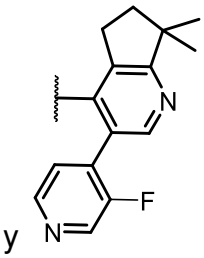


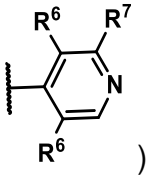
,


,


,


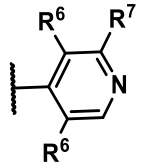
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

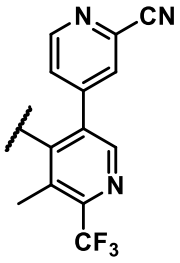
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es ), un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

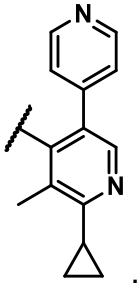
En ciertas de estas formas de realización, un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6

alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

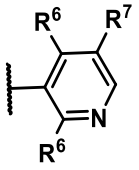
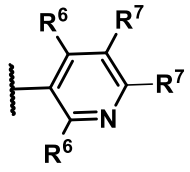
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es 

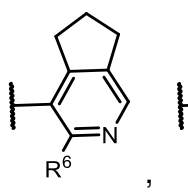
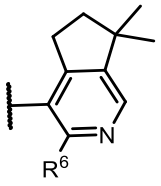
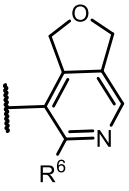
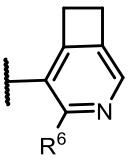
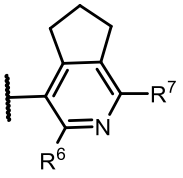
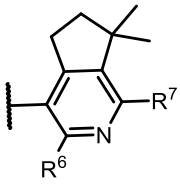
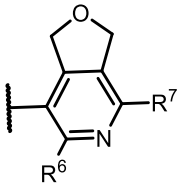
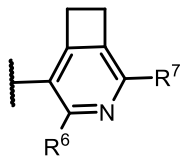
; y un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo):
el restante R^6 y R^7 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en ciano, halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, y C_3–C_7 cicloalquilo.

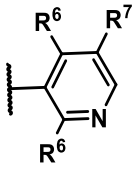
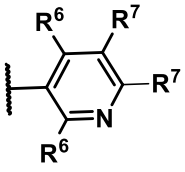
Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, B es: 

o 

.

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–3, el anillo B sustituido es  o  .

En ciertas de estas formas de realización, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o ).

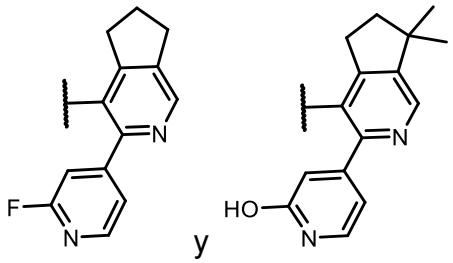
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  o  ; y el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido

de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

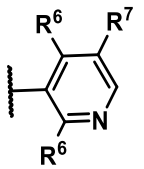
el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

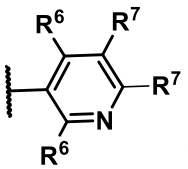
En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:



.

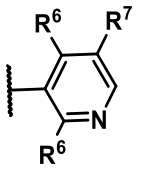
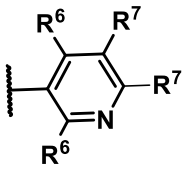
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es 

o 

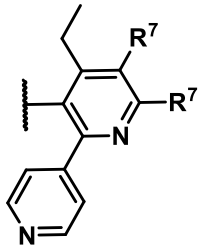
), un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10

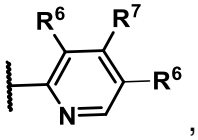
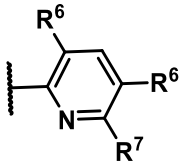
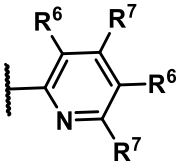
miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

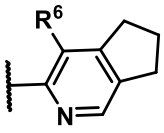
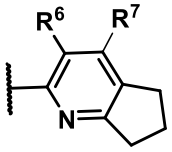
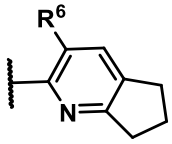
En ciertas de estas formas de realización, un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

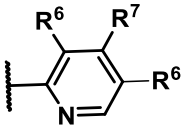
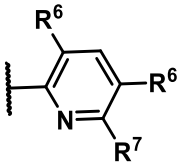
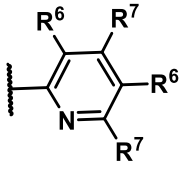
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  o  ; y un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo):

el restante R^6 y cada R^7 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en ciano, halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, y C_3–C_7 cicloalquilo.

Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, B es:  .

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–3, el anillo B sustituido es  ,  , o  .

En ciertas de estas formas de realización, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B sustituido es  ,  , o 

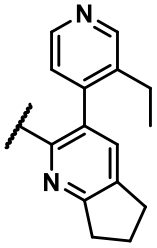
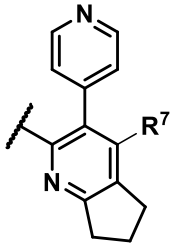
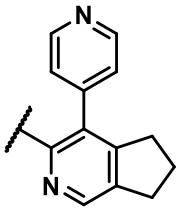
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B sustituido es  ,  , o ); y un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados

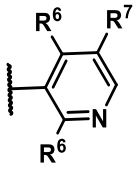
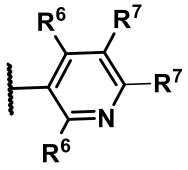
de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

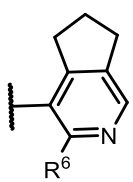
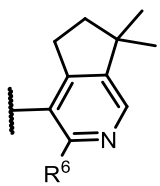
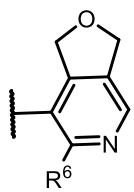
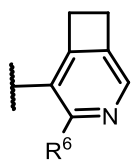
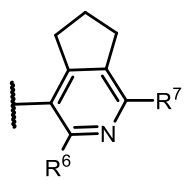
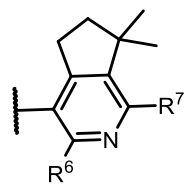
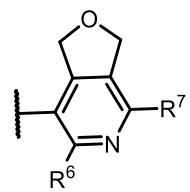
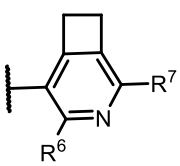
el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

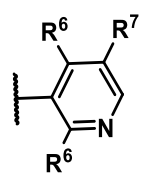
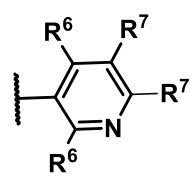
En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B sustituido se selecciona de:


, 
, y  (por ejemplo, R^7 es ciano o halo (por ejemplo, halo tal como F)).

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–4, el anillo B' sustituido es  o  .

En ciertas de estas formas de realización, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B' sustituido es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ).

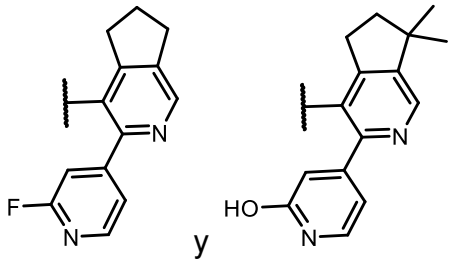
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B' sustituido es  o  ; y el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros),

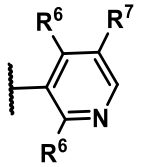
OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

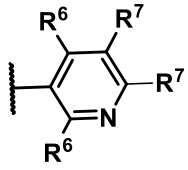
En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B' sustituido se selecciona de:



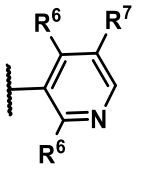
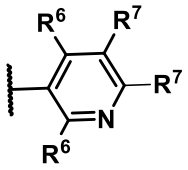
.

En ciertas formas de realización (cuando el anillo B' sustituido es 

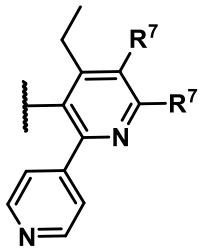
o 

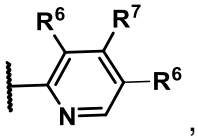
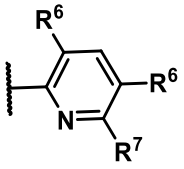
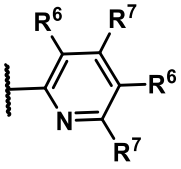
), un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

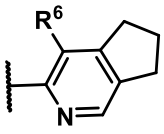
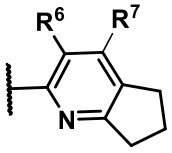
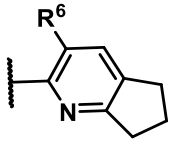
En ciertas de estas formas de realización, un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

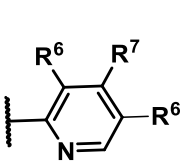
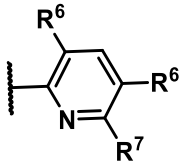
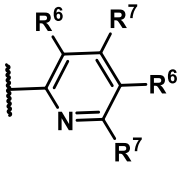
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B' sustituido es  o  ; y un R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo):

el restante R^6 y cada R^7 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en ciano, halo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, y C_3–C_7 cicloalquilo.

Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, B es:  .

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–4, el anillo B' sustituido es  ,  , o  .

En ciertas de estas formas de realización, un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B' sustituido es    .

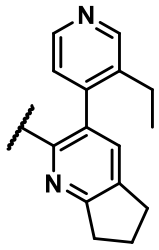
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B' sustituido es   ); y un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

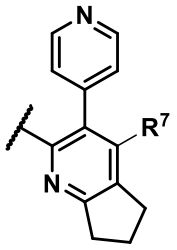
el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo,

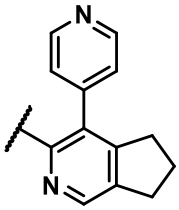
NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

En ciertas de estas formas de realización, el restante R^6 es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, R^6 es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

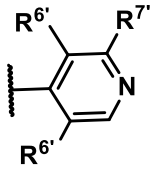
Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B' sustituido se selecciona de:



,


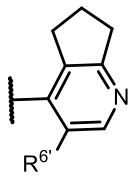
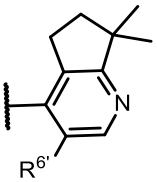
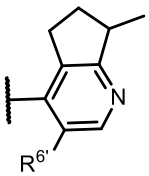
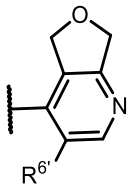
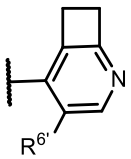
, y


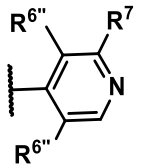
(por ejemplo, R^7 es ciano o halo (por ejemplo, halo tal como F)).

En algunas formas de realización de la Fórmula AA–5, el anillo B'' sustituido es 

.

En ciertas de estas formas de realización, el $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$. Por ejemplo, el $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera

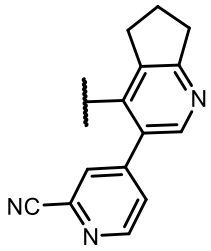
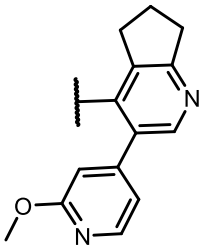
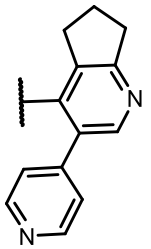
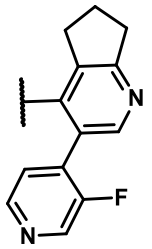
independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_5) anillo carbocíclico. Por ejemplo, el anillo B'' sustituido es  ,  ,  ,  , o ).

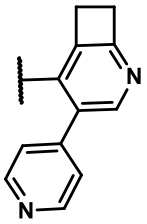
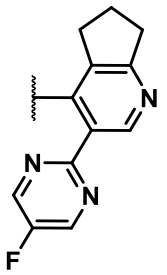
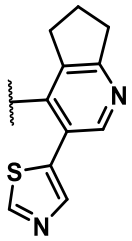
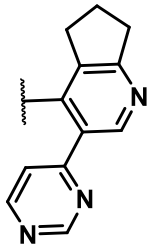
En ciertas formas de realización (cuando el anillo B'' sustituido se selecciona de:  ; y el $R^{6'}$ y $R^{7'}$ en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente C_4–C_7 (por ejemplo, C_4 o C_5) anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente de O, N, y S, en donde el anillo carbocíclico o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, C_6–C_{10} arilo, y $CONR^8R^9$):

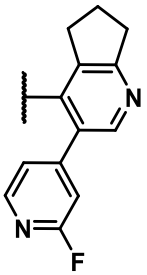
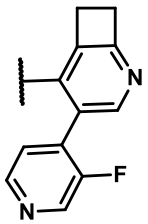
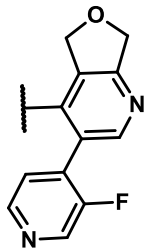
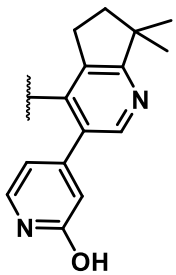
el restante $R^{6'}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

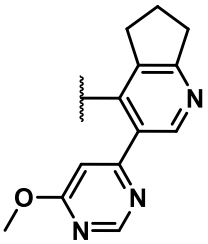
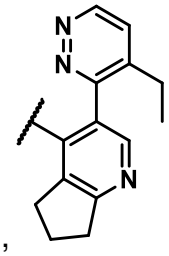
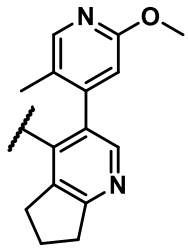
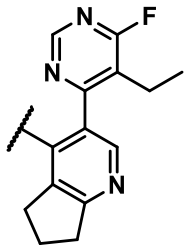
En ciertas de estas formas de realización, el restante $R^{6'}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, $R^{6'}$ es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

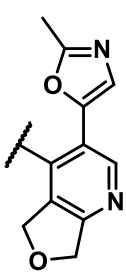
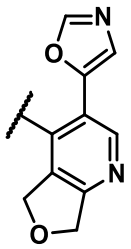
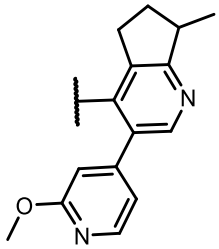
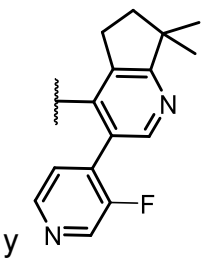
Como ejemplo no limitativo de las formas de realización anteriores, el anillo B'' sustituido se selecciona de:

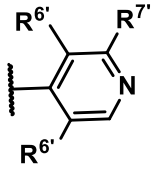

,

,

,

,


,

,

,

,

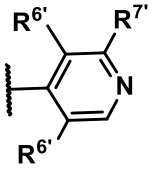

,

,

,

,


,

,

,

,

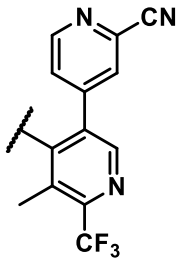
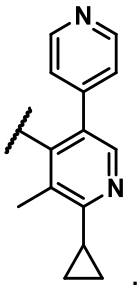

,

,

,
y

.

En ciertas formas de realización (cuando el anillo B'' sustituido es ), un $R^{6'}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo.

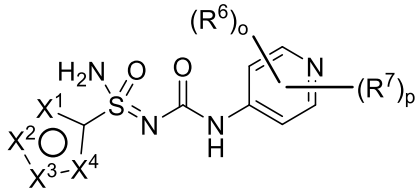
En ciertas de estas formas de realización, un $R^{6'}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi. Por ejemplo, $R^{6'}$ es heteroarilo de 5–6 miembros (por ejemplo, piridinilo (por ejemplo, piridin–4–ilo), pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, o tiazolilo) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, CN, C_1–C_6 alquilo, y C_1–C_6 alcoxi.

En ciertas formas de realización (cuando el anillo B'' sustituido es  ; y un $R^{6'}$ es C_6–C_{10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1$–C_6 alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1$–C_6 alquilo, $OCOC_6$–C_{10} arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), $NHCOC_1$–C_6 alquilo, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), NHCO(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), y $NHCOC_2$–C_6 alquinilo):

el restante $R^{6'}$ y $R^{7'}$ son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en CN, halo, grupo no ramificado C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_1–C_6 alcoxi, y C_3–C_7 cicloalquilo.

Como ejemplos no limitativos de las formas de realización anteriores, B'' es:  o  .

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula AA es un compuesto de la Fórmula BB



(Fórmula BB)

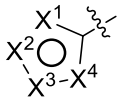
en donde

X^1 se selecciona de CH, CR^1, CR^2, N, NH, NR^1, NR^2, y S;

X^2 se selecciona de CH, CR^1, CR^2, N, NH, NR^1, NR^2, y S;

X^3 se selecciona de CH, CR^1, CR^2, N, NH, NR^1, NR^2, y S;

X^4 se selecciona de CH, CR^1, CR^2, N, NH, NR^1, NR^2, y S;

 es aromático y de carga neutra;

X^1, X^2, X^3, y X^4 comprenden colectivamente de 0–2 R^1 y de 0–2 R^2, en donde la suma de R^1 y R^2 es de 0–3;

o es 1 o 2 y p es 1 o 2, en donde la suma de o y p es 3 o 4; y

en donde R^1, R^2, R^6, y R^7 son como se definen con anterioridad en la presente solicitud.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^1 es CR^1 o CR^2.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^1 es CH.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^2 es N.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^2 es CH.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^2 es CR^1 o CR^2.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^3 es CR^1 o CR^2.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^3 es NR^1 o NR^2.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^4 es N.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^4 es S.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^1 es CR^1, X^2 es CR^1, X^3 es NR^2, y X^4 es N.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^1 es CR^1, X^2 es CH, X^3 es NR^2, y X^4 es N.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^1 es CH, X^2 es CR^1, X^3 es NR^2, y X^4 es N.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^1 es CR^1, X^2 es N, X^3 es CR^2, y X^4 es S.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^1 es CH, X^2 es N, X^3 es CR^2, y X^4 es S.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^1 es S, X^2 es CR^1, X^3 es CR^2, y X^4 es CR^1.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^1 es S, X^2 es CR^1, X^3 es CH, y X^4 es CR^2.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^1 es CR^1, X^2 es NR^2, X^3 es N, y X^4 es CR^1.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, halo, y $C(O)R^{13}$ (por ejemplo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, y halo),

en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi o R^{15} (por ejemplo, hidroxilo);

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 12 miembros en donde:

a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye 1 átomo de oxígeno; y

b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–1 átomos de oxígeno (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y

en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, C_1–C_6 alcoxi, y NR^8R^9.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, 2–hidroxietilo, 1,2,3–trihidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, fluoro, y acetilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, 2–hidroxietilo, 1,2,3–trihidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, y fluoro),

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un anillo heterocíclico de 6 miembros monocíclico en donde:

a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye 1 átomo de oxígeno; y

b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–1 átomos de oxígeno (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y

en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, metoxi, y metilamino.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, y fluoro.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de etilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, y fluoro.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, o es 1 y p es 2.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB, o es 2 y p es 1.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB, o es 2 y p es 2.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, y C_3–C_{10} cicloalquilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y C_1–C_6 alquilo;
o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, oxo, y C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, y C_3–C_{10} cicloalquilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y C_1–C_6 alquilo;
o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, oxo, y C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, fenilo, CO_2Et, y ciclopropilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro y metilo;

o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_5 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, oxo, y metilo.

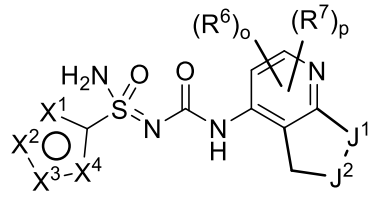
En algunas formas de realización de la Fórmula BB, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, y ciclopropilo;

o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_5 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo y trifluorometilo;

o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_5 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más metilo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula AA es un compuesto de la Fórmula BB–1



(Formula BB–1)

en donde

J^1 y J^2 son cada uno de manera independiente seleccionados del grupo que consiste en $–CH_2–$, , –CHR–, –C(=O)–, y $–CR_2–$;

cada R es seleccionado de manera independiente de hidroxi y $C_1–C_6$ alquilo;

o es 0 o 1 y p es 0 o 1, en donde la suma de o y p es 1 o 2;

X^1 se selecciona de CH y CR^1; y

X^2, X^3, X^4, R^6, y R^7 son como se definen anteriormente en el presente documento.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^1 es CH.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^1 es CR^1.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^2 es N.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^2 es CH.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^2 es CR^1 o CR^2.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^3 es CR^1 o CR^2.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^3 es NR^1 o NR^2.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^4 es N.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^4 es S.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^1 es CR^1, X^2 es CR^1, X^3 es NR^2, y X^4 es N.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^1 es CR^1, X^2 es CH, X^3 es NR^2, y X^4 es N.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^1 es CH, X^2 es CR^1, X^3 es NR^2, y X^4 es N.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^1 es CR^1, X^2 es N, X^3 es CR^2, y X^4 es S.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^1 es CH, X^2 es N, X^3 es CR^2, y X^4 es S.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^1 es S, X^2 es CR^1, X^3 es CR^2, y X^4 es CR^1.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB, X^1 es S, X^2 es CR^1, X^3 es CH, y X^4 es CR^2.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, X^1 es CR^1, X^2 es NR^2, X^3 es N, y X^4 es CR^1.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, halo, y $C(O)R^{13}$ (por ejemplo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, y halo), en donde el C_1–C_6 alquilo está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxilo o R^{15} (por ejemplo, hidroxilo);

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 12 miembros en donde:

a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye 1 átomo de oxígeno; y

b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–1 átomos de oxígeno (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y

en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, C_1–C_6 alcoxi, y NR^8R^9.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, 2–hidroxietilo, 1,2,3–trihidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, fluoro, y acetilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, 2–hidroxietilo, 1,2,3–trihidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, y fluoro),

o un par de R^1 y R^2 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un anillo heterocíclico de 6 miembros monocíclico en donde:

a) cuando cada uno de los átomos adyacentes es un átomo de carbono, entonces el anillo heterocíclico incluye 1 átomo de oxígeno; y

b) cuando uno o ambos de los átomos adyacentes son un átomo de nitrógeno, entonces el anillo heterocíclico incluye de 0–1 átomos de oxígeno (además de los átomos de nitrógeno anteriormente mencionados unidos a R^1 y/o R^2), y

en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxi, metoxi, y metilamino.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, y fluoro.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, R^1 y R^2 son cada uno de manera independiente seleccionados de etilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, y fluoro.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, o es 1 y p es 0.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, o es 0 y p es 1.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, o es 1 y p es 1.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, y C_3–C_{10} cicloalquilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y C_1–C_6 alquilo;
o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, oxo, y C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, y C_3–C_{10} cicloalquilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y C_1–C_6 alquilo;
o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_4–C_8 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, oxo, y C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, fenilo, CO_2Et, y ciclopropilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro y metilo;

o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_5 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, oxo, y metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, y ciclopropilo;

o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_5 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo y trifluorometilo;

o por lo menos un par de R^6 y R^7 en átomos adyacentes, tomados junto con los átomos que los conectan, forman de manera independiente por lo menos un C_5 anillo carbocíclico, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, J^1 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2–$, , $–CHR–$, $–C(=O)–$, y $–CR_2$; y J^2 es $–CH_2–$. En cualquiera de estas formas de realización, R es $C_1–C_6$ alquilo (por ejemplo, metilo).

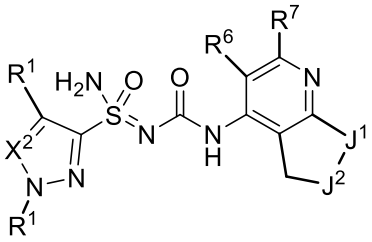
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, J^1 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2–$ y

$–CR_2–$; y J^2 es $–CH_2–$. En cualquiera de estas formas de realización, R es $C_1–C_6$ alquilo (por ejemplo, metilo).

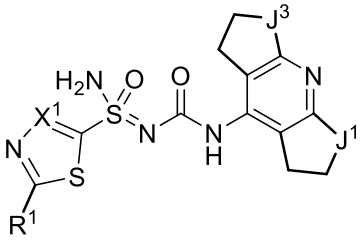
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1, R es $C_1–C_6$ alquilo (por ejemplo, metilo).

En ciertas formas de realización, J^1 es $–CH_2–$; y J^2 es $–CH_2–$.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula BB es un compuesto de la Fórmula BB–1a o Formula BB–1b



(Fórmula BB–1a)



(Fórmula BB–1a)

J^1, J^2, y J^3 son cada uno de manera independiente seleccionados del grupo que consiste en $–CH_2–$, , $–CHR–$,$–CR_2–$, y $C(=O)$;

cada R es seleccionado de manera independiente de hidroxi y $C_1–C_6$ alquilo;

X^1 se selecciona de CH y CR^1;

X^2 se selecciona de N, CH, CR^1, y CR^2;

R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de $C_1–C_6$ alquilo, $C_1–C_6$ haloalquilo, $C_1–C_6$ alcoxi, $C_1–C_6$ haloalcoxi, halo, CN, NO_2, $COC_1–C_6$ alquilo, $CO_2C_1–C_6$ alquilo, $CO_2C_3–C_8$ cicloalquilo, $OCOC_1–C_6$ alquilo, $OCOC_6–C_{10}$ arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $C_6–C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, $NHC_1–C_6$ alquilo, $N(C_1–C_6$ alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, $SC_1–C_6$ alquilo, $S(O_2)C_1–C_6$ alquilo, $C_3–C_{10}$ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $C_2–C_6$ alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, $C_1–C_6$ alquilo, $C_1–C_6$ alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1–C_6$ alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, $C_6–C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1–C_6$ alquilo, $OCOC_6–C_{10}$ arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $C_6–C_{10}$ ariloxi, y $S(O_2)C_1–$

C_6 alquilo; y en donde el C_1–C_6 alquilo o C_1–C_6 alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, C_6–C_{10} arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, C_6–C_{10} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6$–C_{10} arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_1–C_6 alquilo, y OC_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, X^2 es N.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, X^2 es CH.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, X^2 es CR^1 o CR^2.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1b, X^1 se selecciona de CH.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1b, X^1 se selecciona de CR^1.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a y/o Formula BB–1b, cada R^1 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, halo, y $C(O)R^{13}$ (por ejemplo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, y halo),

en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxilo o R^{15} (por ejemplo, hidroxilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a y/o Formula BB–1b, cada R^1 es seleccionado de manera independiente de metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, 2–hidroxietilo, 1,2,3–trihidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, fluoro, y acetilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, 2–hidroxietilo, 1,2,3–trihidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, y fluoro).

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a y/o Formula BB–1b, cada R^1 es seleccionado de manera independiente de metilo, etilo, isopropilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, y fluoro.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a y/o Formula BB–1b, cada R^1 es seleccionado de manera independiente de etilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, y fluoro.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, el R^1 conectado a carbono es halo; X^2 es CH; y el R^1 conectado a nitrógeno es C_1–C_3 alquilo. Por ejemplo, el R^1 conectado a carbono es fluoro; X^2 es CH; y el R^1 conectado a nitrógeno es etilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1b, X^1 es CH; y R^1 es C_1–C_3 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. Por ejemplo, X^1 es CH; y R^1 es 1,2–dihidroxi–2–propilo.

En algunas formas de realización de cualquiera de las formas de realización anteriores, el 1,2–dihidroxi–2–propilo tiene una configuración (R) en la posición 2. En otras formas de realización de cualquiera de las formas de realización anteriores, el 1,2–dihidroxi–2–propilo tiene una configuración (S) en la posición 2.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a y/o Formula BB–1b, cada R^2 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, halo, y $C(O)R^{13}$ (por ejemplo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, y halo),
en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxilo o R^{15} (por ejemplo, hidroxilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a y/o Formula BB–1b, cada R^2 es seleccionado de manera independiente de metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, 2–hidroxietilo, 1,2,3–trihidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, fluoro, y acetilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, 2–hidroxietilo, 1,2,3–trihidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, y fluoro).

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a y/o Formula BB–1b, cada R^2 es seleccionado de manera independiente de metilo, etilo, isopropilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, y fluoro.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a y/o Formula BB–1b, cada R^2 es seleccionado de manera independiente de etilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, y fluoro.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, y C_3–C_{10} cicloalquilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, y C_3–C_{10} cicloalquilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y C_1–C_6 alquilo. En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, fenilo, CO_2Et, y ciclopropilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro y metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, y ciclopropilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo y trifluorometilo. Por ejemplo, R^6 es metilo; y R^7 es trifluorometilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, J^1 y J^2 son seleccionados de manera independiente de $–CH_2–$, –CHR–, y $–CR_2–$.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, J^1 se selecciona de $–CH_2–$, –CHR–, y $–CR_2–$; y J^2 es $–CH_2–$.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a, J^1 se selecciona de $–CH_2–$ y $–CR_2–$; y J^2 es $–CH_2–$.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1b, J^1 y J^3 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en $–CH_2–$, , –CHR–, $–CR_2–$, y –C(=O)–. En cualquiera de estas formas de realización, R es $C_1–C_6$ alquilo (por ejemplo, metilo).
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1b, J^1 y J^3 son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en $–CH_2–$ y $–CR_2–$.

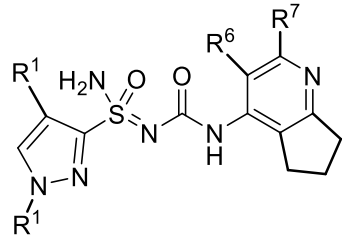
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1b, uno o dos de J^1 y J^3 son diferentes de CH_2.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1b, J^1 es , –CHR–, $–CR_2–$, o –C(=O)– (por ejemplo, , –CHR–, $–CR_2–$); y J^3 es CH_2.

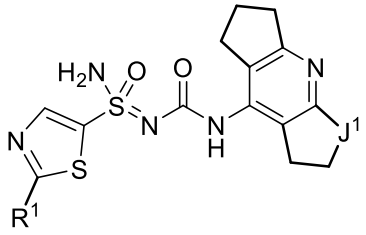
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a y/o Formula BB–1b, R es $C_1–C_6$ alquilo (por ejemplo, metilo).

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula BB es un compuesto de la Fórmula BB–1a.
En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula BB es un compuesto de la Fórmula BB–1b.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula BB es un compuesto de la Fórmula BB–1a–i o Formula BB–1b–i



(Formula BB–1a–i)



(Formula BB–1a–i)

J^1 se selecciona del grupo que consiste en $–CH_2–$, , $–CHR–$, $–CR_2–$, y $–C(=O)–$;

cada R es seleccionado de manera independiente de hidroxi y $C_1–C_6$ alquilo;

R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de $C_1–C_6$ alquilo, $C_1–C_6$ haloalquilo, $C_1–C_6$ alcoxi, $C_1–C_6$ haloalcoxi, halo, CN, NO_2, $COC_1–C_6$ alquilo, $CO_2C_1–C_6$ alquilo, $CO_2C_3–C_8$ cicloalquilo, $OCOC_1–C_6$ alquilo, $OCOC_6–C_{10}$ arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $C_6–C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, NH_2, $NHC_1–C_6$ alquilo, $N(C_1–C_6$ alquilo$)_2$, $CONR^8R^9$, SF_5, $SC_1–C_6$ alquilo, $S(O_2)C_1–C_6$ alquilo, $C_3–C_{10}$ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y $C_2–C_6$ alquenilo,

en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxi, halo, CN, oxo, $C_1–C_6$ alquilo, $C_1–C_6$ alcoxi, NR^8R^9, $=NR^{10}$, $COOC_1–C_6$ alquilo, $CONR^8R^9$, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, $C_6–C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $OCOC_1–C_6$ alquilo, $OCOC_6–C_{10}$ arilo, OCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros), OCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $C_6–C_{10}$ ariloxi, y $S(O_2)C_1–C_6$ alquilo; y en donde el $C_1–C_6$ alquilo o $C_1–C_6$ alcoxi con el que R^6 o R^7 está sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, $C_6–C_{10}$ arilo o NR^8R^9, o en donde R^6 o R^7 está opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros o anillo heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en donde el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, $C_6–C_{10}$ arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $NHCOC_6–C_{10}$ arilo, NHCO(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y NHCO(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $C_1–C_6$ alquilo, y $OC_1–C_6$ alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i y/o Formula BB–1b–i, cada R^1 es seleccionado de manera independiente de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, halo, y $C(O)R^{13}$ (por ejemplo, C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, y halo)
en donde el C_1–C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de manera independiente de hidroxilo o R^{15} (por ejemplo, hidroxilo).

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i y/o Formula BB–1b–i, cada R^1 es seleccionado de manera independiente de metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, 2–hidroxietilo, 1,2,3–trihidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, fluoro, y acetilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, 2–hidroxietilo, 1,2,3–trihidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, y fluoro).

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i y/o Formula BB–1b–i, cada R^1 es seleccionado de manera independiente de metilo, etilo, isopropilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, 2–hidroxi–2–propilo, fluorometilo, difluorometilo, y fluoro.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i y/o Formula BB–1b–i, cada R^1 es seleccionado de manera independiente de etilo, 1,2–dihidroxi–2–propilo, y fluoro.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i, el R^1 conectado a carbono es halo; y el R^1 conectado a nitrógeno es C_1–C_3 alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1b–i, R^1 es C_1–C_3 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, C_6–C_{10} arilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, y C_3–C_{10} cicloalquilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de C_1–C_6 alquilo, C_1–C_6 haloalquilo, CO_2C_1–C_6 alquilo, y C_3–C_{10} cicloalquilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y C_1–C_6 alquilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, fenilo, CO_2Et, y ciclopropilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro y metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, y ciclopropilo,
en donde R^6 y R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro y metilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, y ciclopropilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1a–i, R^6 y R^7 son cada uno de manera independiente seleccionados de metilo y trifluorometilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1b, J^1 se selecciona del grupo que consiste en , –CHR–, y $–CR_2–$.
En algunas formas de realización de la Fórmula BB–1b, J^1 se selecciona del grupo que consiste en –CHR– y $–CR_2–$.

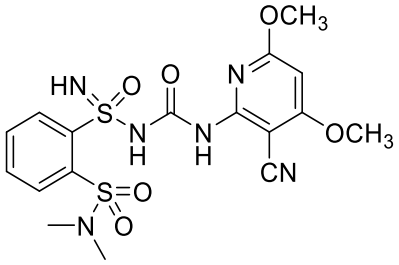
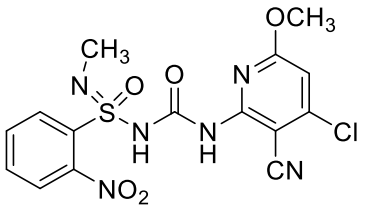
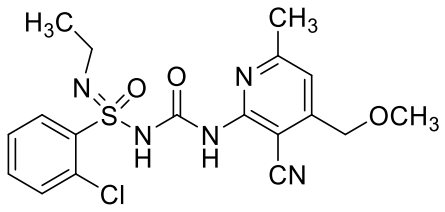
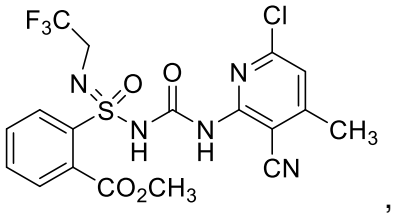
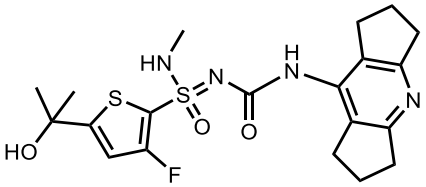
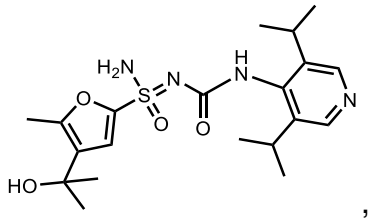
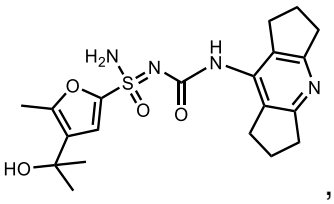
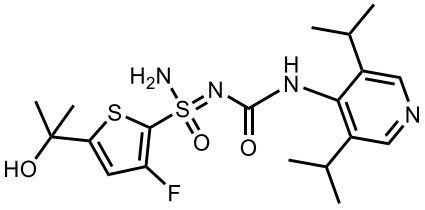
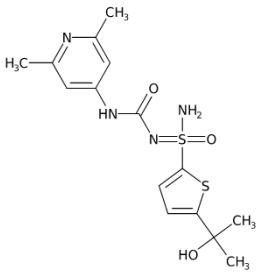
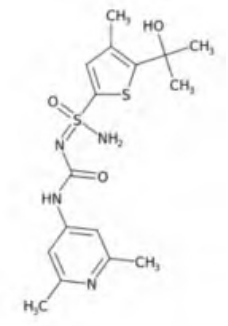
En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula BB es un compuesto de la Fórmula BB–1a–i.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula BB es un compuesto de la Fórmula BB–1b–i.

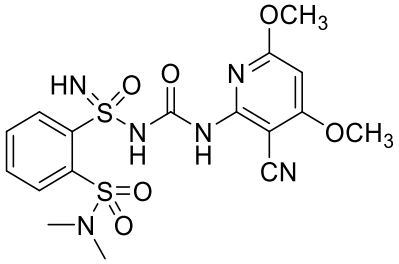
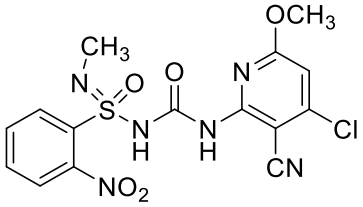
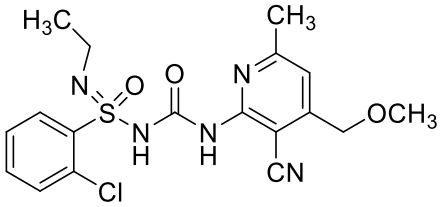
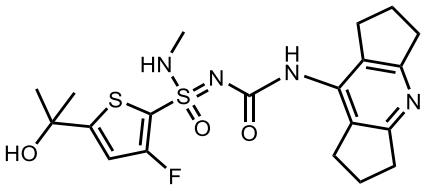
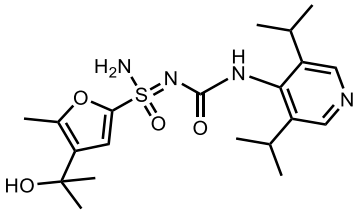
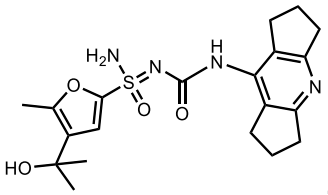
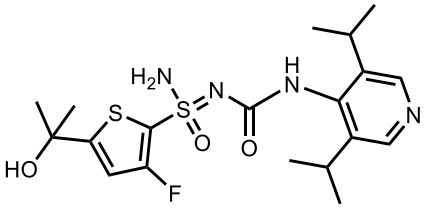
Características adicionales de las formas de realización de la presente solicitud.

En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula AA (por ejemplo, Fórmula AA–1, Fórmula AA–2, Fórmula AA–3, Fórmula AA–4, o Fórmula AA–5), R^6 no es CN.

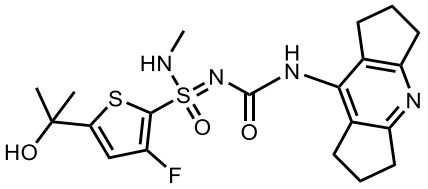
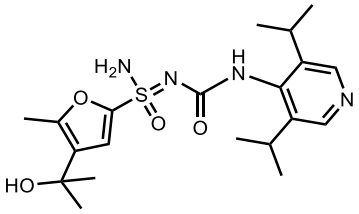
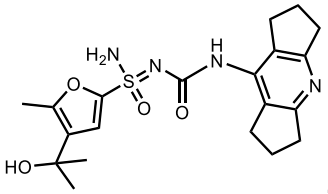
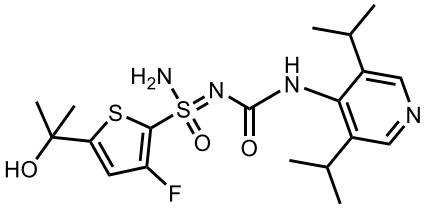
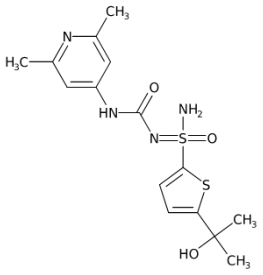
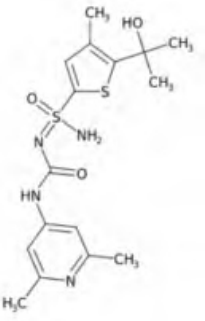
En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula AA no es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

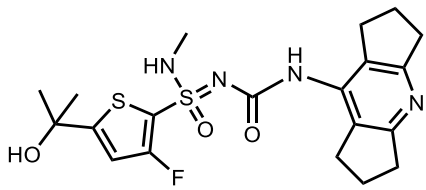
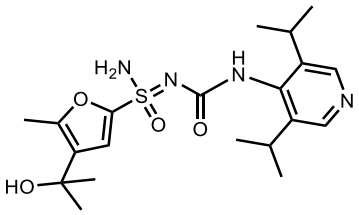
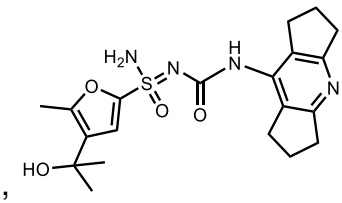
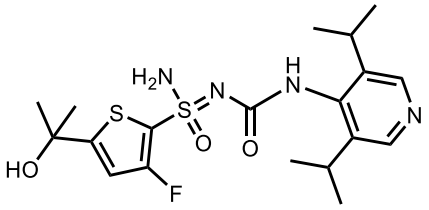
En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula AA no es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

, y

.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula AA no es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

,

,

, y

.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula AA no es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

, y

.

En algunas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente solicitud no es un compuesto descripto en el documento US Provisional 62/536.271, presentado el 24 de julio de 2017; y el documento US Provisional 62/573.894, presentado el 18 de octubre de 2017, cada uno de los cuales se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

En algunas formas de realización el compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente solicitud no es un compuesto descripto en el documento EP 0173498, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

En algunas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente solicitud no es un compuesto descripto en el documento US 4666506, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

En una forma de realización, se proporciona en el presente documento una combinación de un compuesto de cualquier forma de realización anterior, para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección mediada por TNF–α, en un paciente que lo necesita, en donde el compuesto se administra a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferentemente, el sujeto es resistente al tratamiento con un agente anti–TNFα. Preferentemente, la afección es una enfermedad o el trastorno intestinal.

En una forma de realización, se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier forma de realización anterior y un agente anti–TNFα descripto en el presente documento. Preferentemente donde el agente anti–TNFα es Infliximab, Etanorcept, Certolizumab pegol, Golimumab o Adalimumab, más preferentemente donde el agente anti–TNFα es Adalimumab.

En una forma de realización, se proporciona en el presente documento una combinación farmacéutica de un compuesto de cualquier forma de realización anterior y un agente anti–TNFα. Preferentemente donde el agente anti–TNFα es Infliximab, Etanorcept, Certolizumab pegol, Golimumab o Adalimumab, más preferentemente donde el agente anti–TNFα es Adalimumab□

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección mediada por TNF–α, en particular una enfermedad o el trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, en donde se administra el antagonista de NLRP3. a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección, en particular una enfermedad o el trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, en donde el antagonista de NLRP3 se administra a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente efectiva.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para su uso en el tratamiento, la estabilización o disminución de la gravedad o progresión de una enfermedad o un trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, en donde el antagonista de NLRP3 se administra a dicho paciente a una temperatura terapéuticamente eficaz.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para su uso en la ralentización, detención o reducción del desarrollo de una enfermedad o un trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, en donde el antagonista de NLRP3 se administra a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para su uso de acuerdo con las formas de realización enumeradas anteriormente, en donde el antagonista de NLRP3 es un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para su uso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la enfermedad intestinal es IBD.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un antagonista de NLRP3 para su uso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en el que la enfermedad intestinal es US o CD.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de una afección mediada por TNF–α, en particular una enfermedad o un trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz. de un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de una afección, en particular una enfermedad o un trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento, la estabilización o disminución de la gravedad o progresión de una enfermedad o un trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino. .

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método para ralentizar, detener o reducir el desarrollo de una enfermedad o un trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en el que la enfermedad intestinal es IBD.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores x a xx, en el que la enfermedad intestinal es UC o CD.

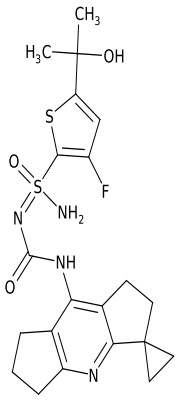
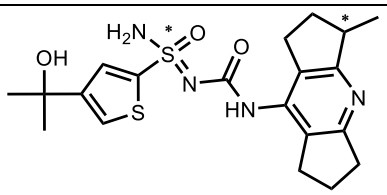
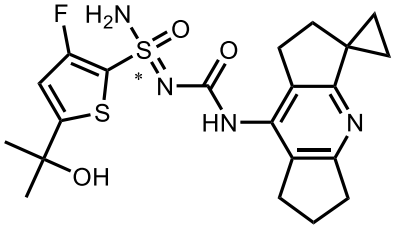
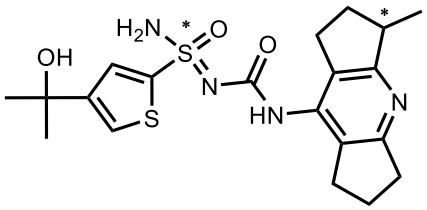
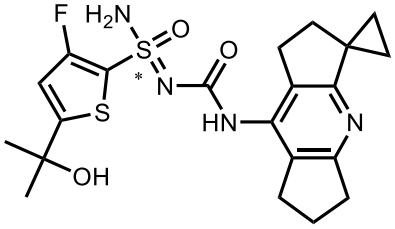
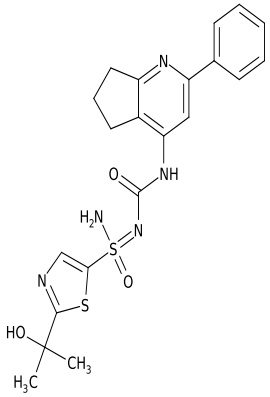
En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de una afección mediada por TNF–α, en particular una enfermedad o un trastorno intestinal, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz. de un antagonista de NLRP3 dirigido al intestino.

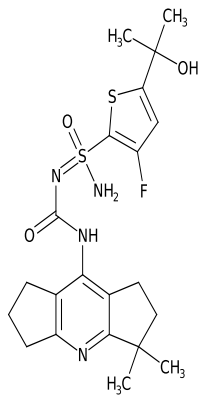
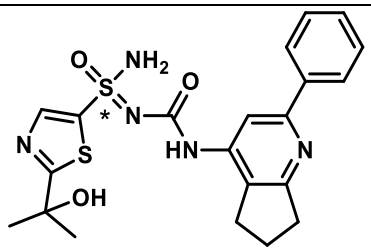
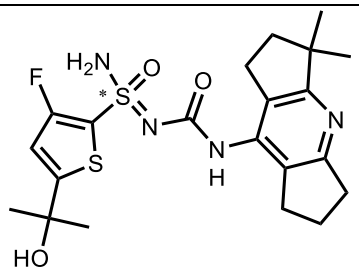
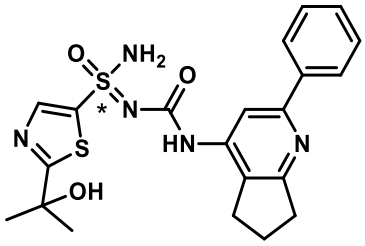
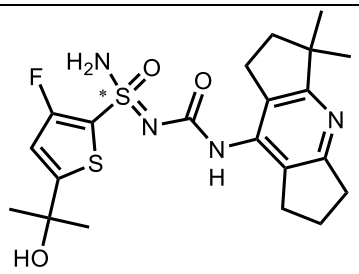
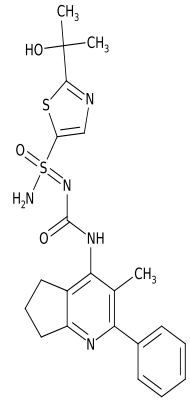
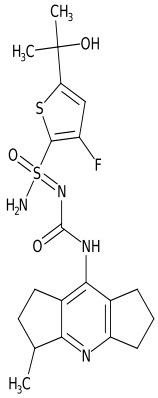
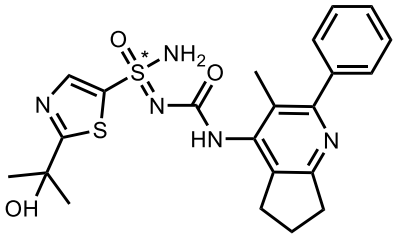
A menos que se indique lo contrario, cuando un compuesto descripto se nombra o representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

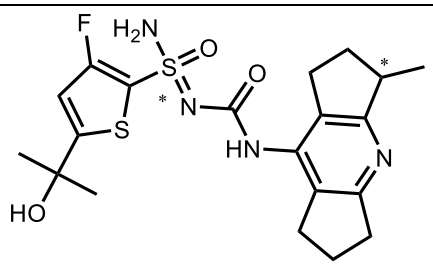
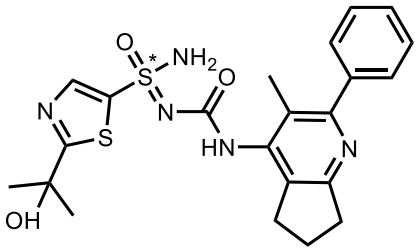
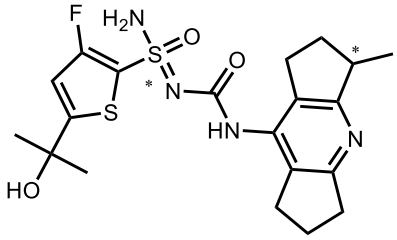
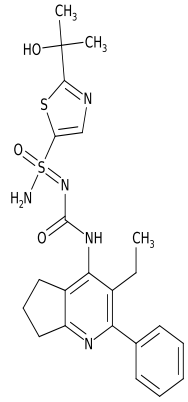
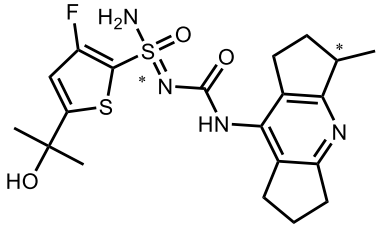
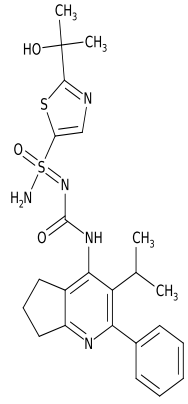
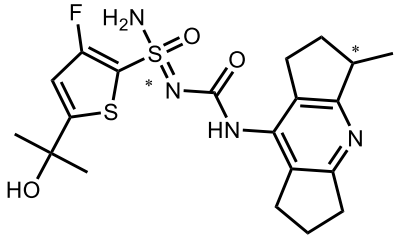
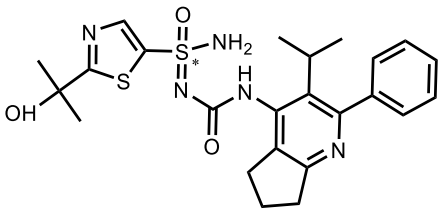
Se entiende que la combinación de variables en las fórmulas de este documento es tal que los compuestos son estables.

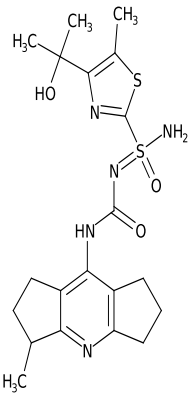
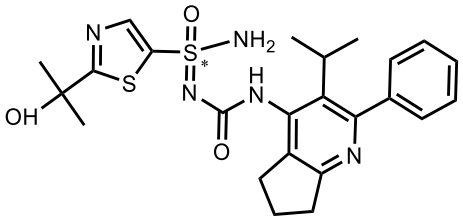
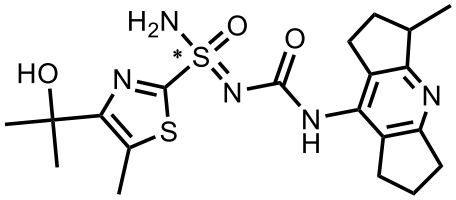
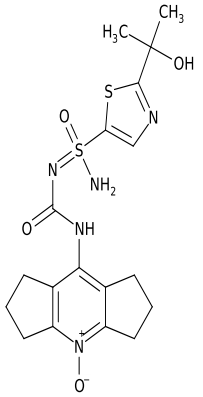
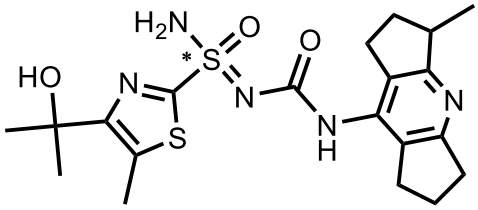
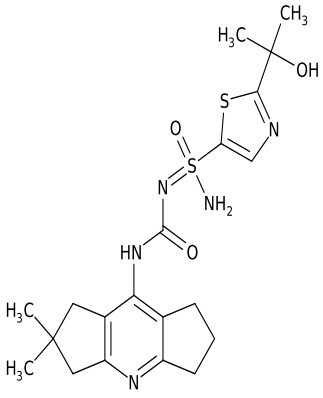
En algunas formas de realización, se proporciona en esta solicitud un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 1A:

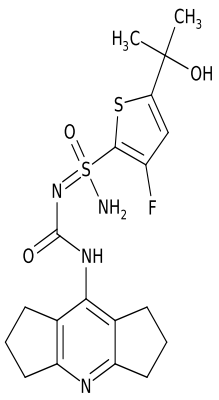
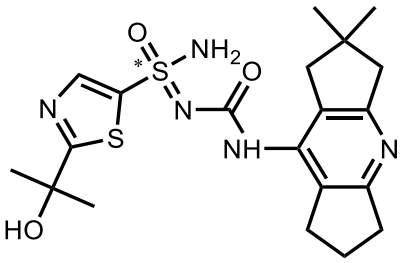
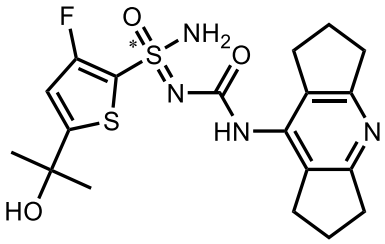
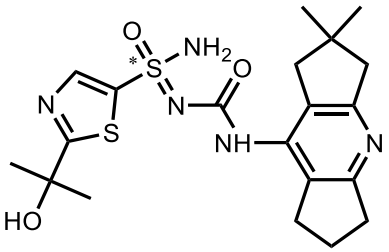
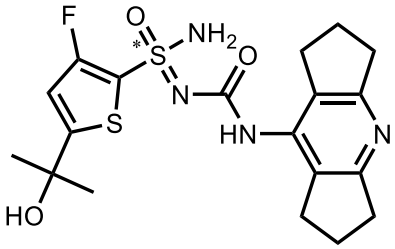
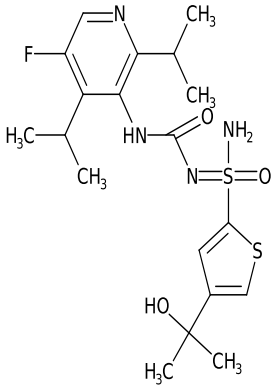
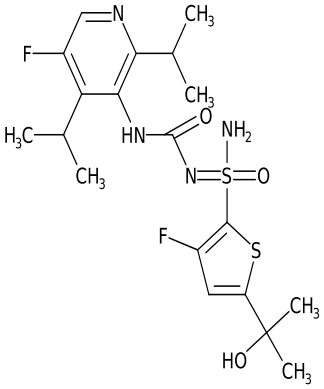
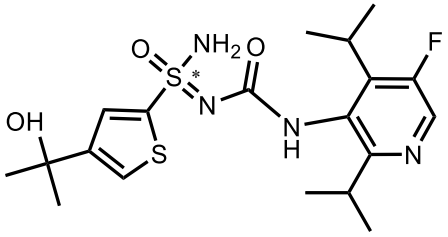
Tabla 1A.

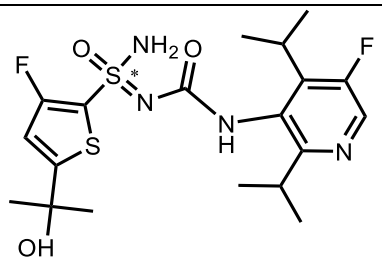
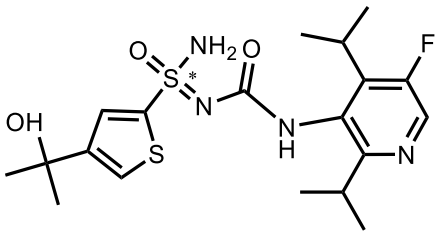
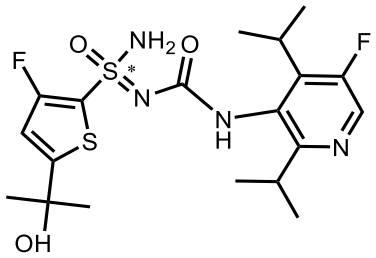
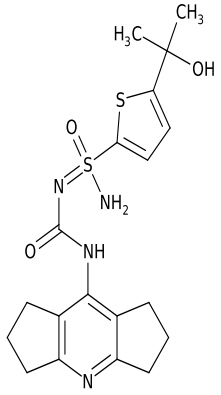
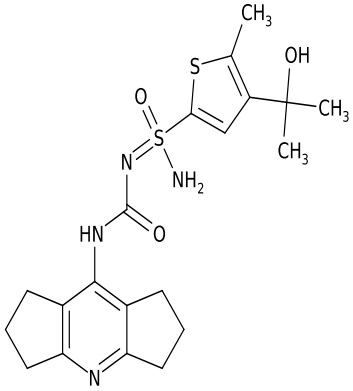
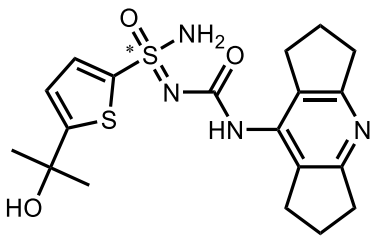
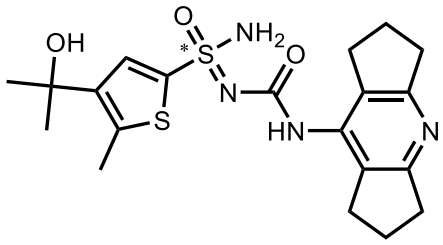
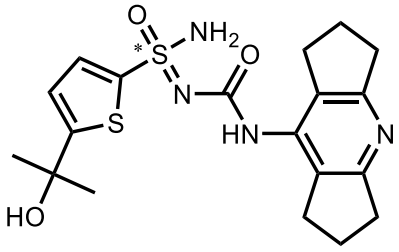
Comp. #	Estructura	Comp. #	Estructura
101		**141ba**	
101a		**141bb**	
101b		**142**	

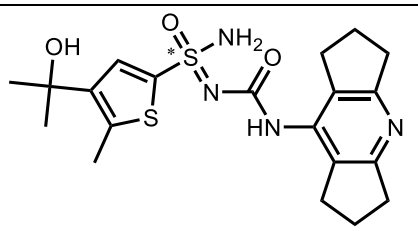
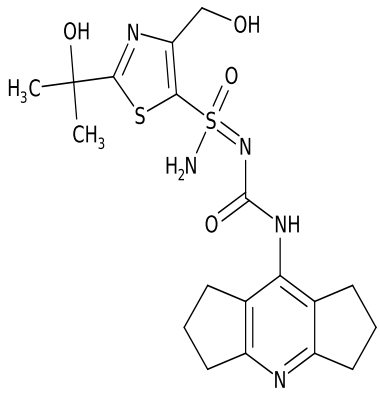
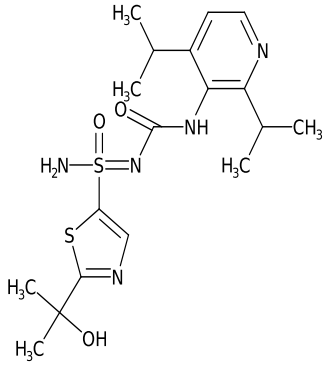
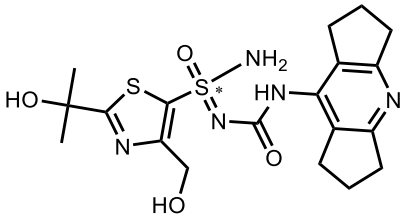
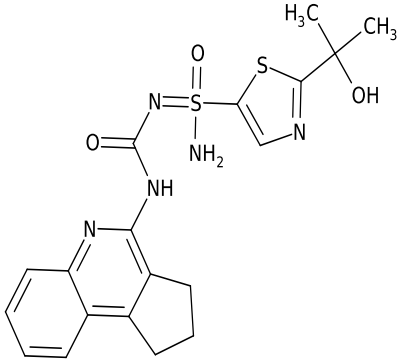
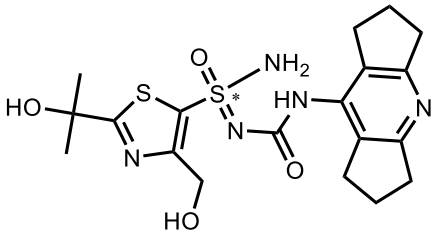
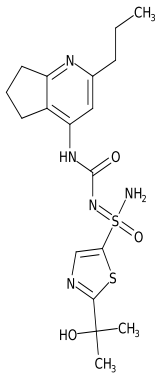
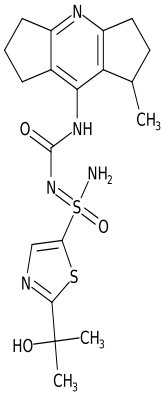
102		**142a**	
102a		**142b**	
102b		**143**	
103		**143a**	

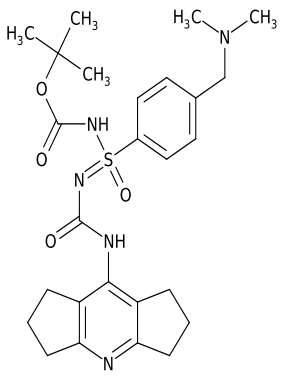
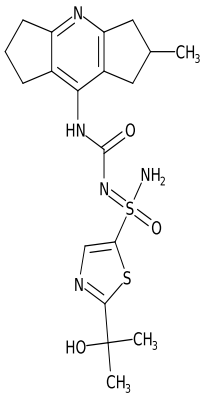
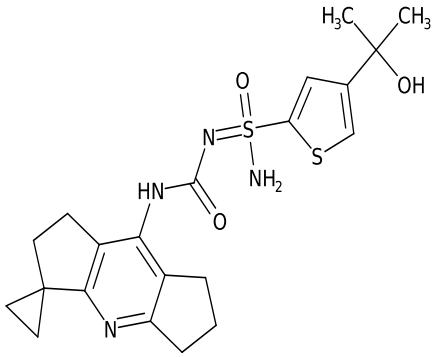
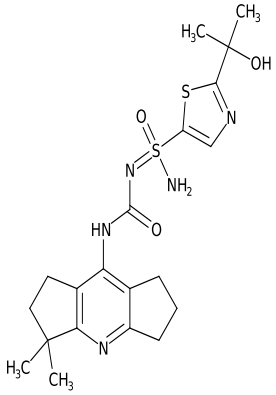
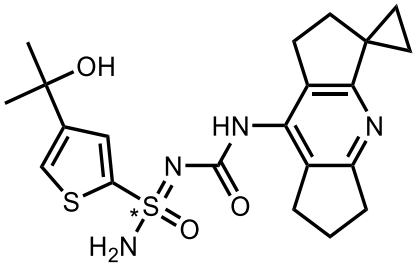
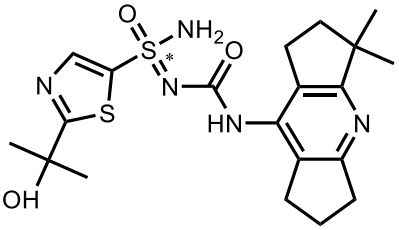
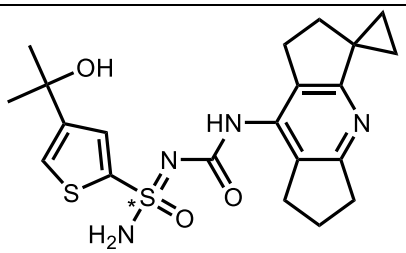
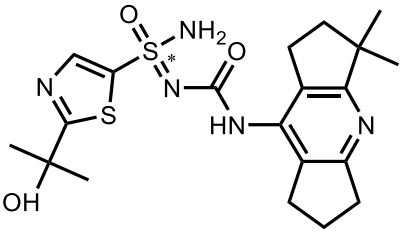
103aa		**143b**	
103ab		**144**	
103ba		**145**	
103bb		**145a**	

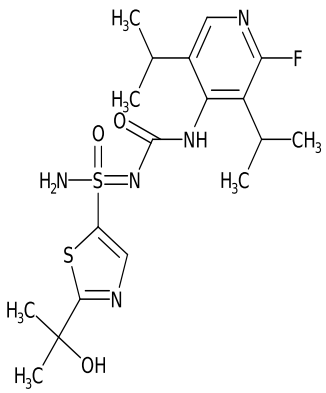
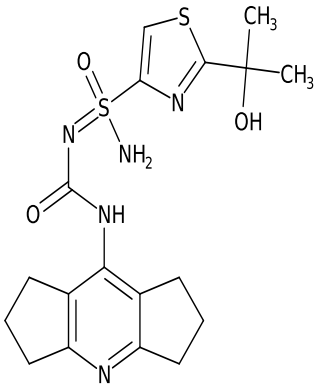
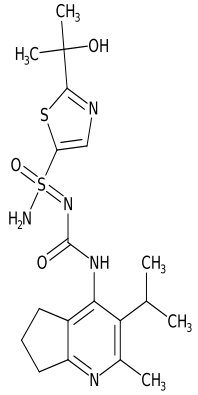
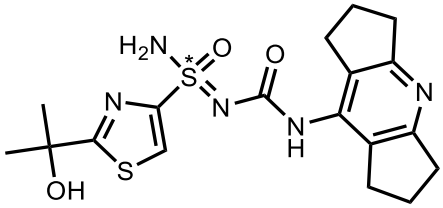
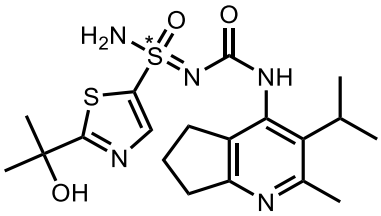
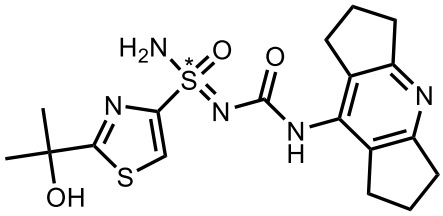
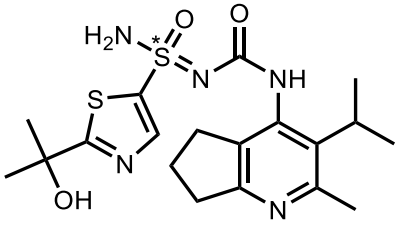
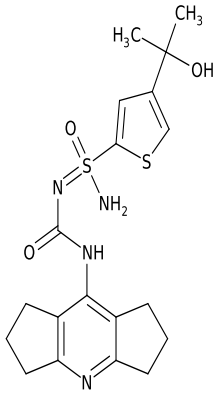
104		**145b**	
104a		**146**	
104b		**147**	

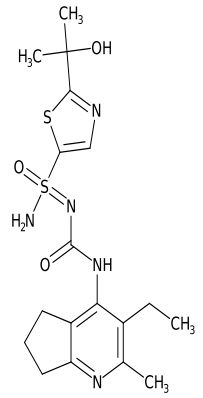
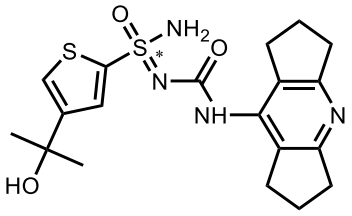
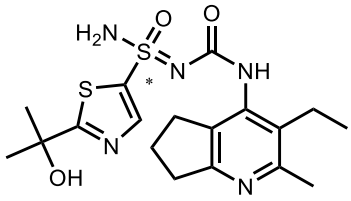
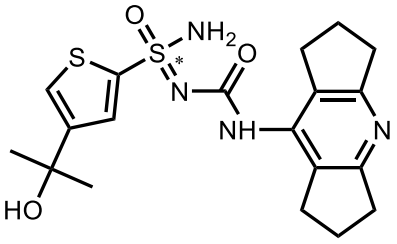
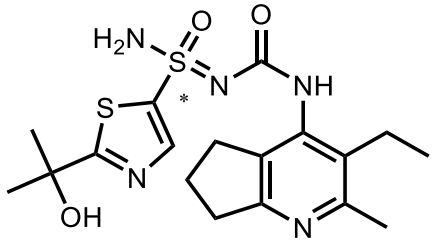
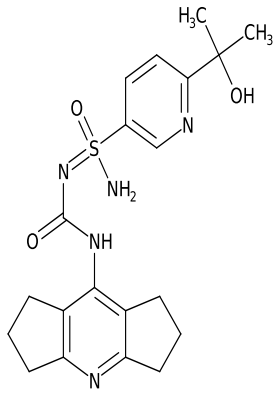
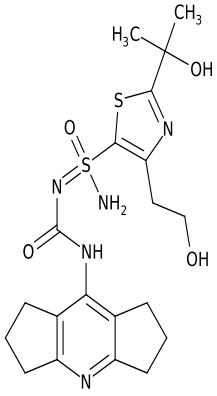
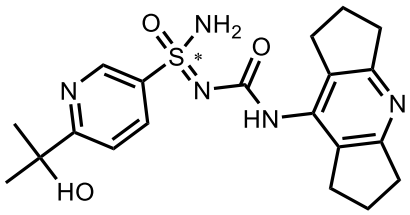
105		**147a**	
105a		**147b**	
105b		**148**	
106		**148a**	

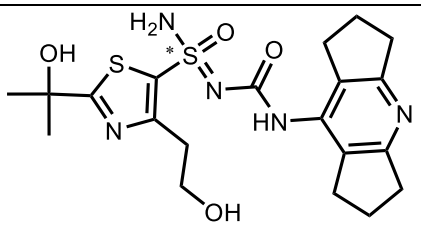
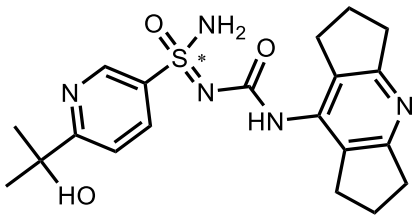
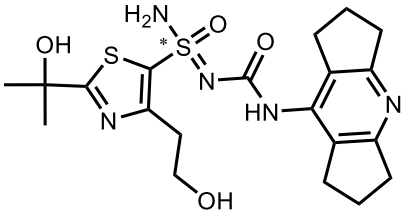
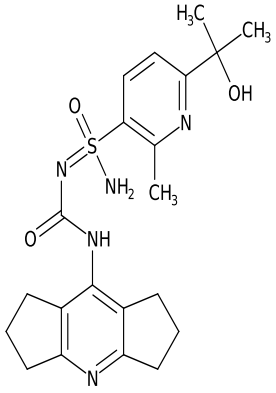
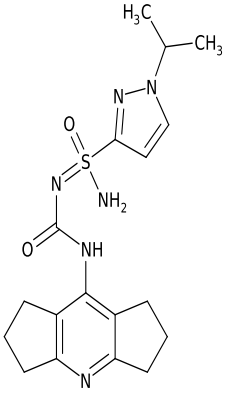
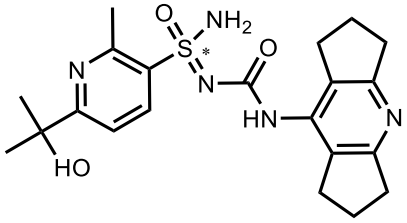
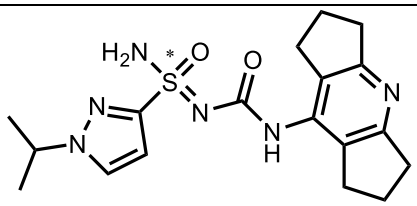
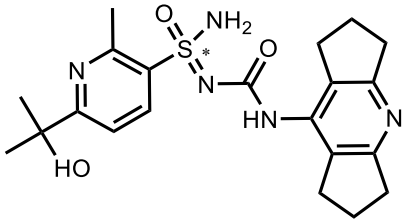
106a		**148b**	
106b		**149**	
107		**149a**	
107a		**149b**	

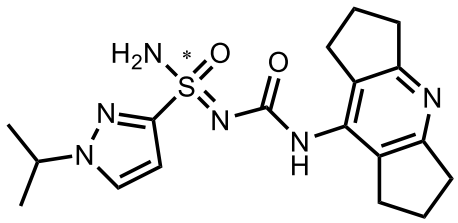
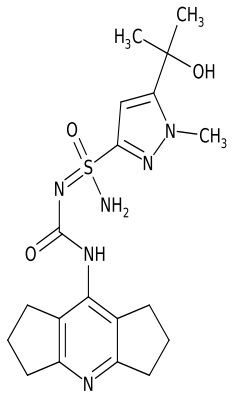
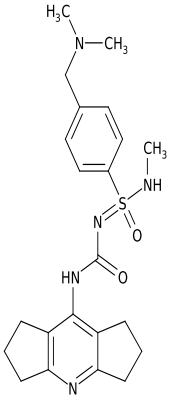
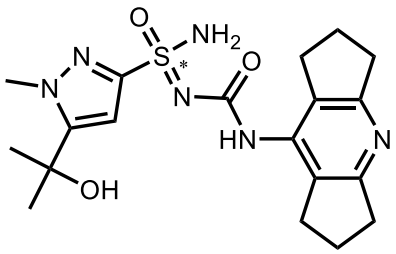
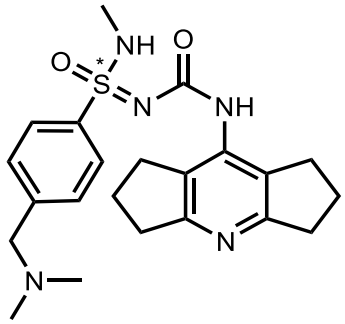
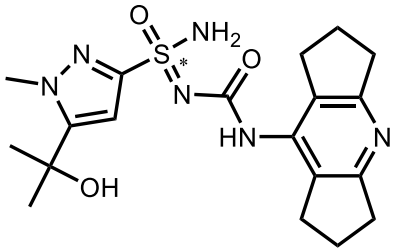
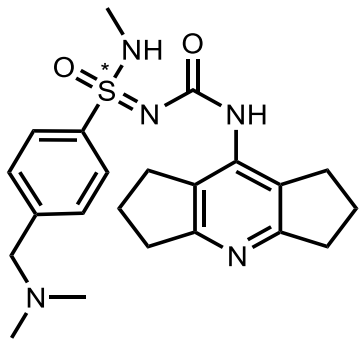
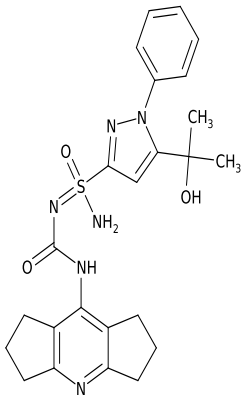
107b		**150**	
110		**150a**	
111		**150b**	
112		**151**	

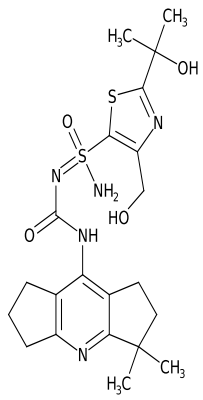
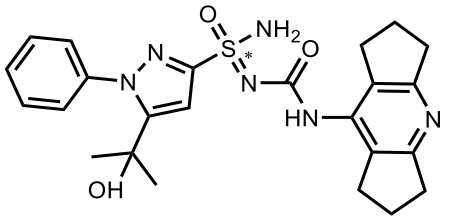
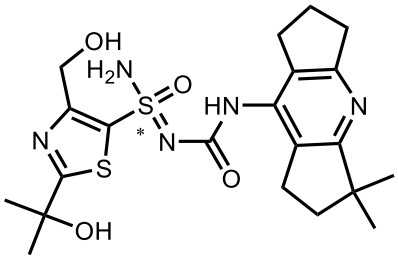
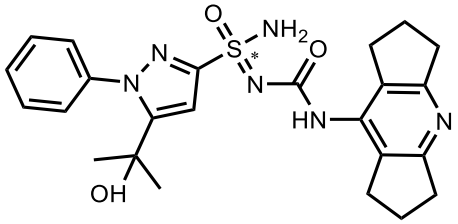
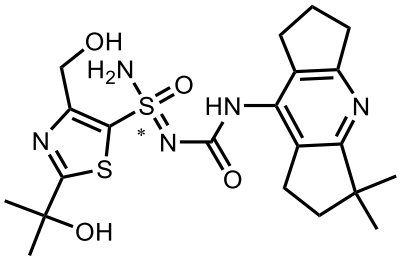
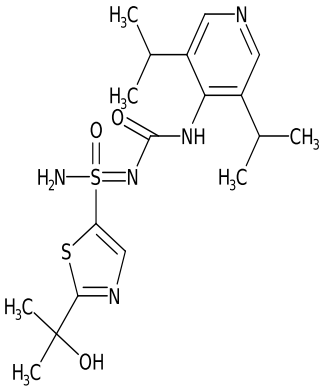
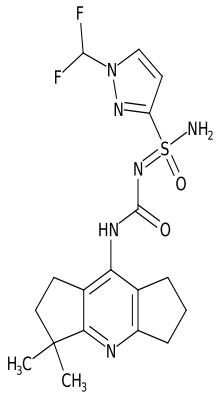
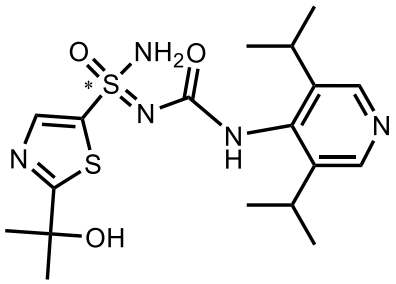
113		**152**	
114		**153**	
114a		**153a**	
114b		**153b**	

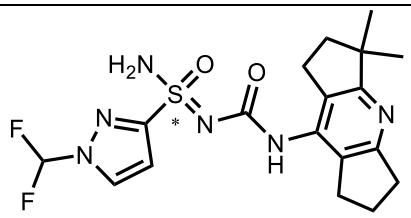
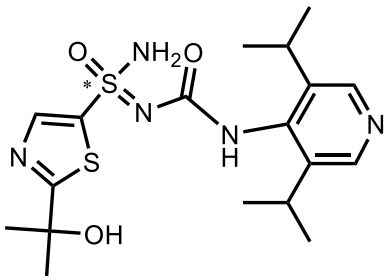
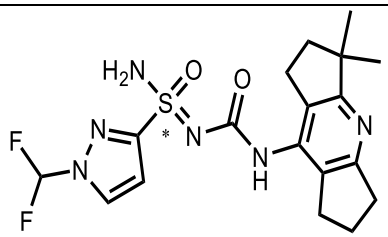
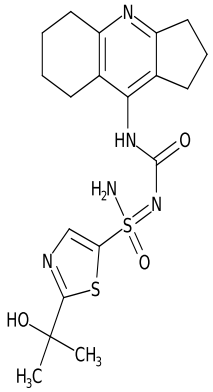
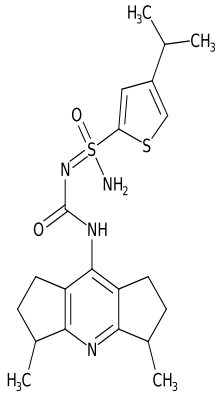
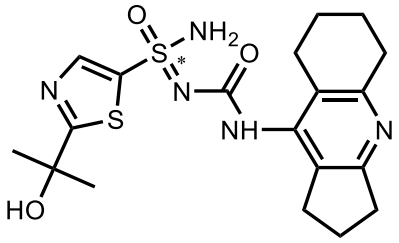
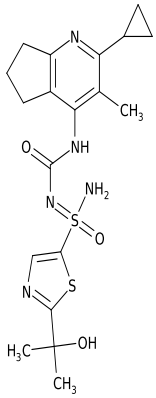
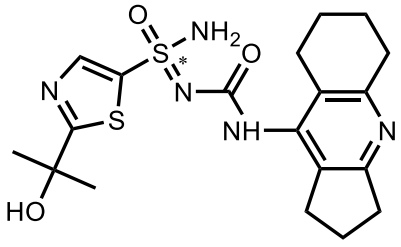
115		**154**	
116		**154a**	
116a		**154b**	
116b		**155**	

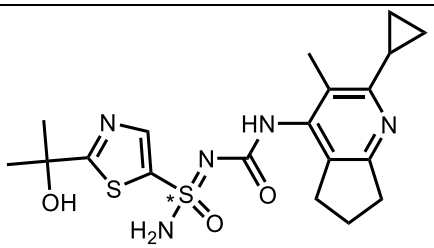
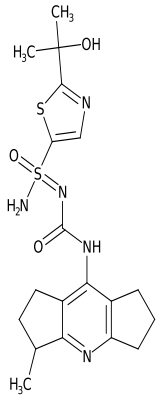
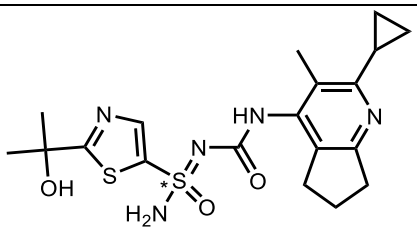
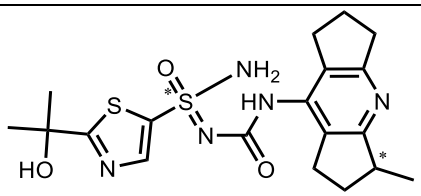
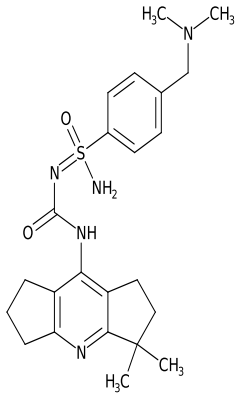
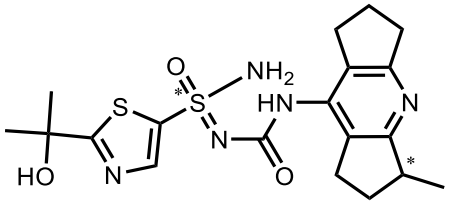
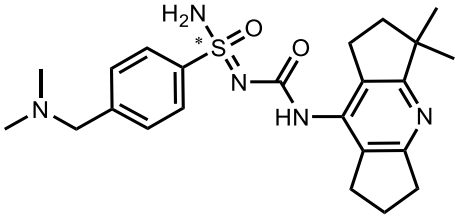
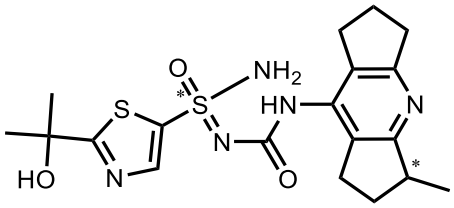
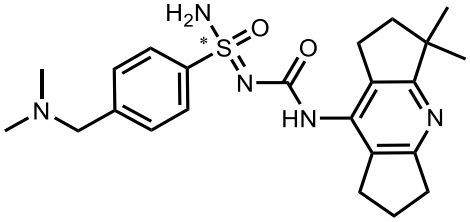
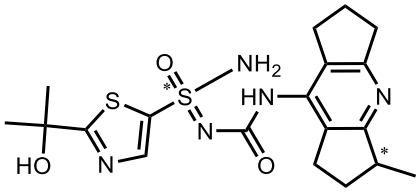
117		**155a**	
117a		**155b**	
117b		**156**	
118		**156a**	

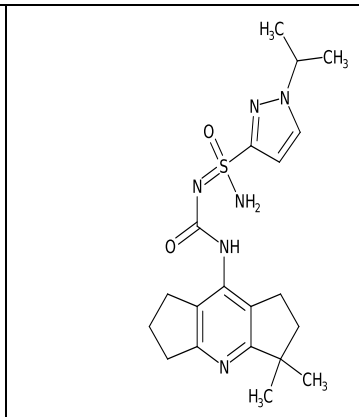
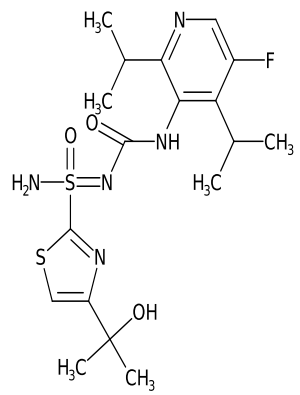
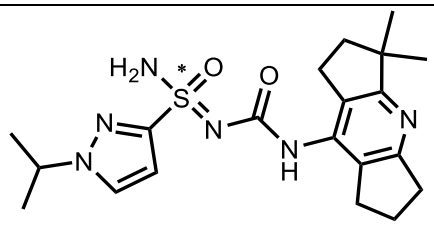
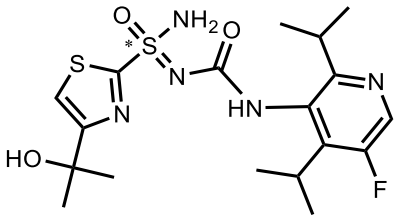
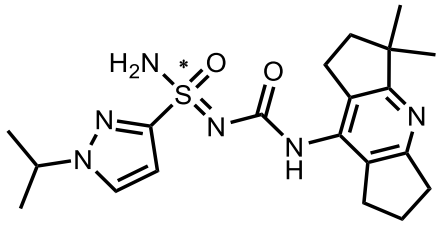
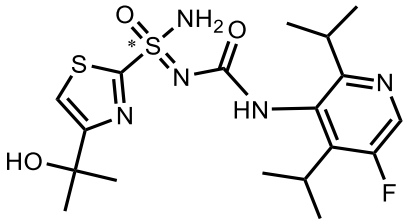
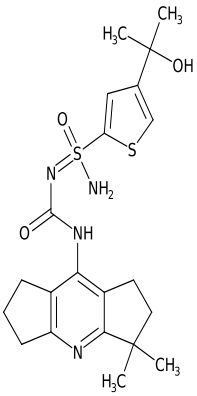
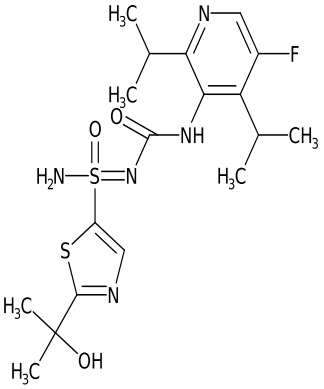
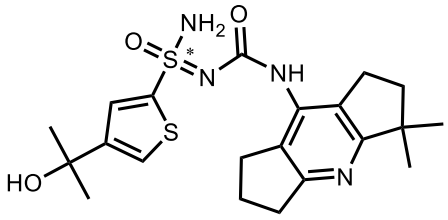
118a		**156b**	
118b		**157**	
119		**157a**	
119a		**157b**	

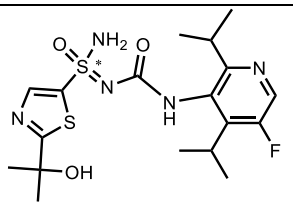
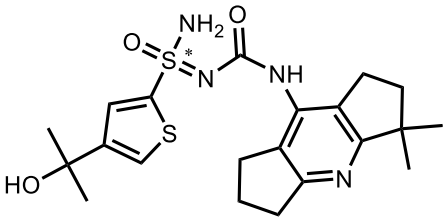
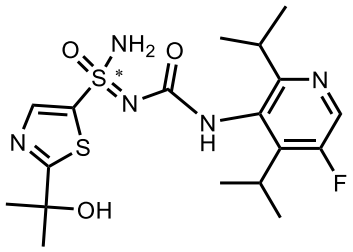
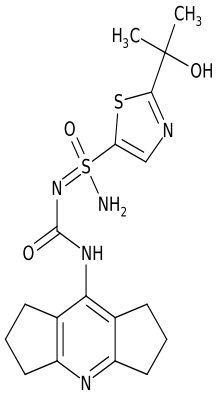
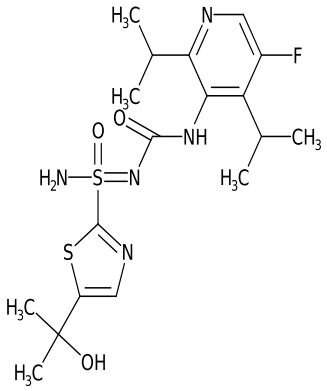
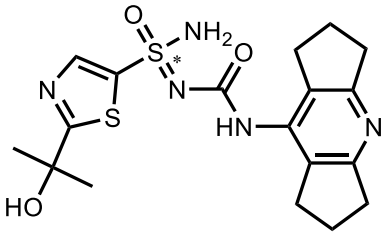
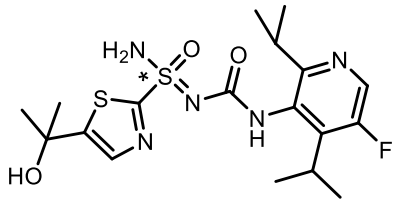
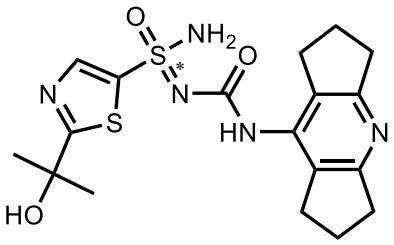
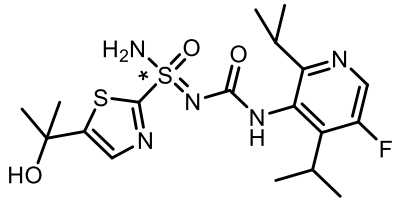
119b		**158**	
120		**158a**	
120a		**158b**	
120b		**159**	

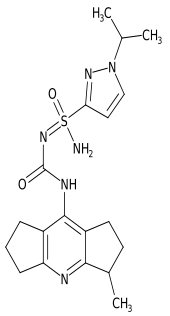
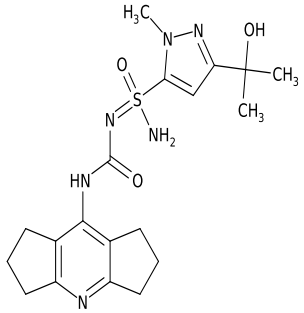
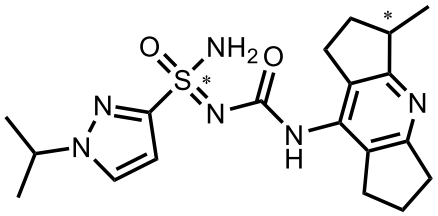
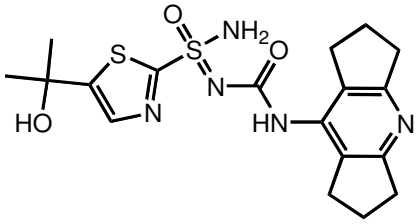
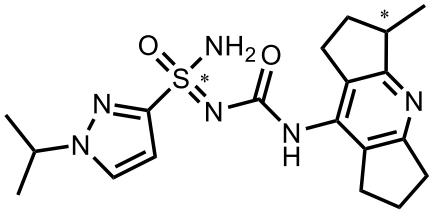
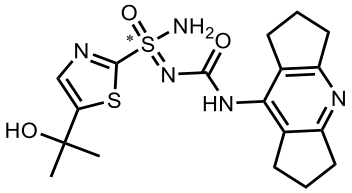
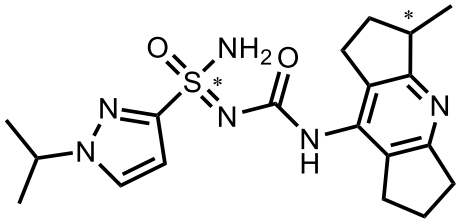
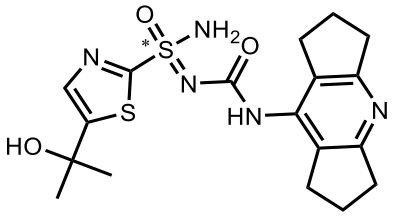
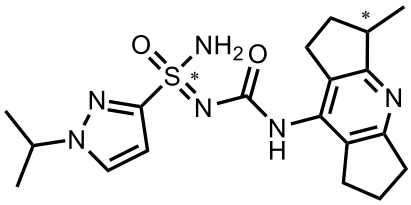
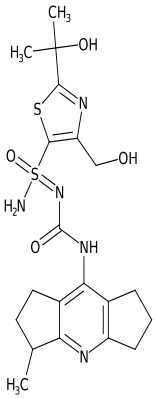
121		**159a**	
121a		**159b**	
121b		**160**	
122		**160a**	

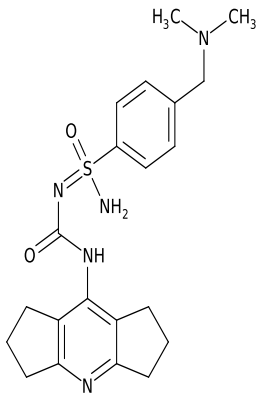
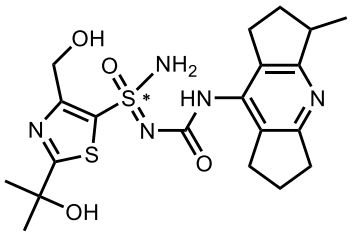
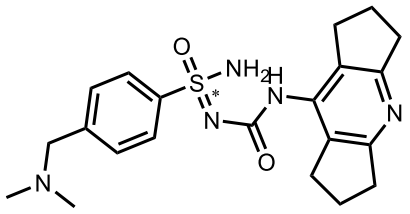
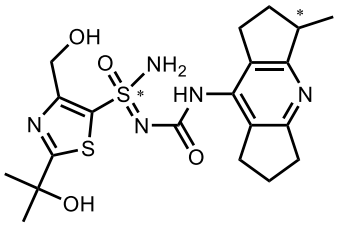
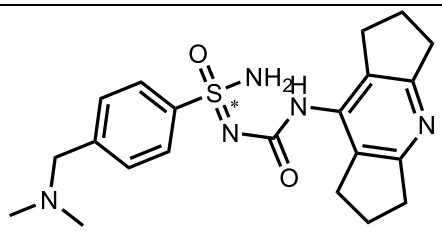
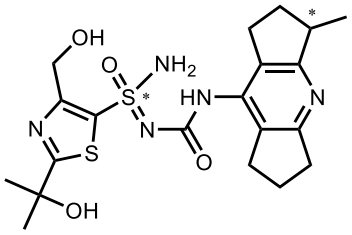
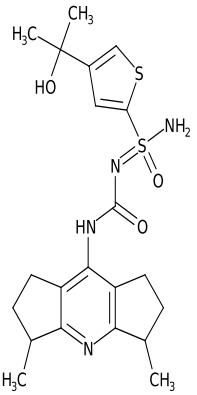
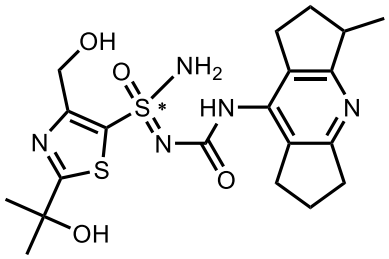
122a		**160b**	
122b		**161**	
123		**161a**	
124		**161b**	

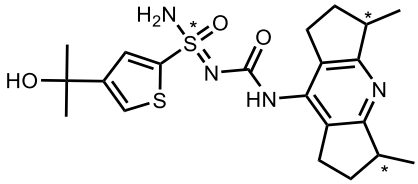
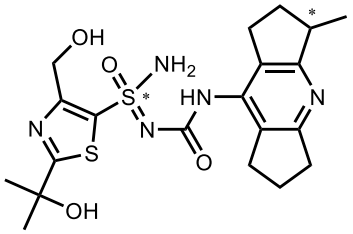
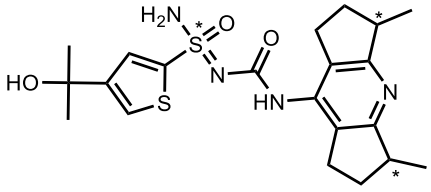
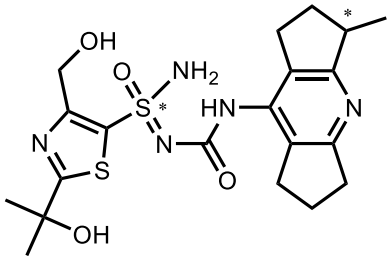
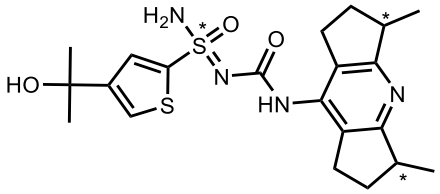
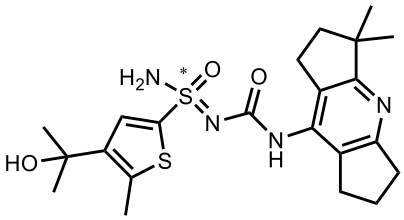
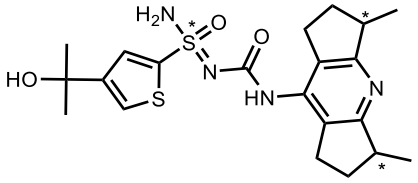
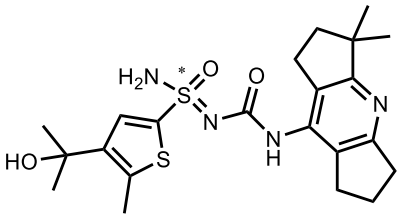
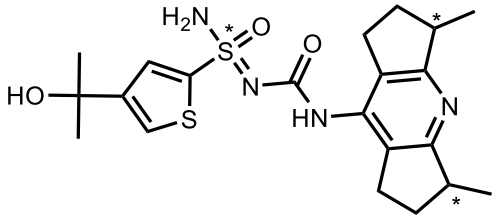
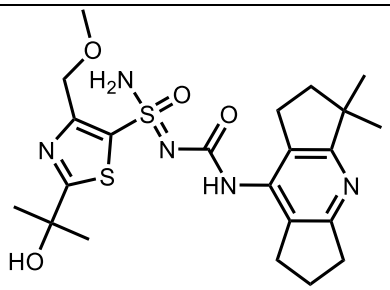
124a		**162**	
124b		**162aa**	
125		**162ab**	
125a		**162ba**	
125b		**162bb**	 (R,R)

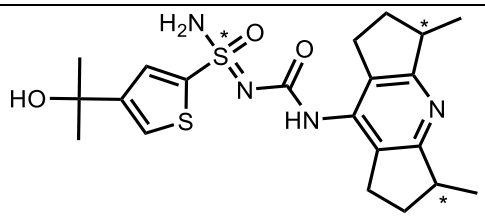
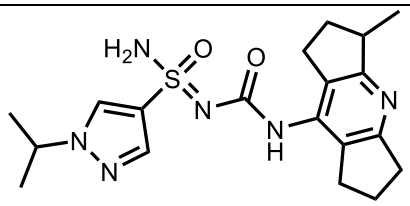
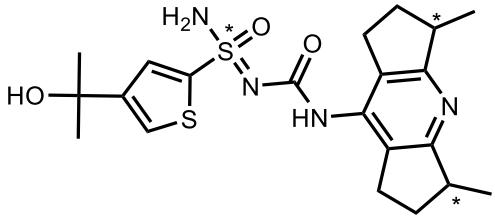
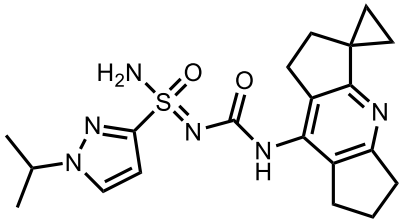
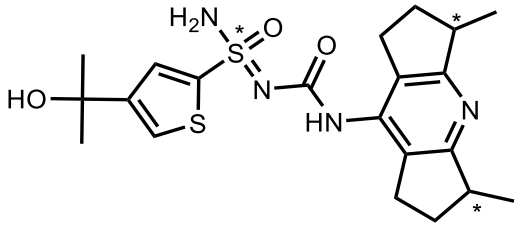
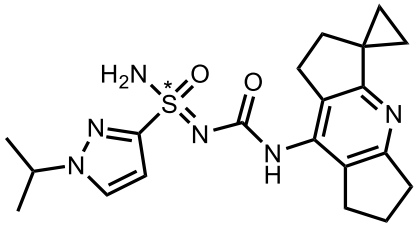
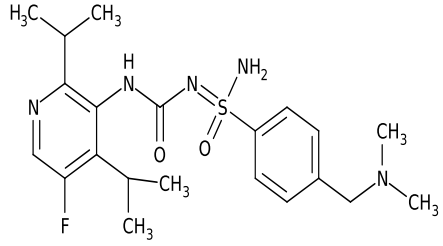
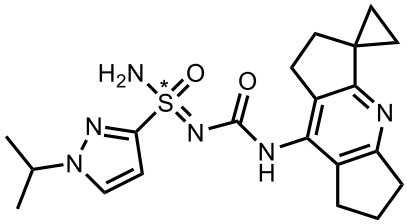
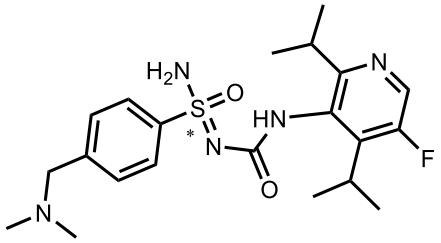
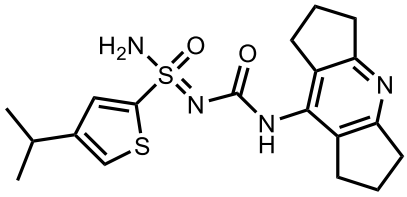
126		**163**	
126a		**163a**	
126b		**163b**	
127		**164**	
127a		**164a**	

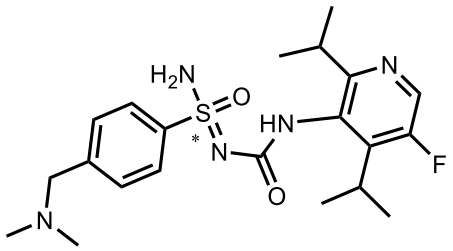
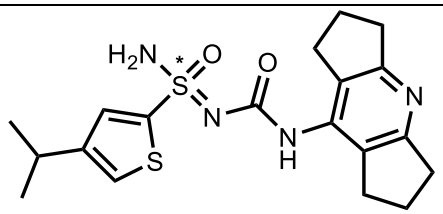
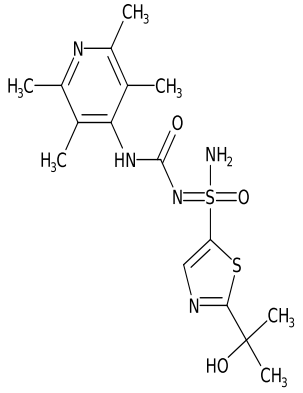
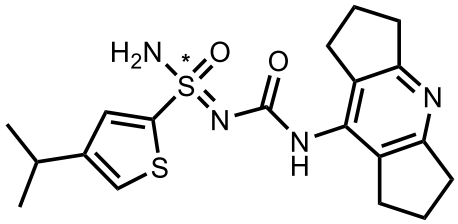
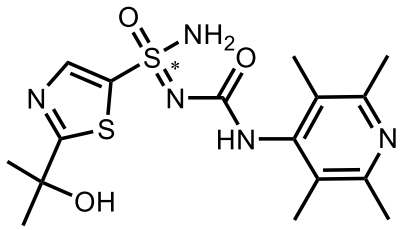
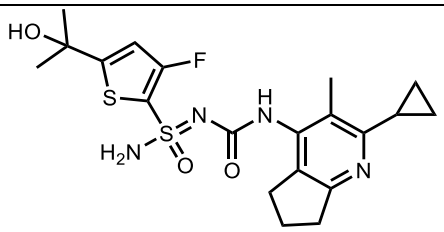
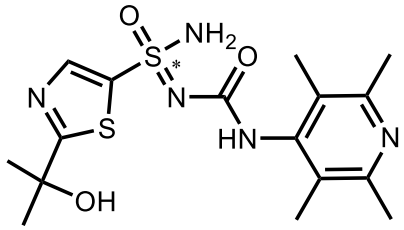
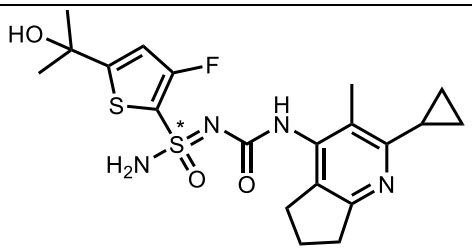
			
127b		**164b**	
128		**165**	
128a		**165a**	
128b		**165b**	

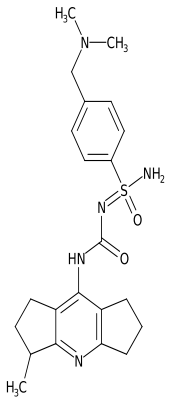
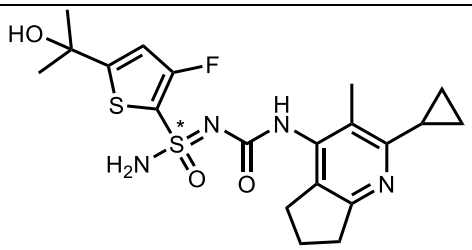
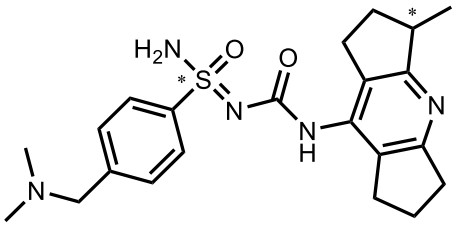
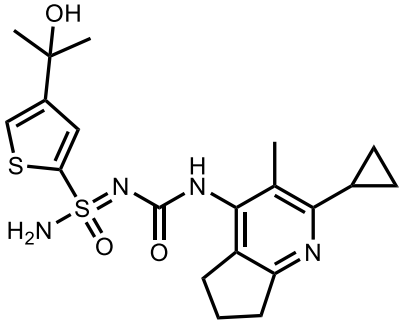
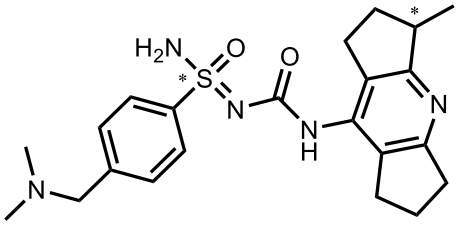
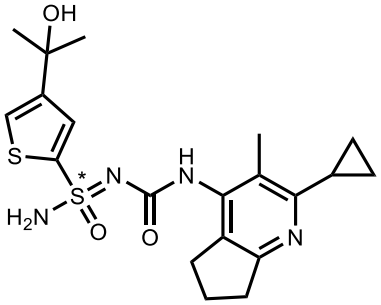
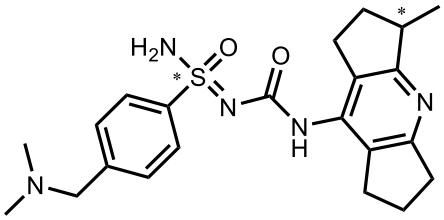
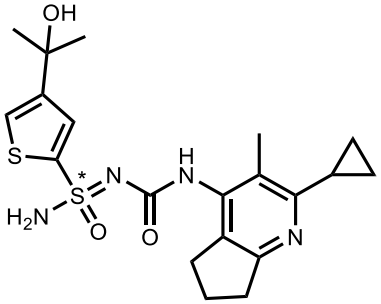
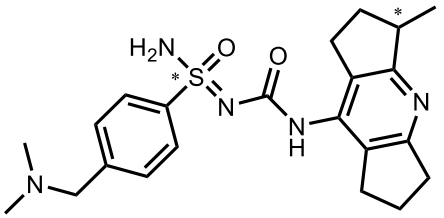
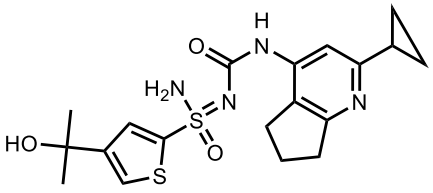
129		**166**	
129aa		**167**	
129ab		**167a**	
129ba		**167b**	
129bb		**168**	

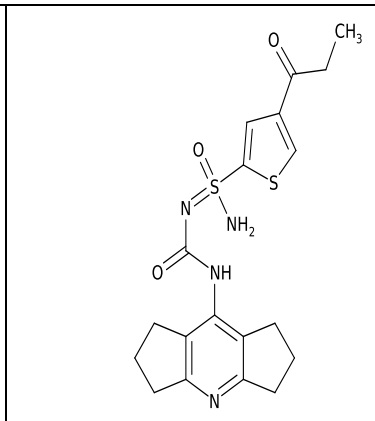
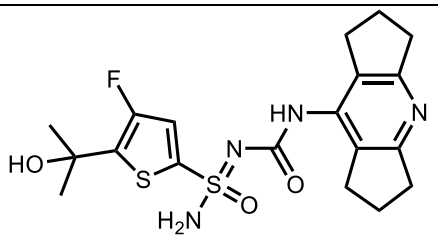
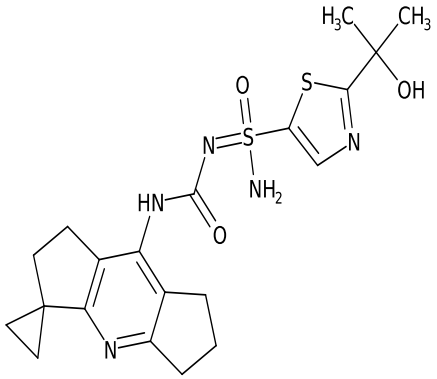
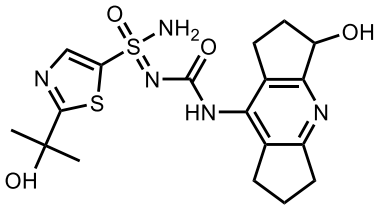
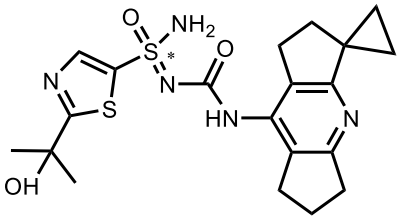
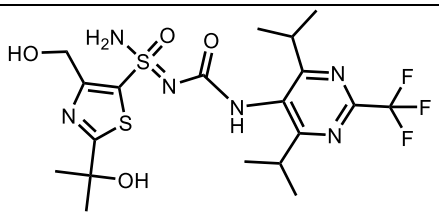
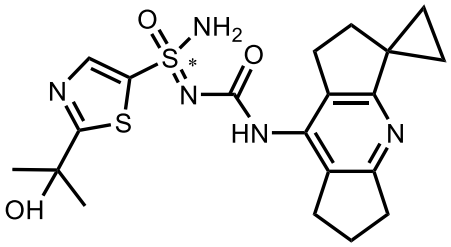
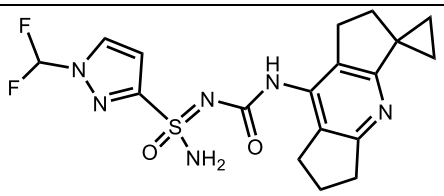
130		**168a**	
130a		**168aa**	
130b		**168ab**	
131		**168b**	

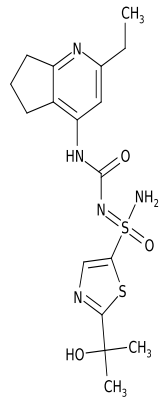
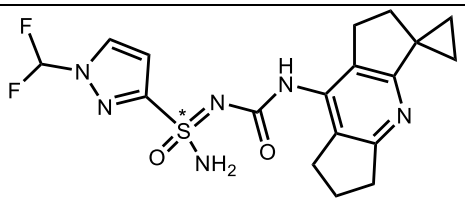
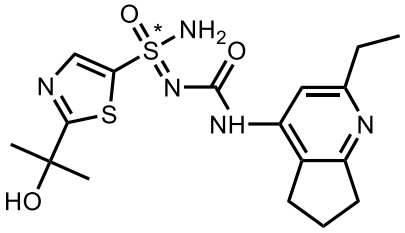
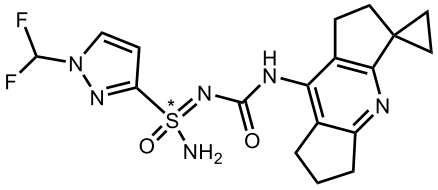
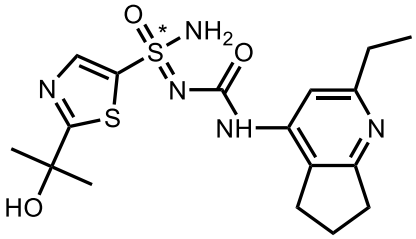
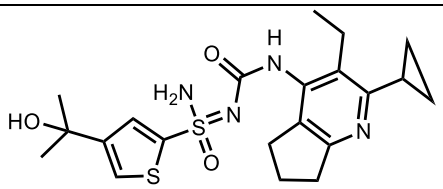
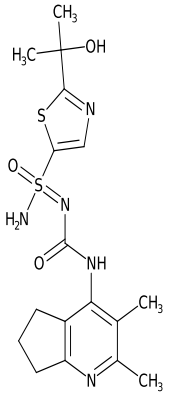
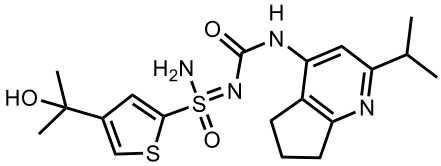
131a		**168ba**	
131aab		**168bb**	
131b		**169a**	
131c		**169b**	
131d		**170**	

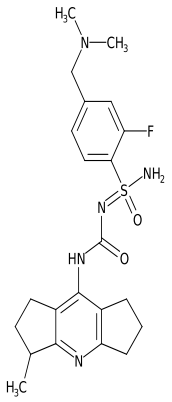
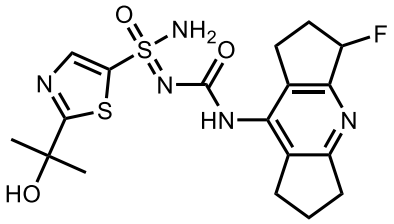
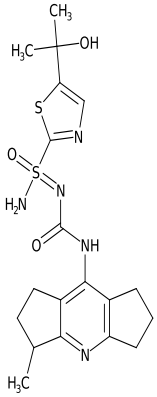
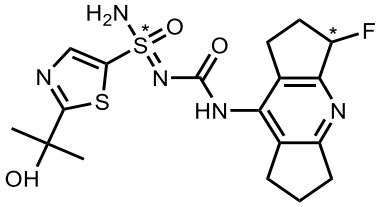
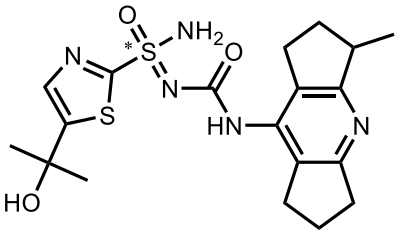
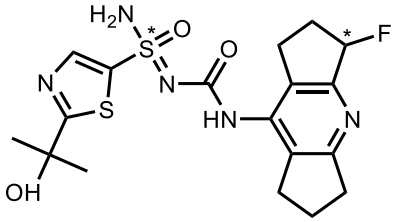
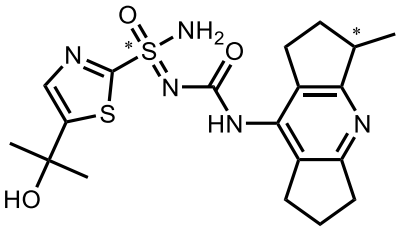
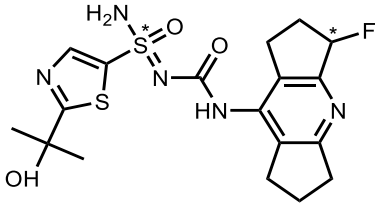
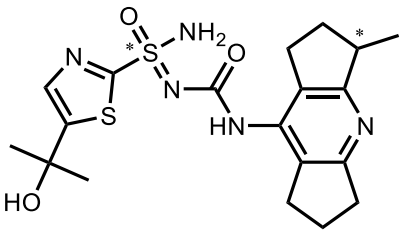
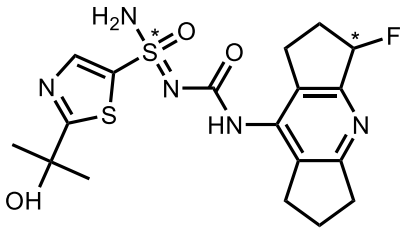
131e		**171**	
131f		**172**	
131g		**172a**	
132		**172b**	
132a		**173**	

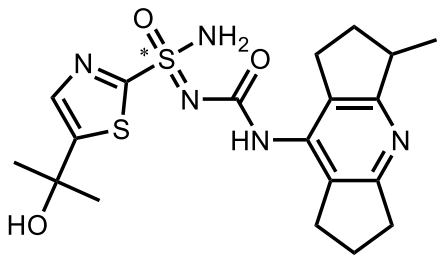
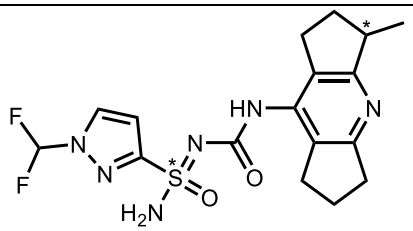
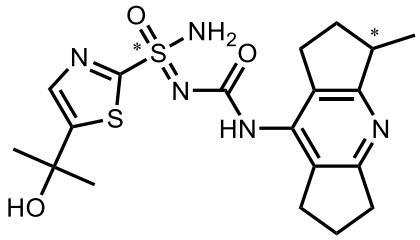
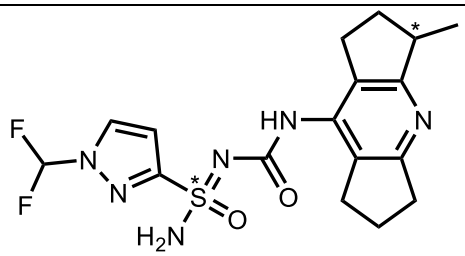
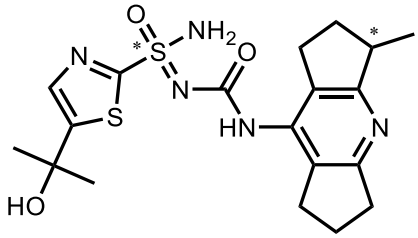
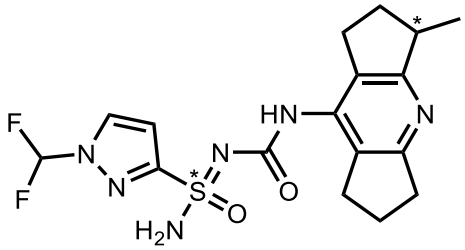
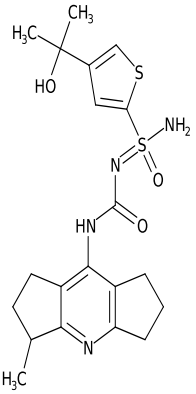
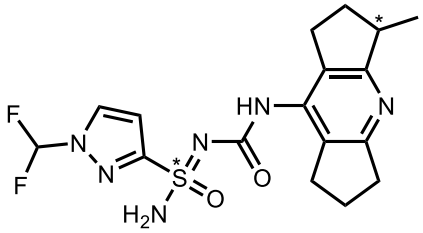
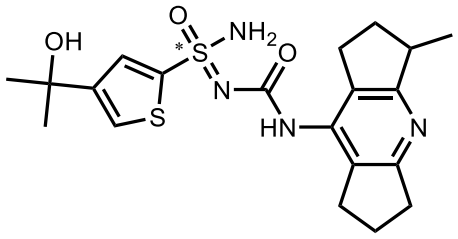
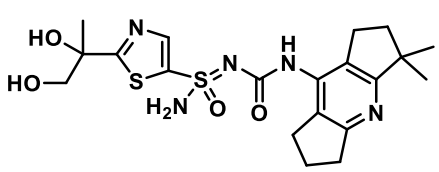
132b		**173a**	
133		**173b**	
133a		**174**	
133b		**174a**	

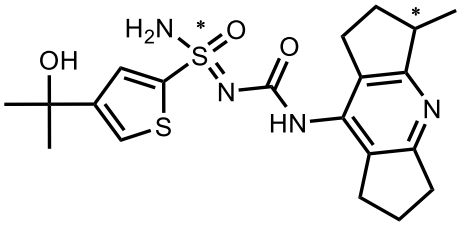
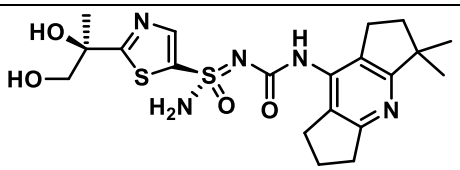
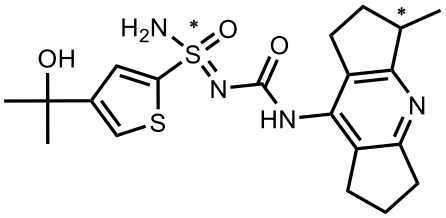
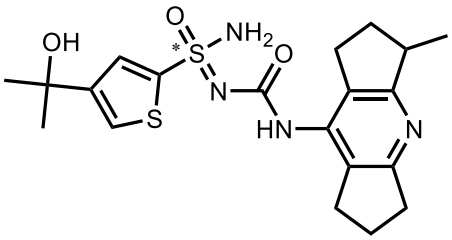
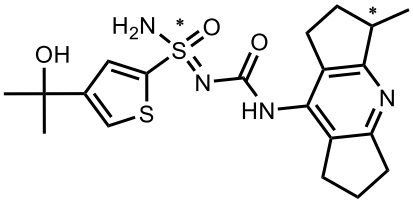
134		**174b**	
134aa		**175**	
134ab		**175a**	
134ba		**175b**	
134bb		**176**	

135		**177**	
136		**178**	
136a		**179**	
136b		**180**	

137		**180a**	
137a		**180b**	
137b		**181**	
138		**182**	

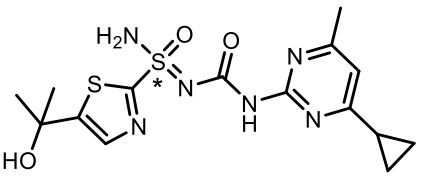
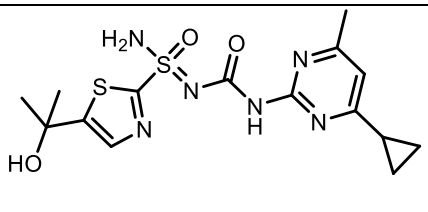
139		**183**	
140		**183a**	
140a		**183b**	
140aa		**183c**	
140ab		**183d**	

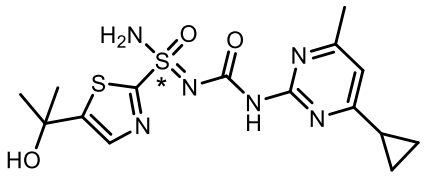
140b		**184a**	
140ba		**184b**	
140bb		**184c**	
141		**184d**	
141a		**201**	

141aa		**201a**	
141ab			
141b			
141ba			

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, se proporciona en este documento un compuesto que se selecciona de los siguientes:

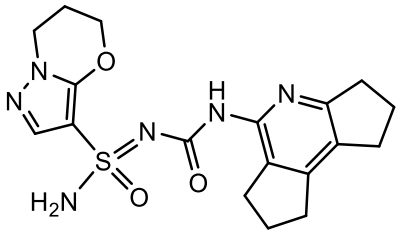
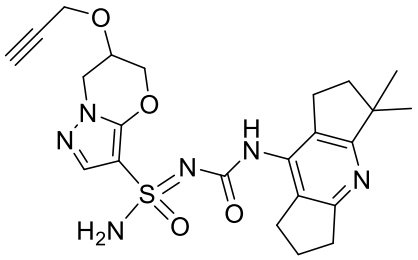
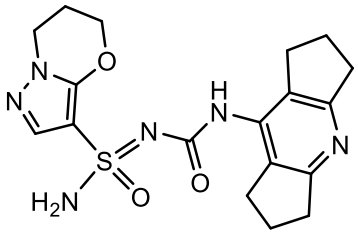
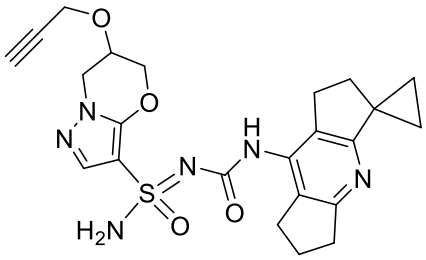
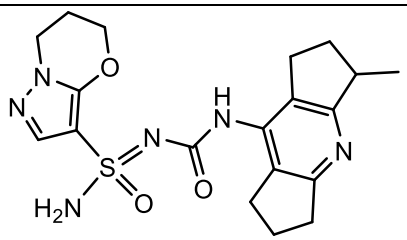
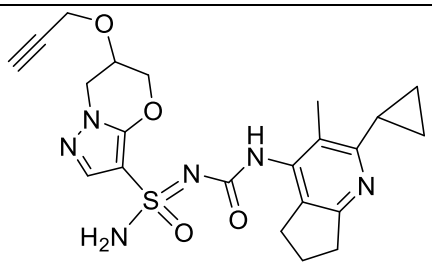
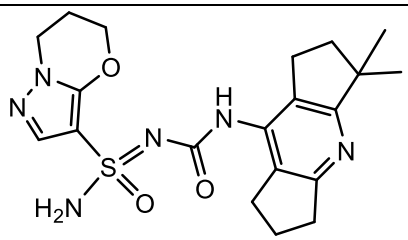
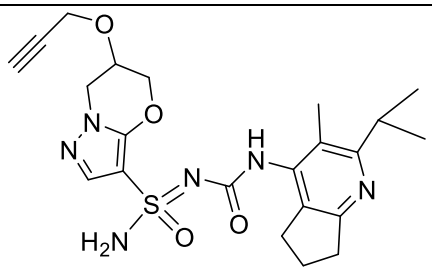
185b		**185**	

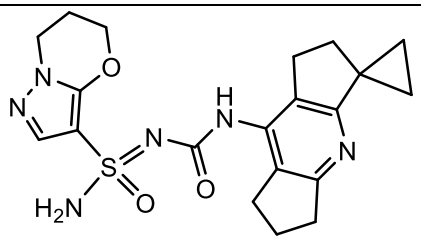
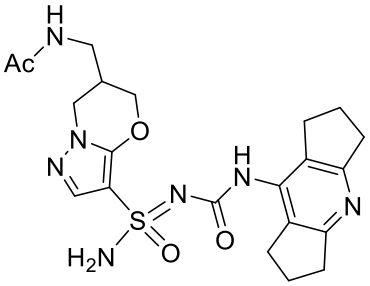
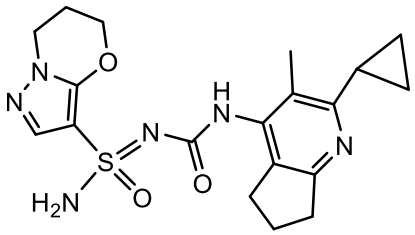
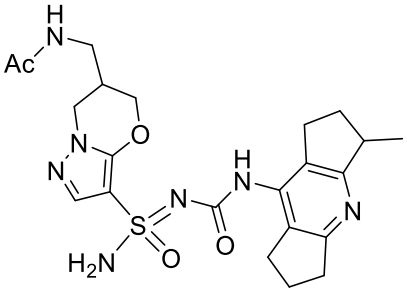
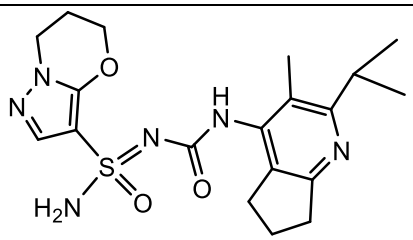
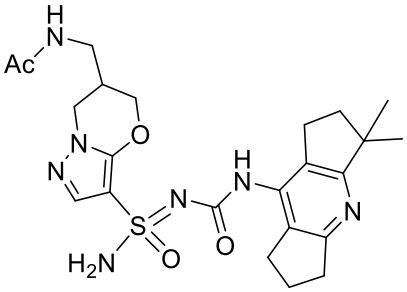
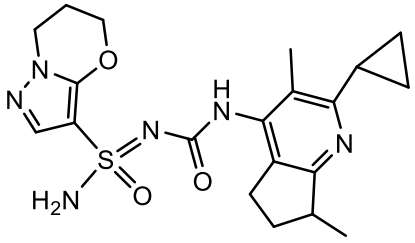
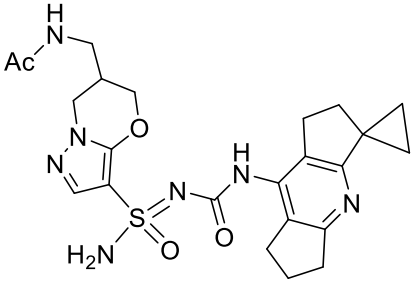
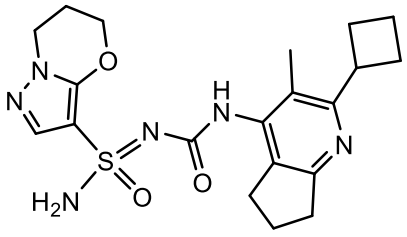
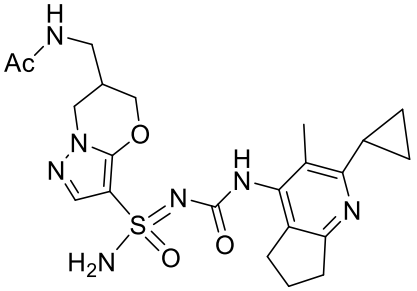
185a			

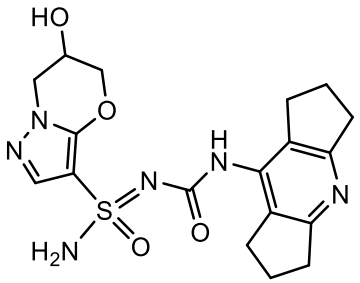
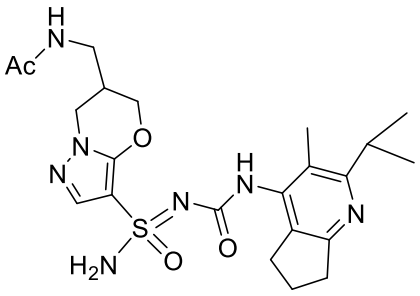
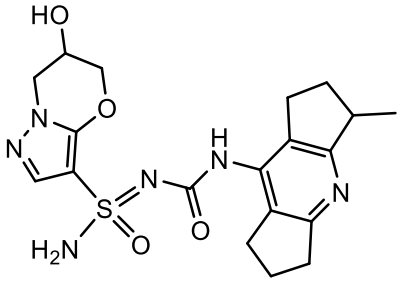
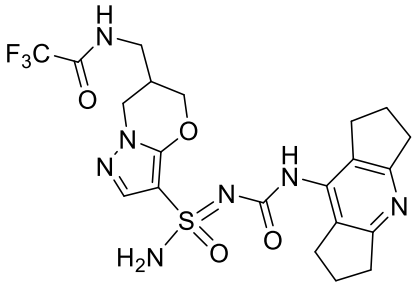
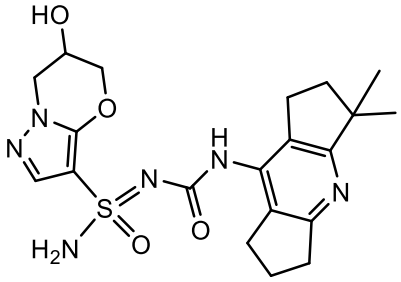
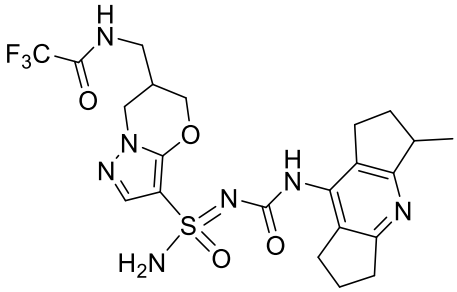
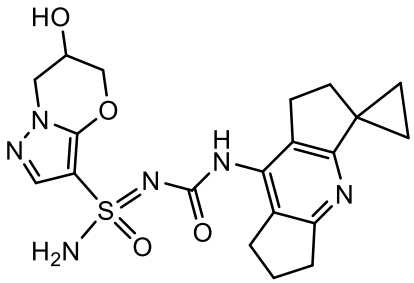
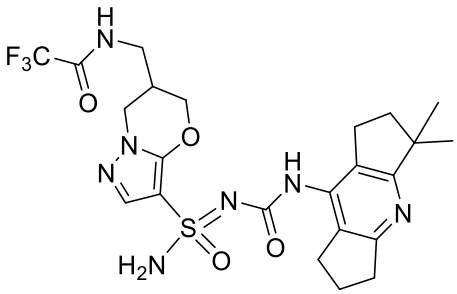
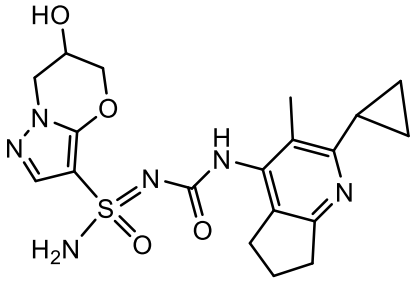
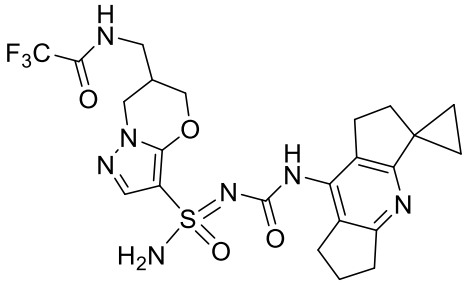
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

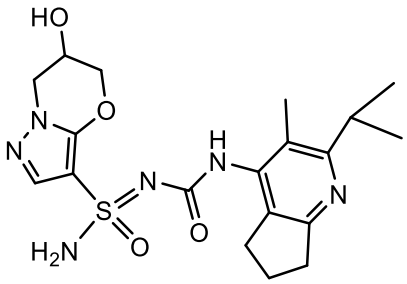
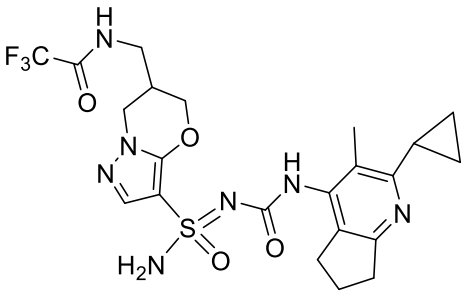
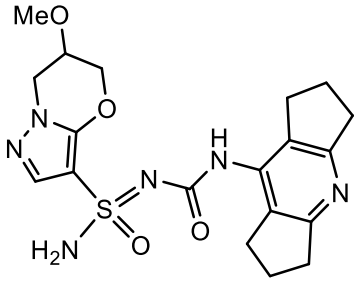
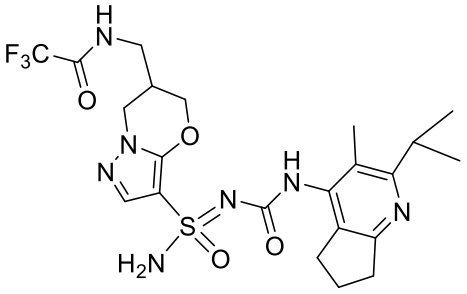
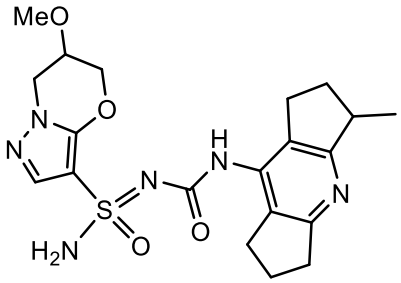
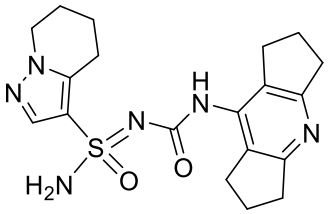
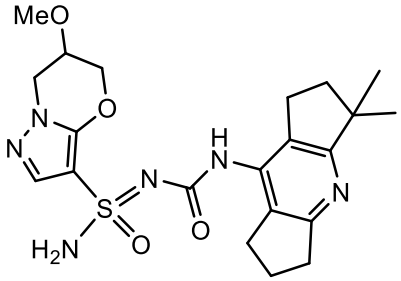
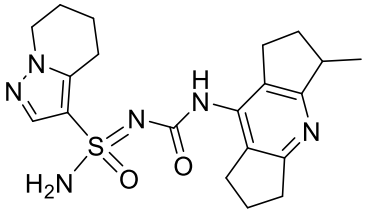
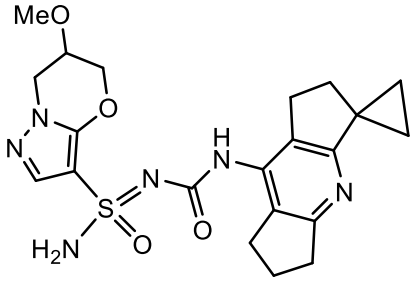
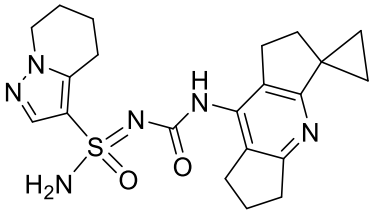
En algunas formas de realización, se proporciona en este documento un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la Tabla 1B:

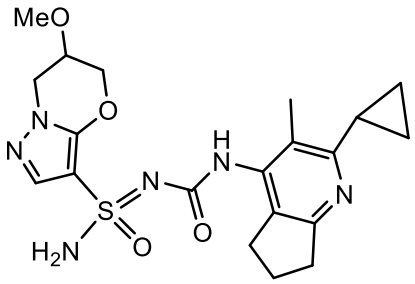
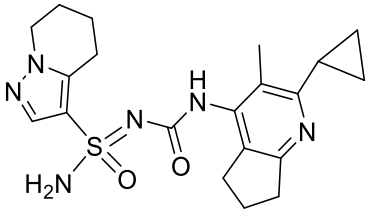
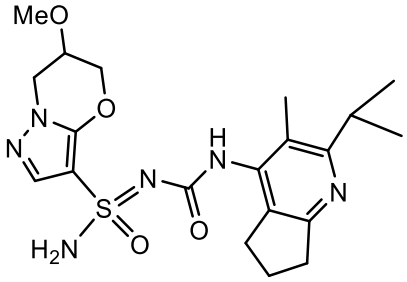
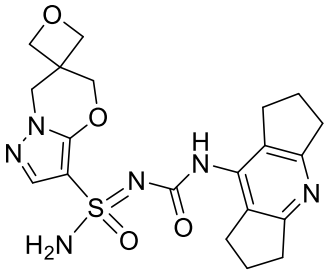
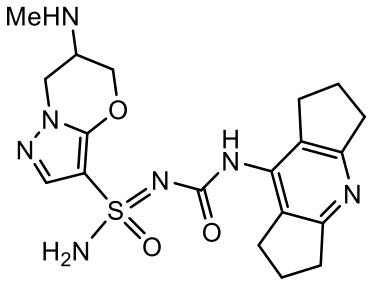
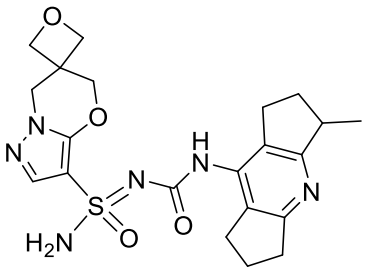
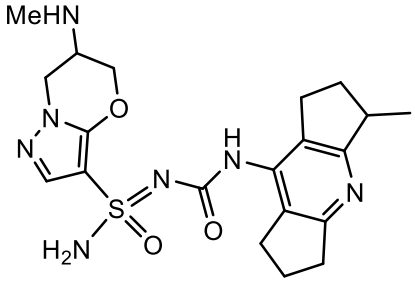
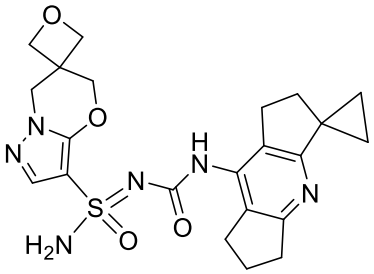
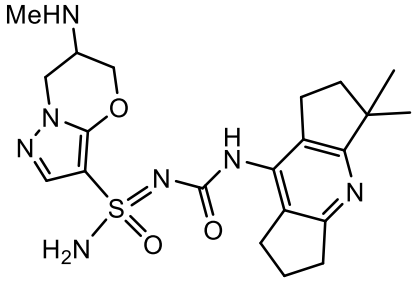
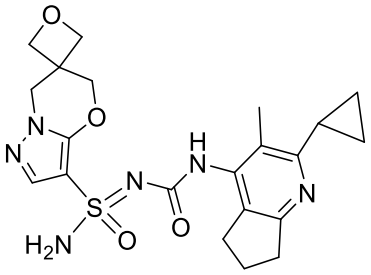
Tabla 1B.

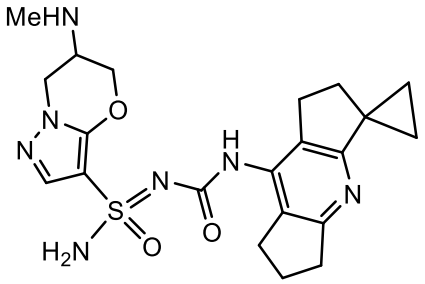
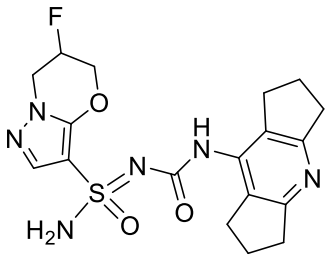
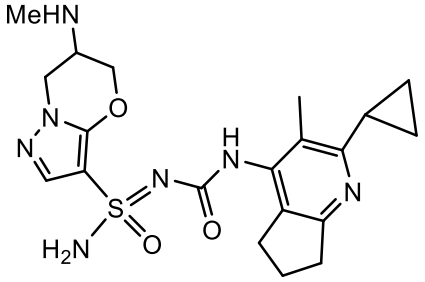
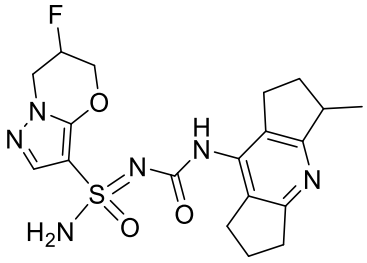
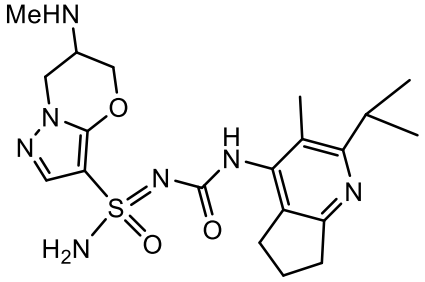
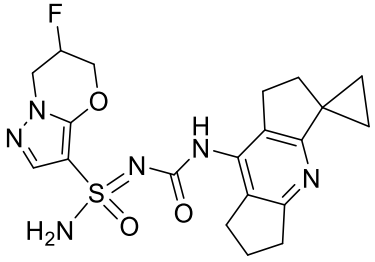
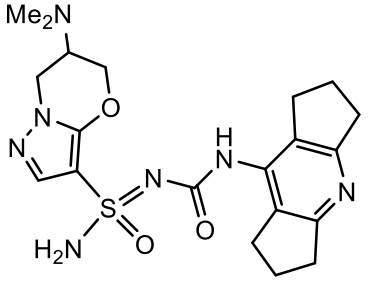
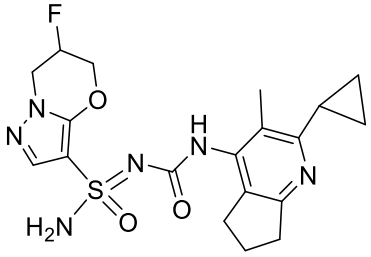
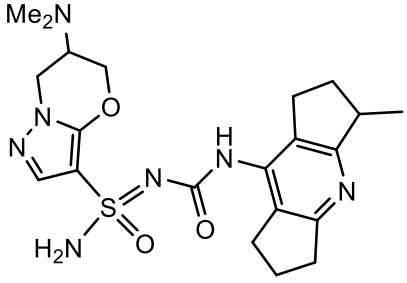
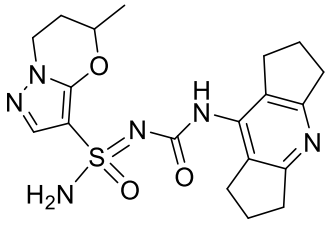
301		**421**	
302		**422**	
303		**423**	
304		**424**	

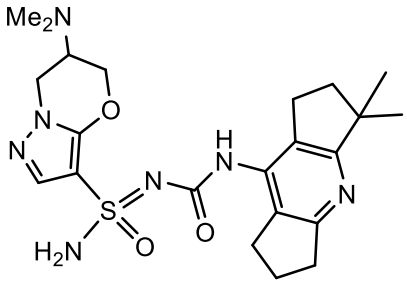
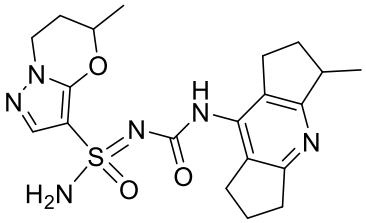
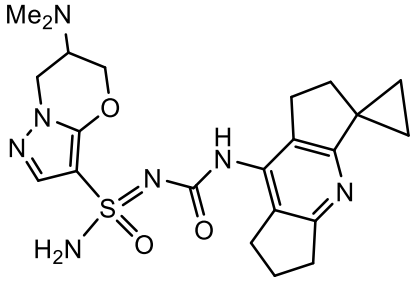
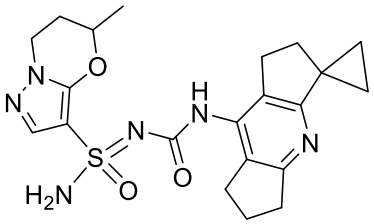
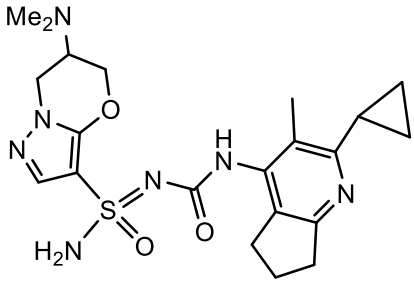
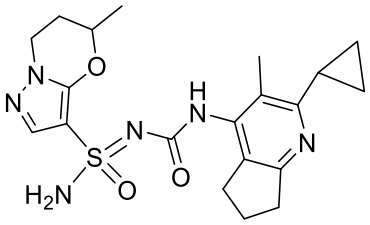
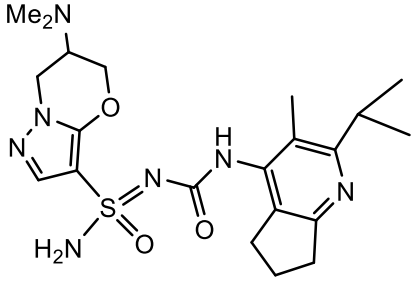
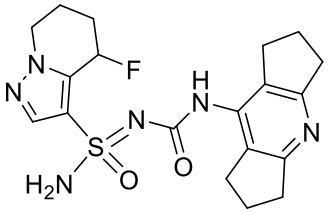
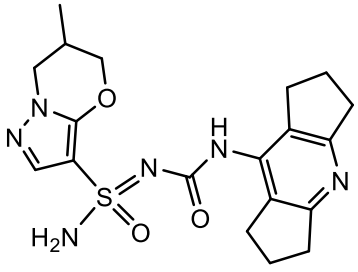
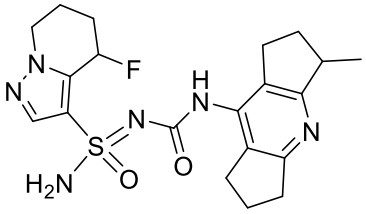
305		**425**	
306		**426**	
307		**427**	
308		**428**	
309		**429**	

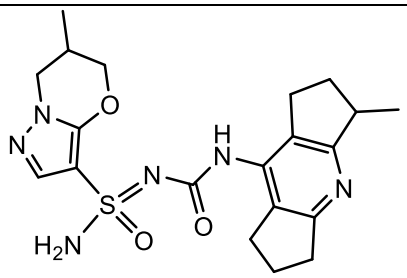
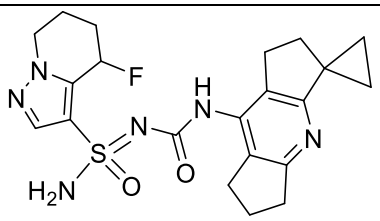
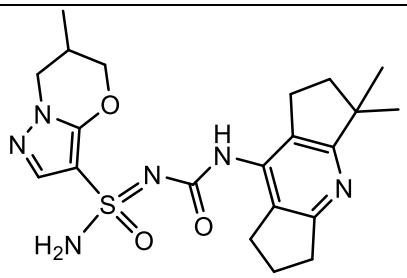
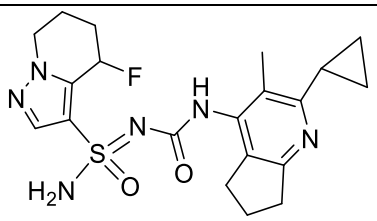
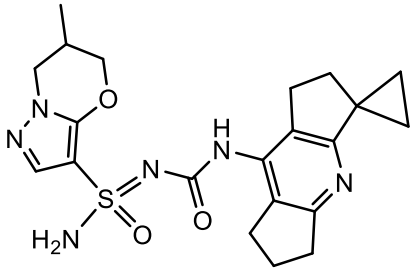
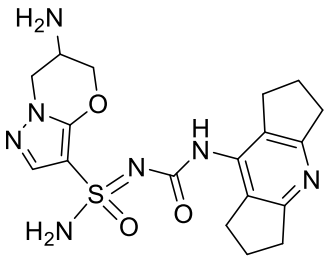
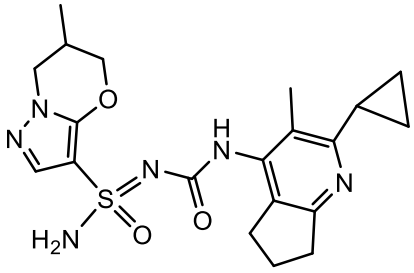
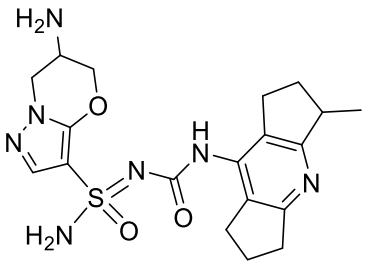
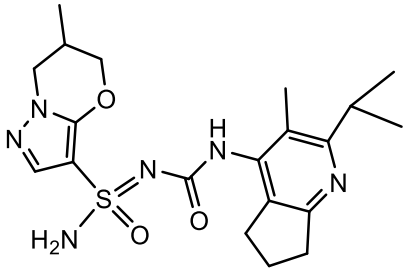
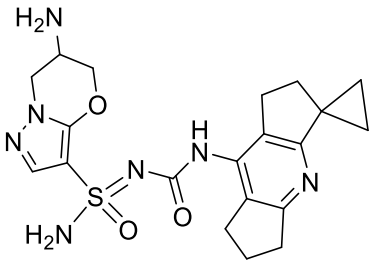
311		**430**	
312		**431**	
313		**432**	
314		**433**	
315		**434**	

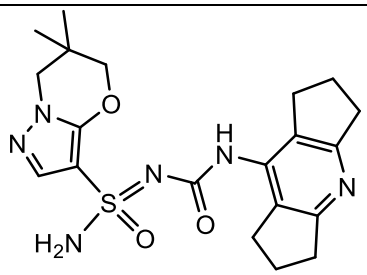
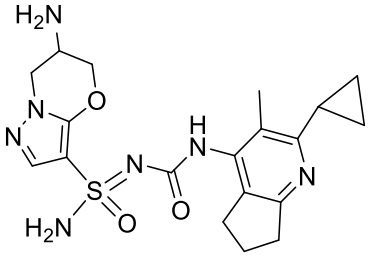
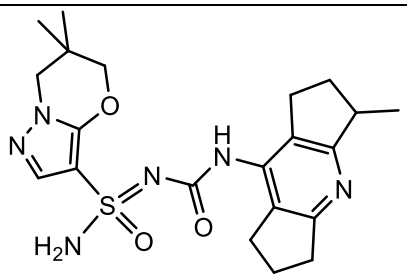
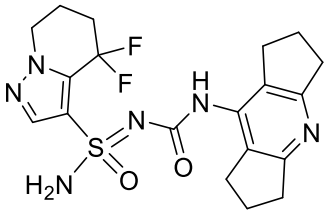
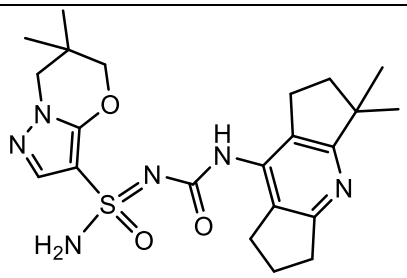
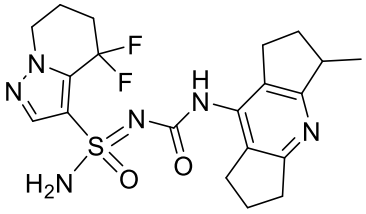
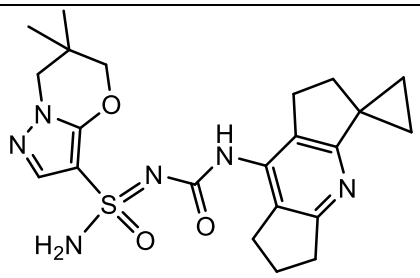
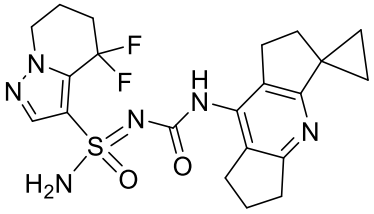
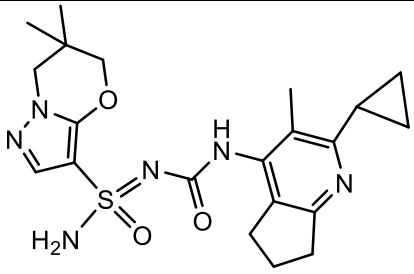
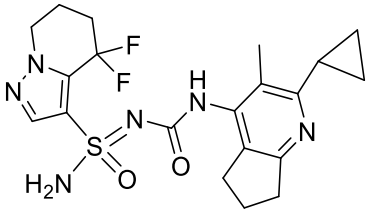
316		**435**	
317		**436**	
318		**437**	
319		**438**	
320		**439**	

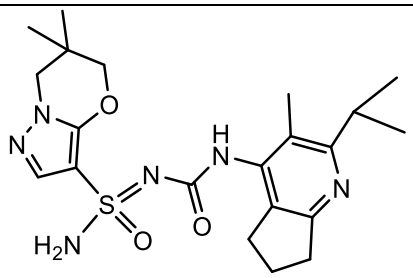
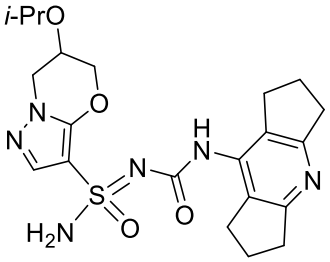
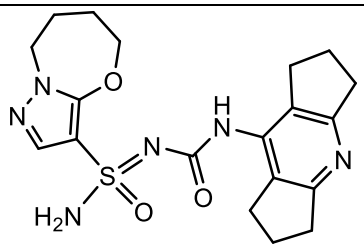
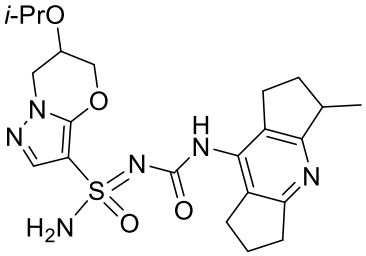
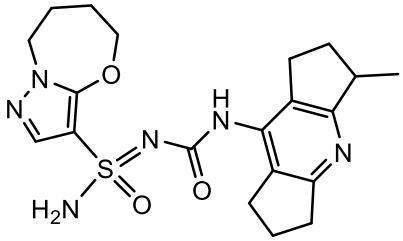
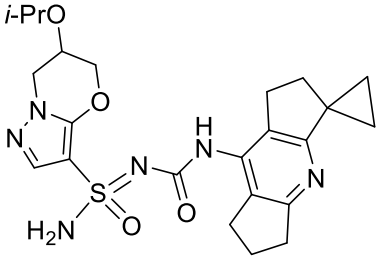
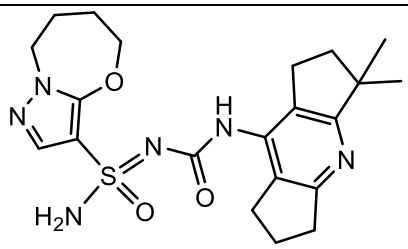
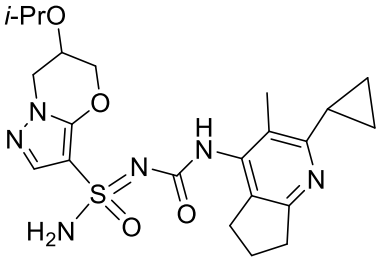
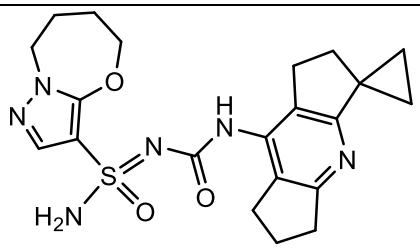
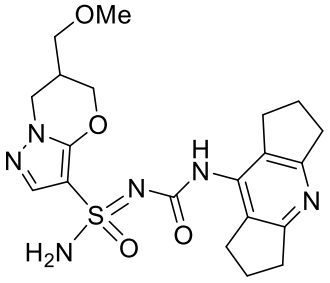
321		**440**	
322		**441**	
323		**442**	
324		**443**	
325		**444**	

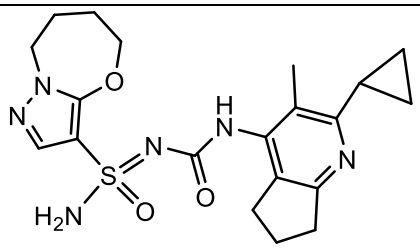
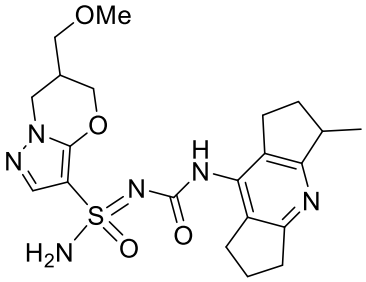
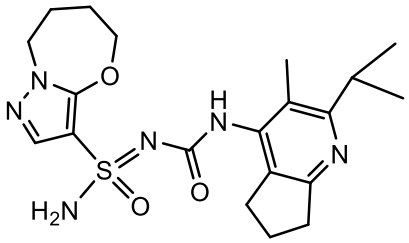
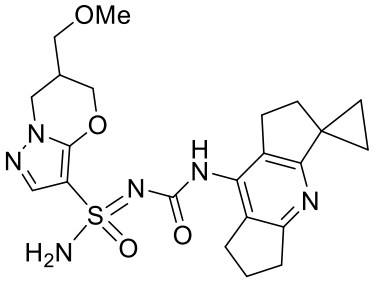
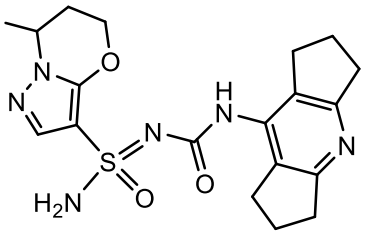
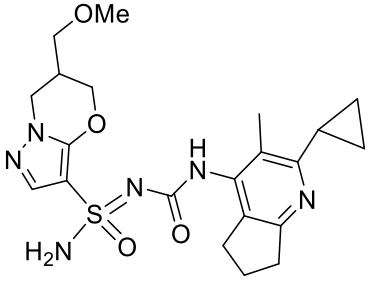
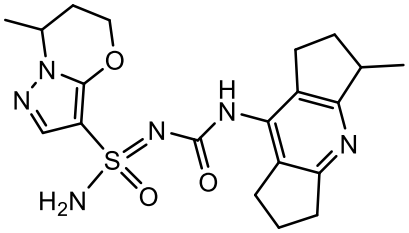
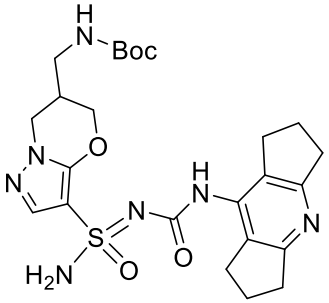
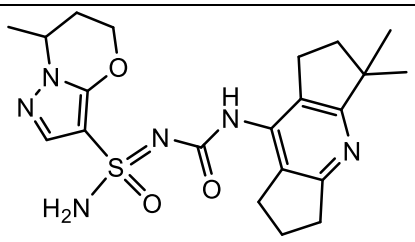
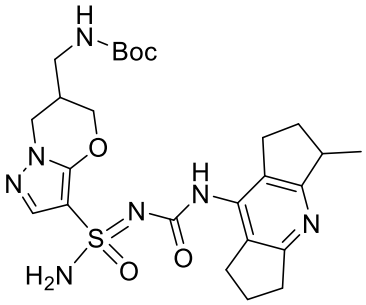
326		**445**	
327		**446**	
328		**447**	
329		**448**	
330		**449**	

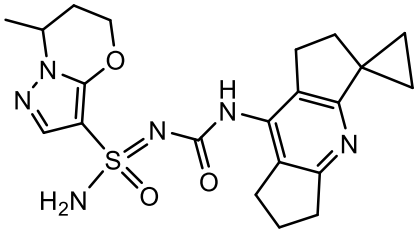
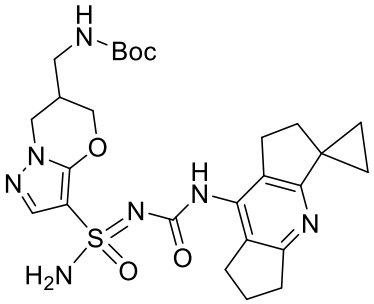
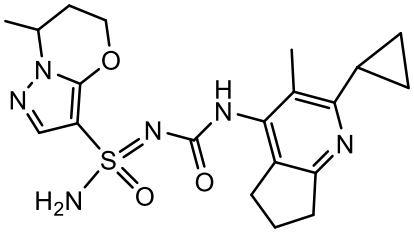
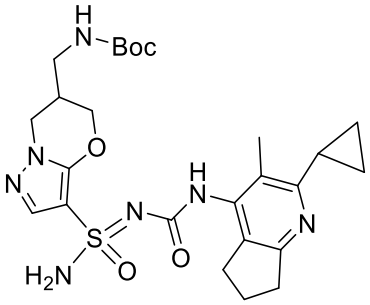
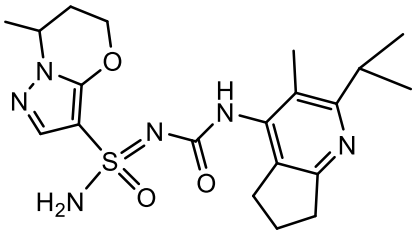
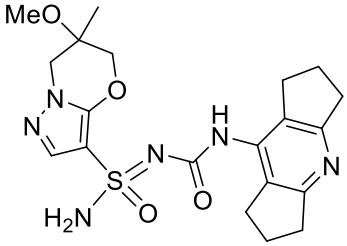
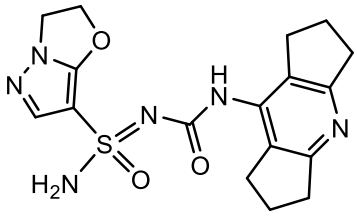
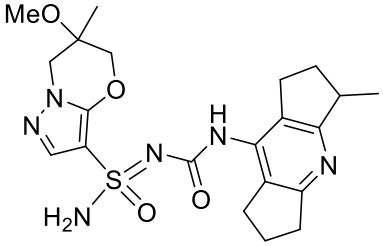
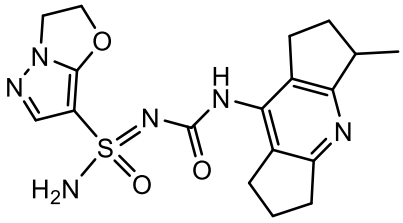
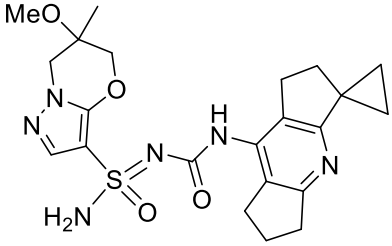
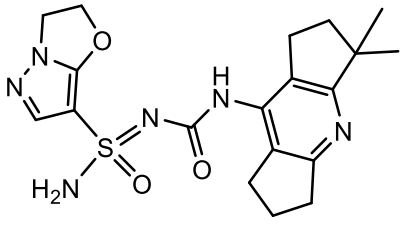
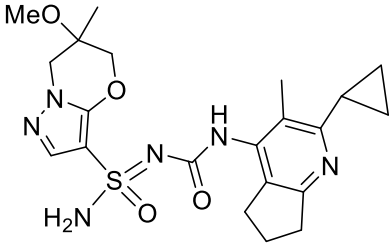
331		**450**	
332		**451**	
333		**452**	
334		**453**	
335		**454**	

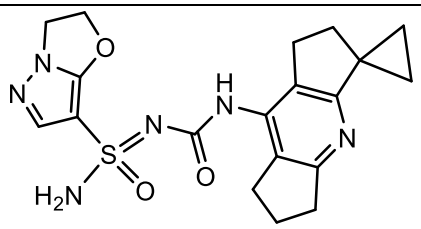
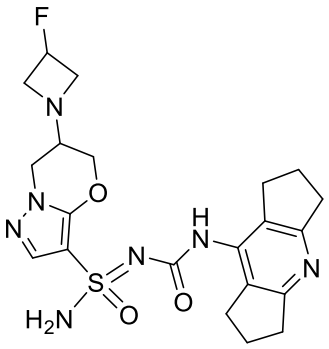
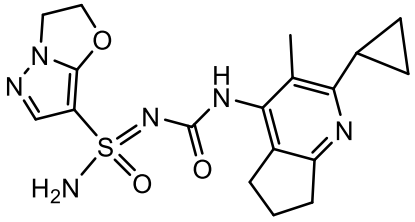
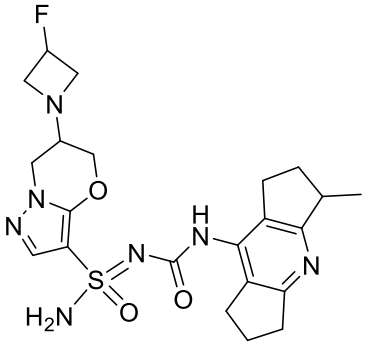
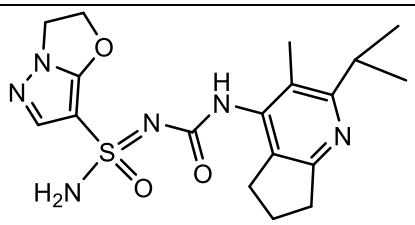
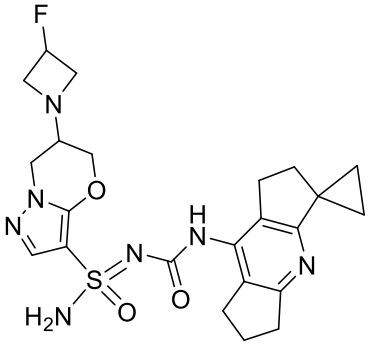
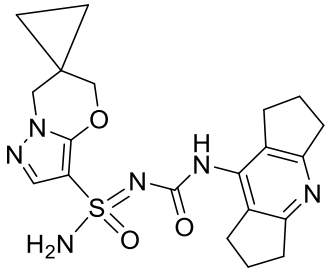
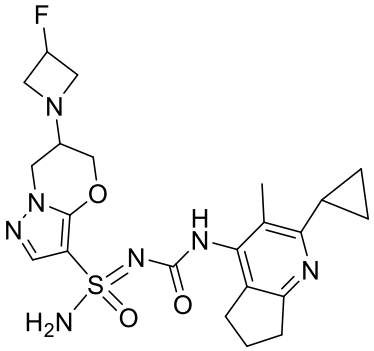
336		**455**	
337		**456**	
338		**457**	
339		**458**	
340		**459**	

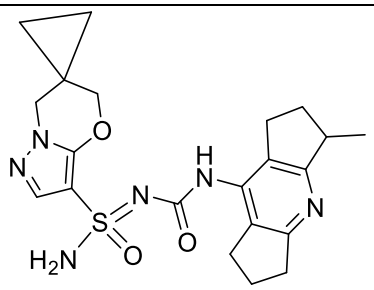
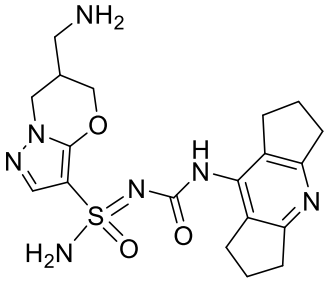
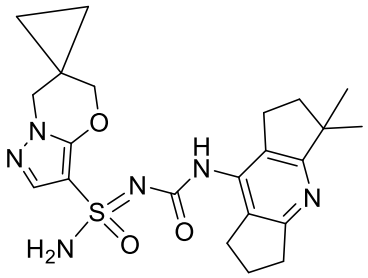
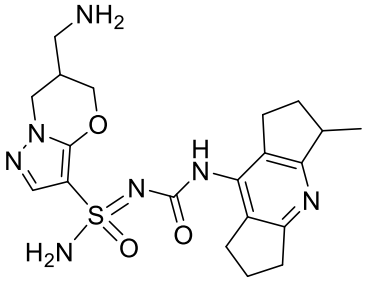
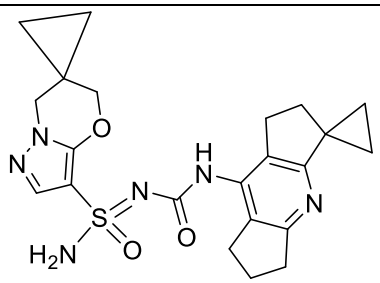
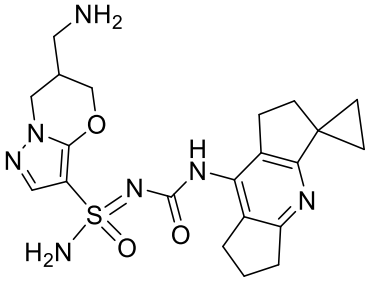
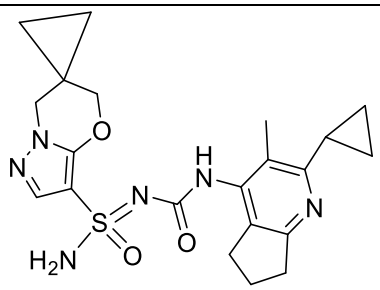
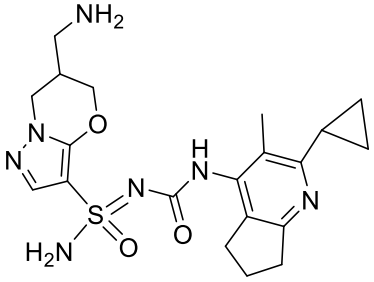
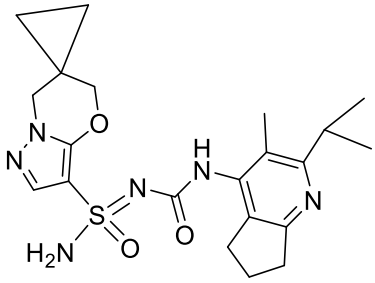
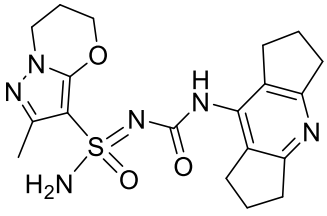
341		**460**	
342		**461**	
343		**462**	
344		**463**	
345		**464**	

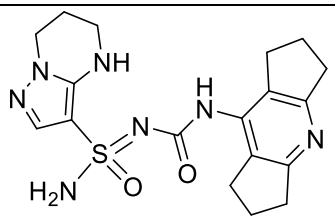
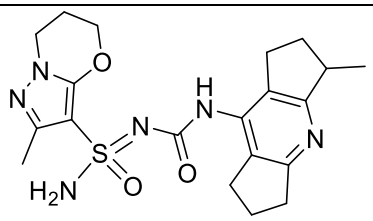
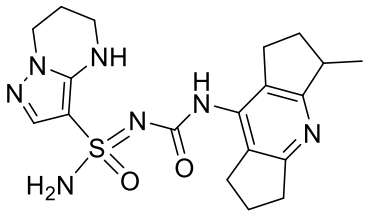
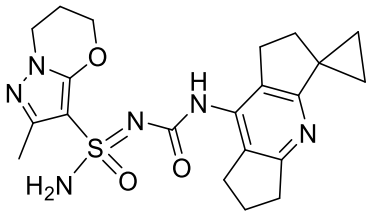
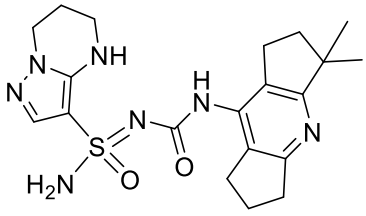
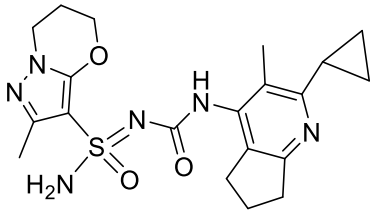
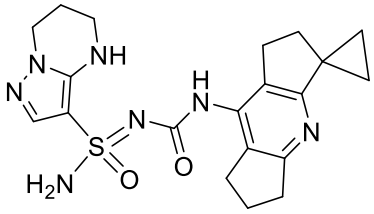
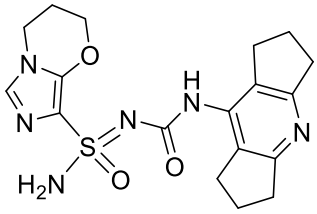
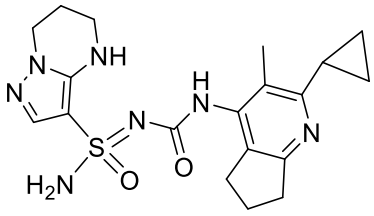
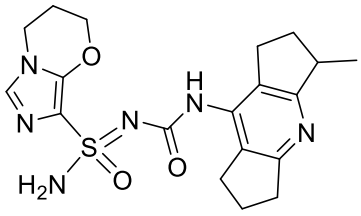
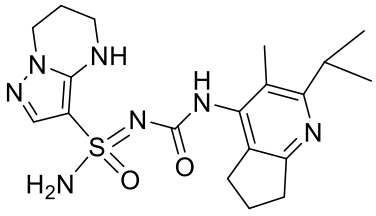
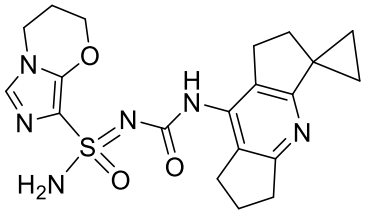
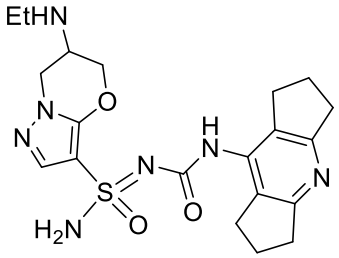
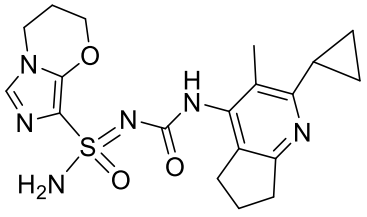
346		**465**	
347		**466**	
348		**467**	
349		**468**	
350		**469**	

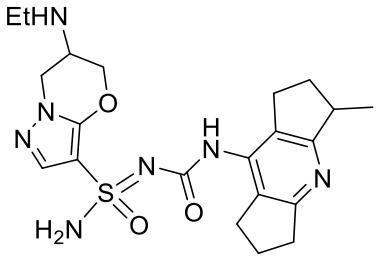
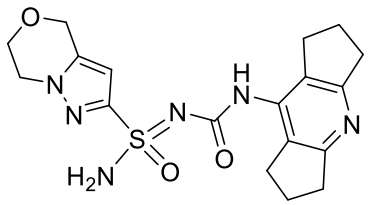
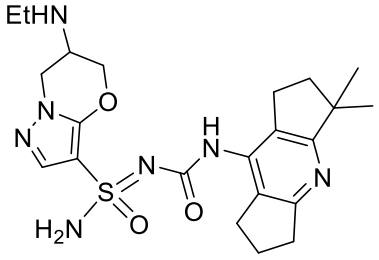
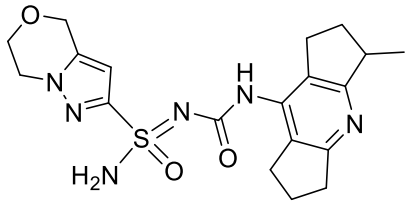
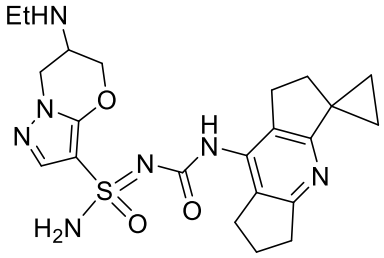
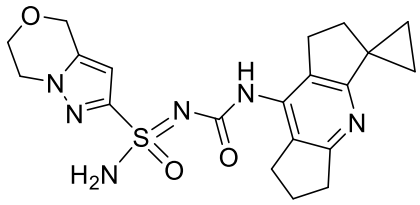
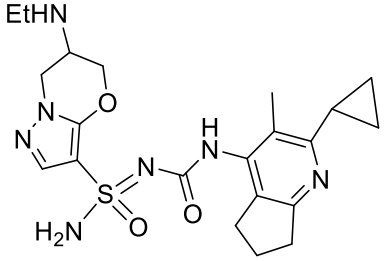
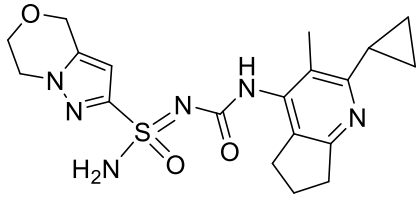
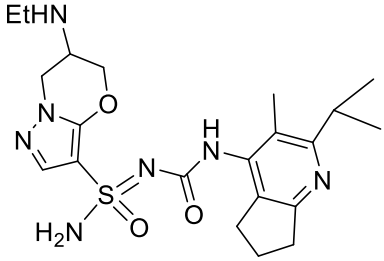
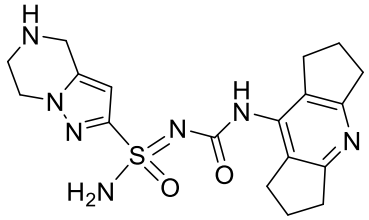
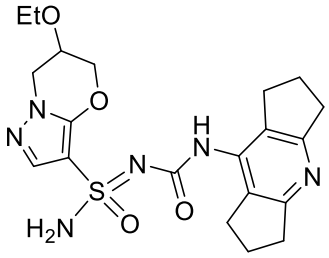
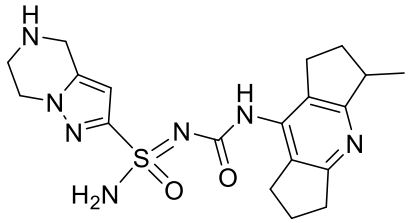
351		**470**	
352		**471**	
353		**472**	
354		**473**	
355		**474**	

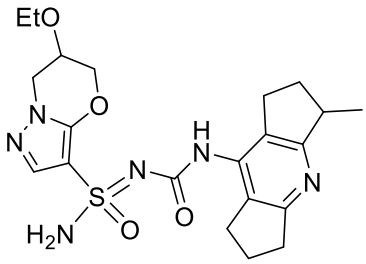
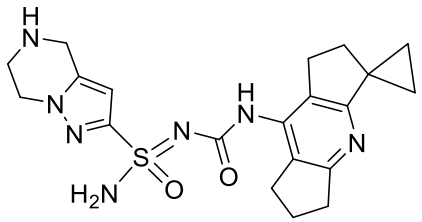
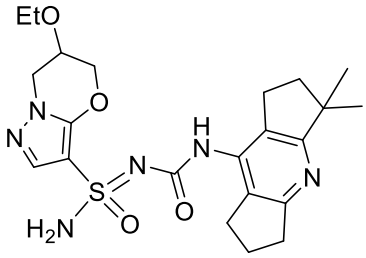
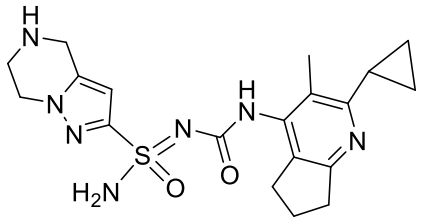
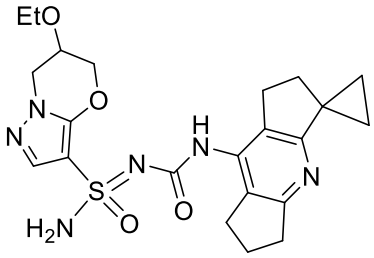
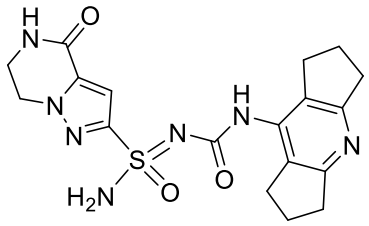
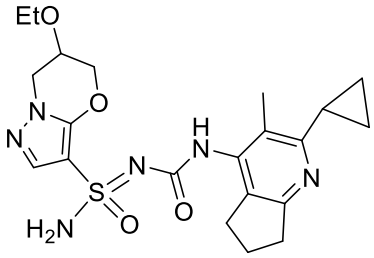
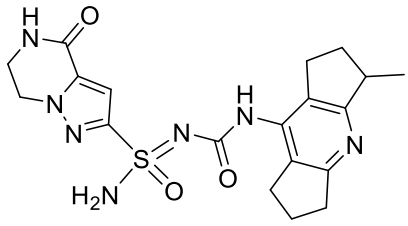
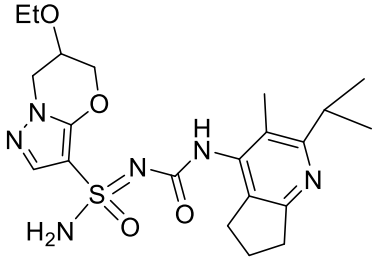
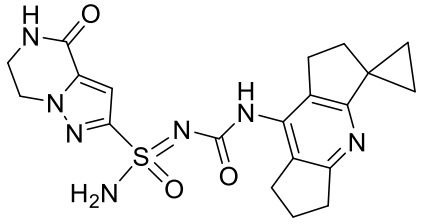
356		**475**	
357		**476**	
358		**477**	
359		**478**	
360		**479**	
361		**480**	

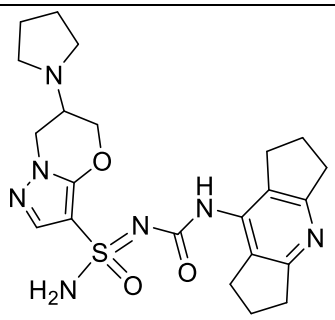
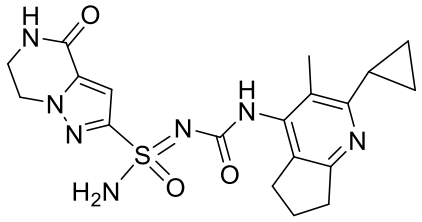
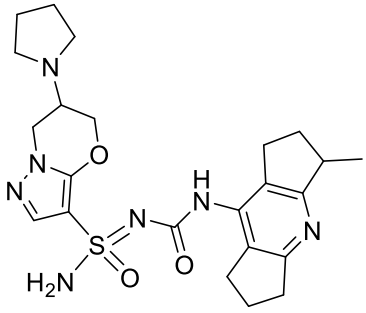
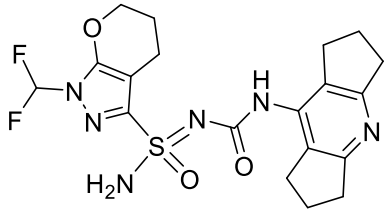
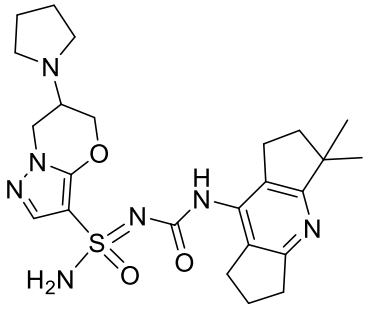
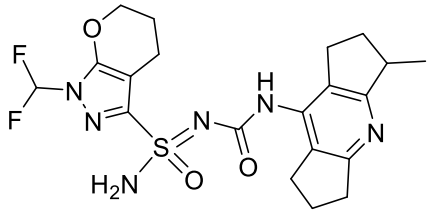
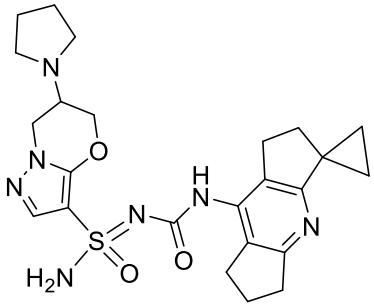
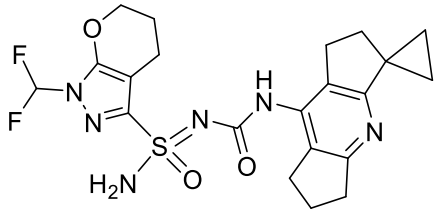
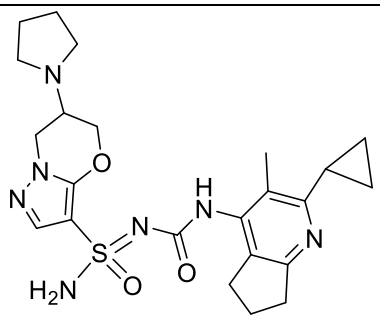
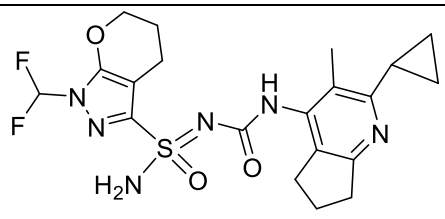
362		**481**	
363		**482**	
364		**483**	
365		**484**	

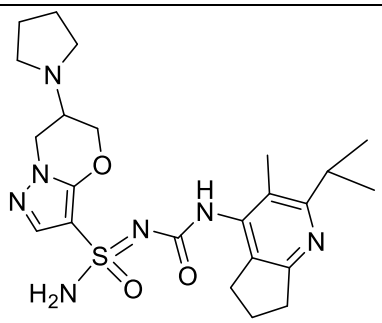
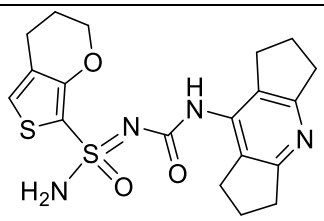
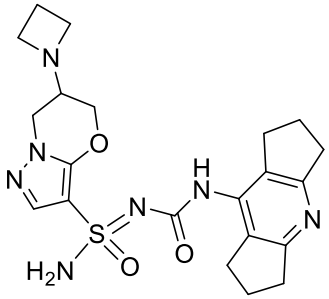
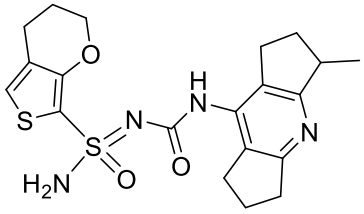
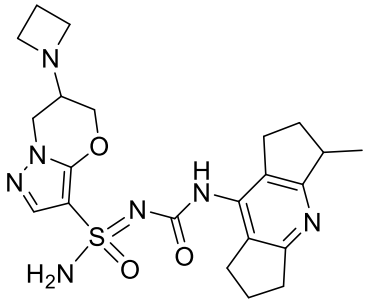
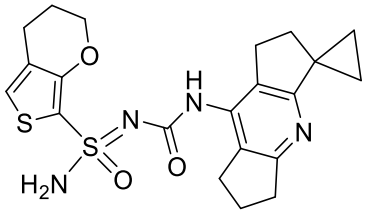
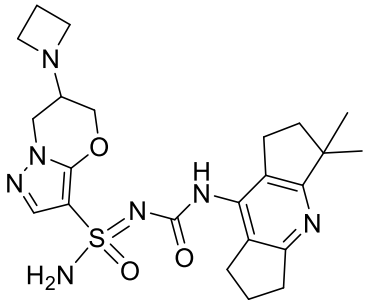
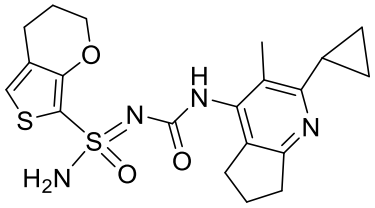
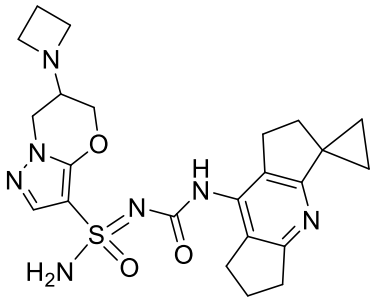
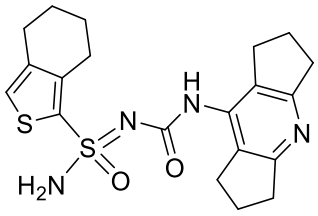
366		**485**	
367		**486**	
368		**487**	
369		**488**	
370		**489**	

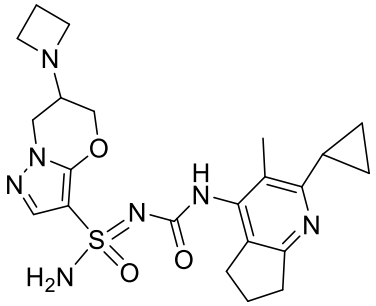
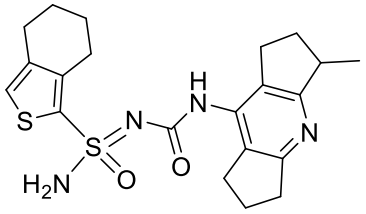
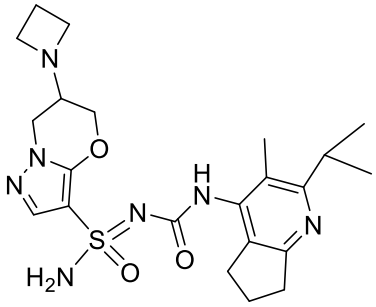
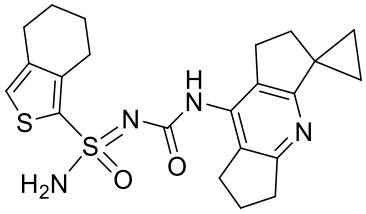
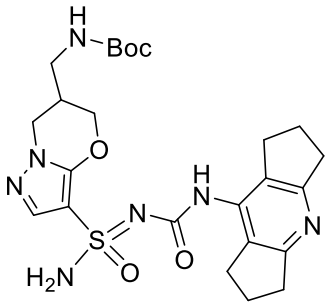
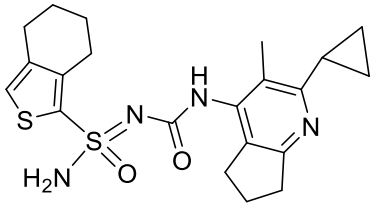
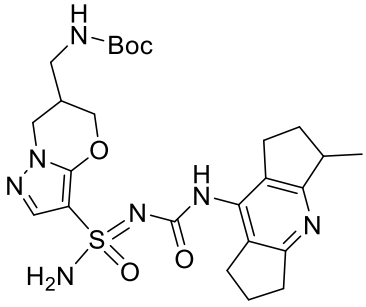
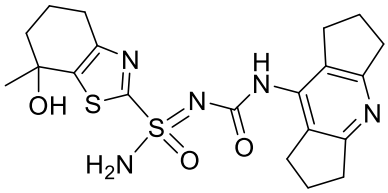
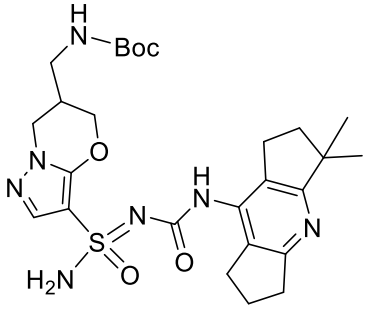
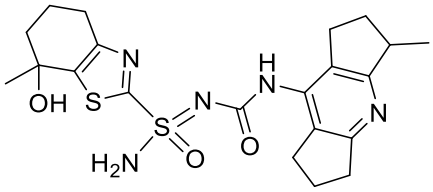
371		**490**	
372		**491**	
373		**492**	
374		**493**	
375		**494**	
376		**495**	
377		**496**	

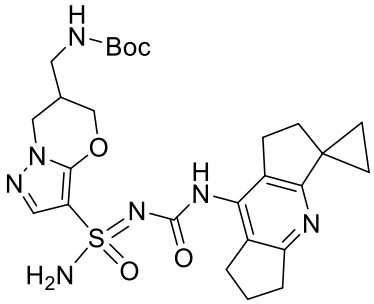
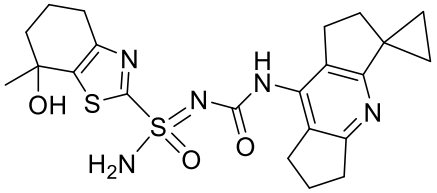
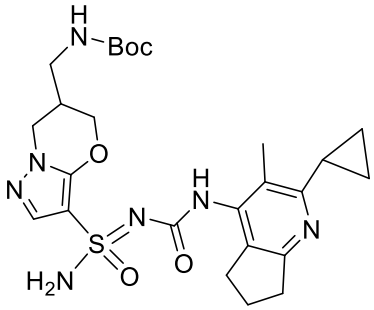
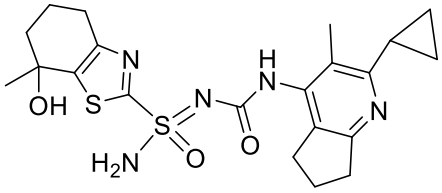
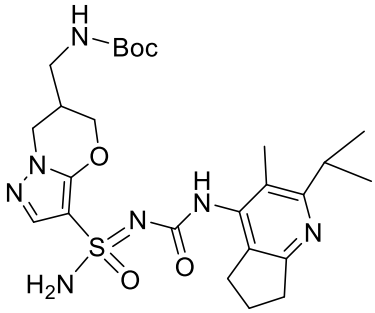
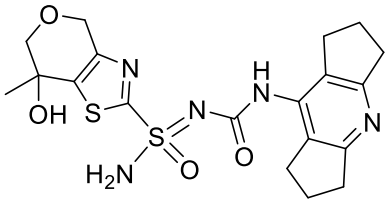
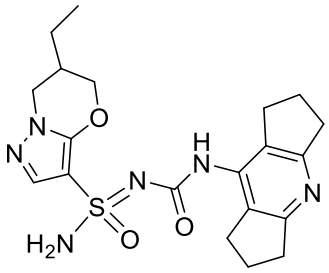
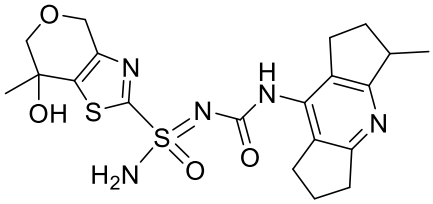
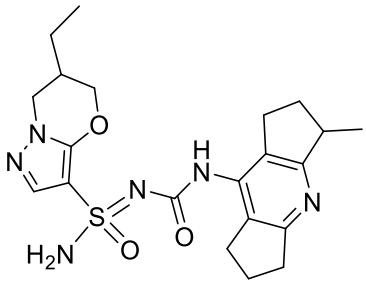
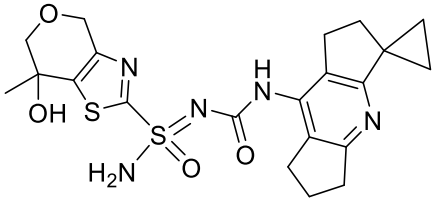
378		**497**	
379		**498**	
380		**499**	
381		**500**	
382		**501**	
383		**502**	

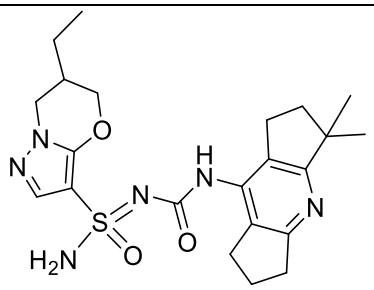
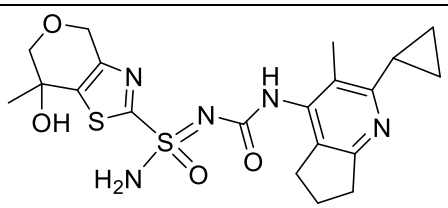
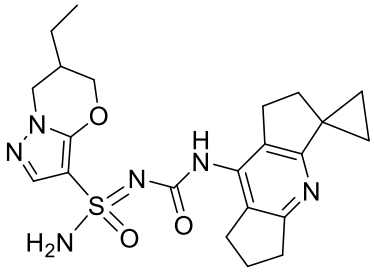
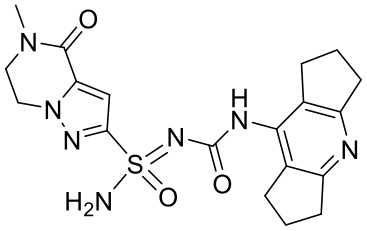
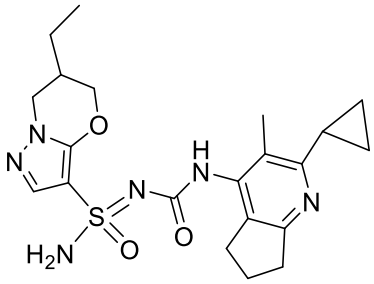
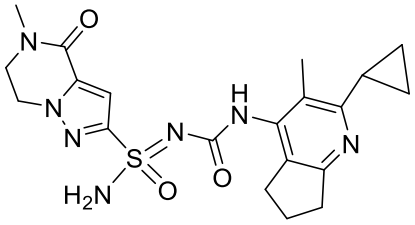
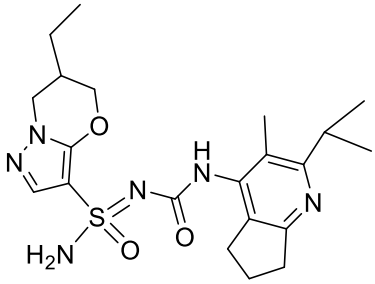
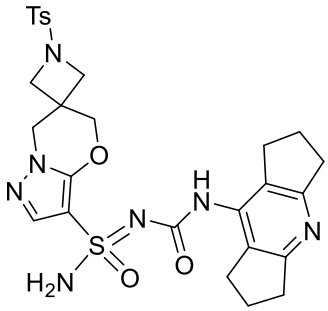
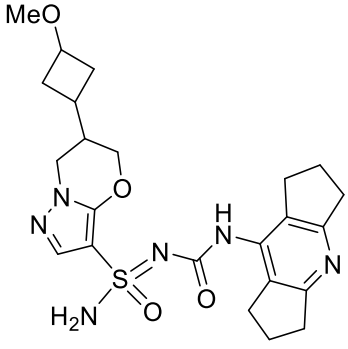
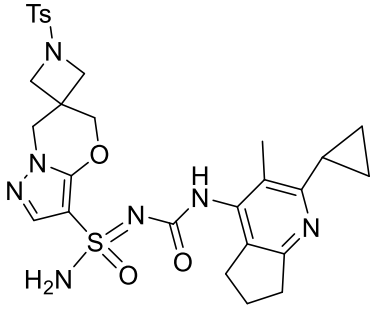
384		**503**	
385		**504**	
386		**505**	
387		**506**	
388		**507**	

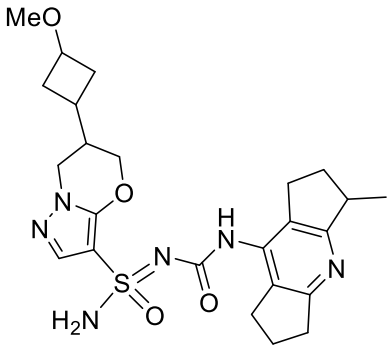
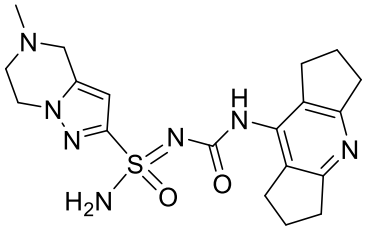
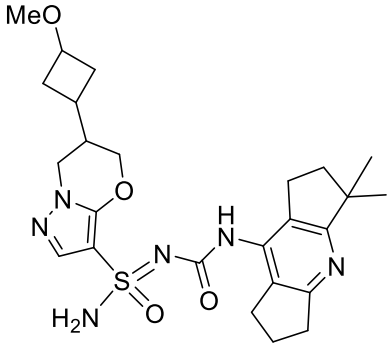
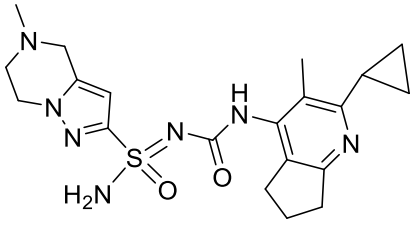
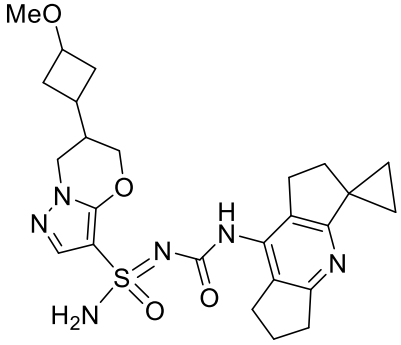
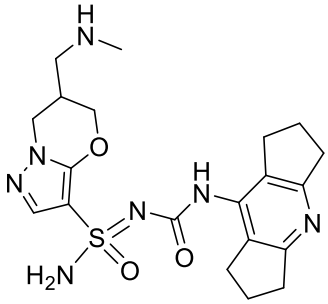
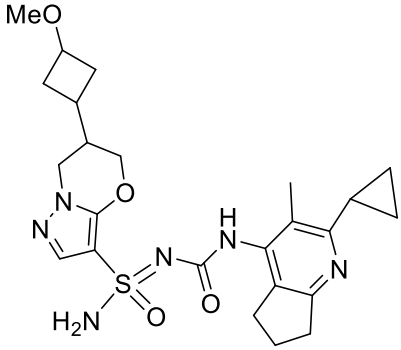
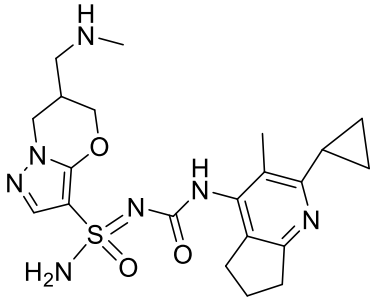
389		**508**	
390		**509**	
391		**510**	
392		**511**	
393		**512**	

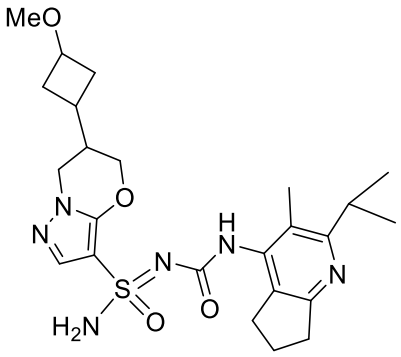
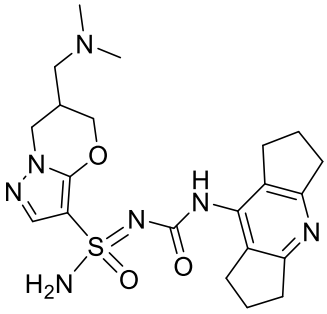
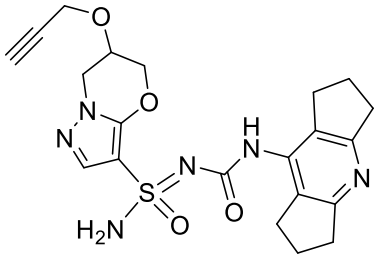
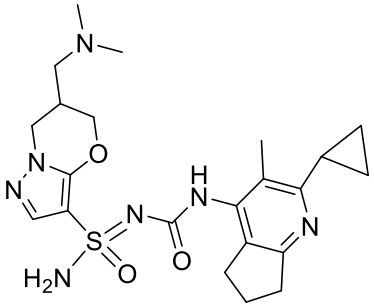
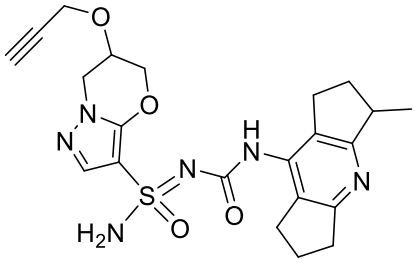
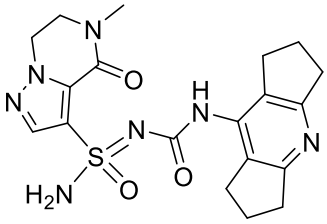
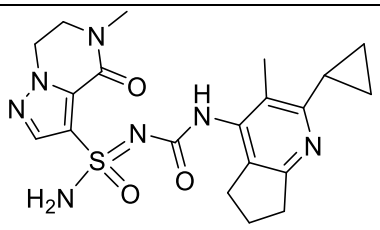
394		**513**	
395		**514**	
396		**515**	
397		**516**	
398		**517**	

399		**518**	
400		**519**	
401		**520**	
402		**521**	
403		**522**	

404		**523**	
405		**524**	
406		**525**	
407		**526**	
408		**527**	

409		**528**	
410		**529**	
411		**530**	
412		**531**	
413		**532**	

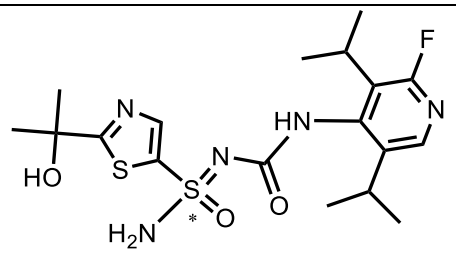
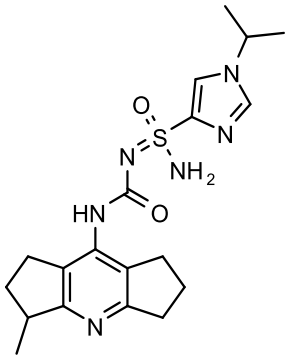
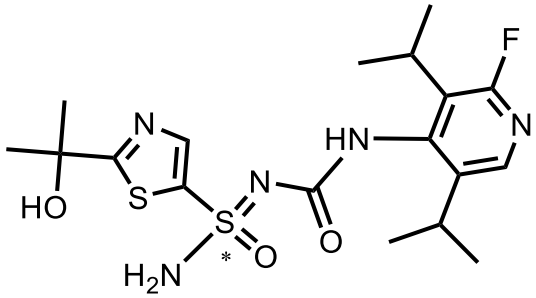
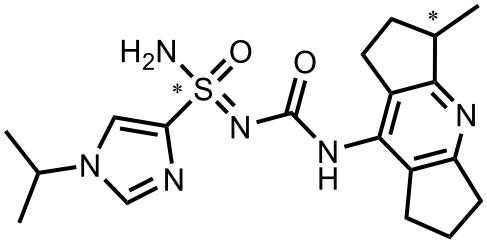
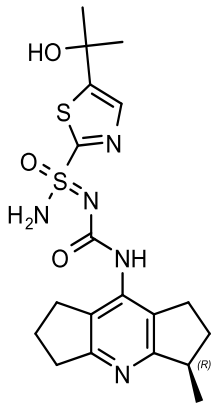
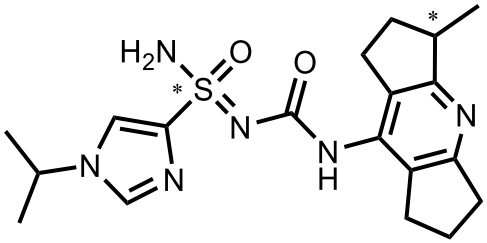
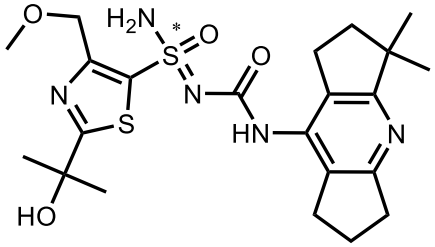
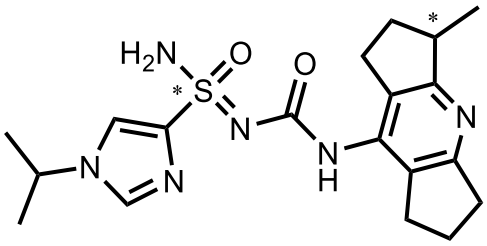
414		**533**	
415		**534**	
416		**535**	
417		**536**	

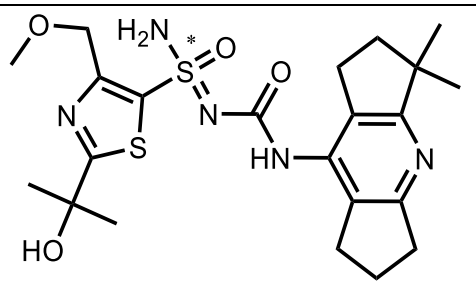
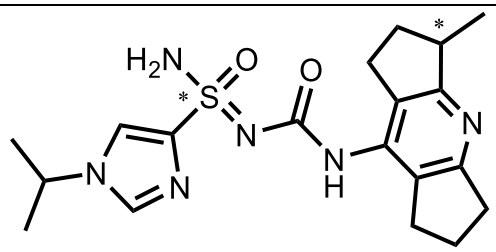
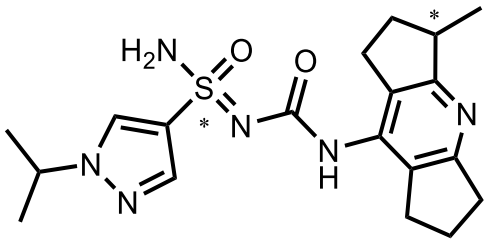
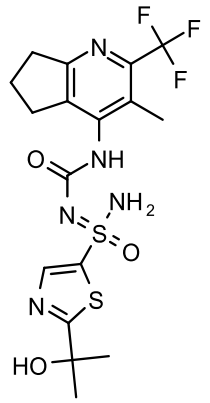
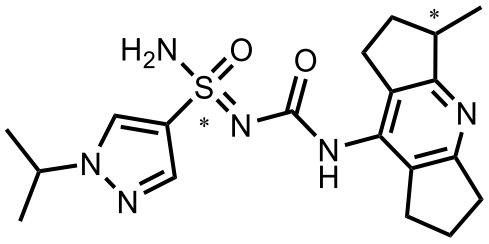
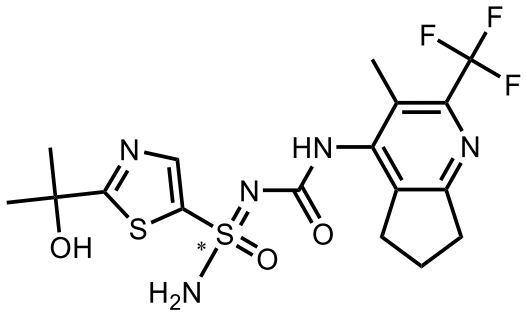
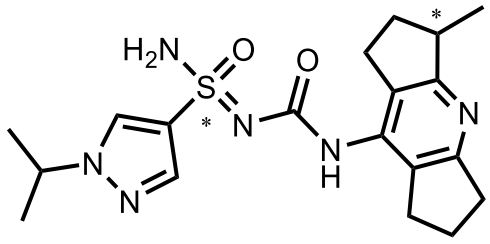
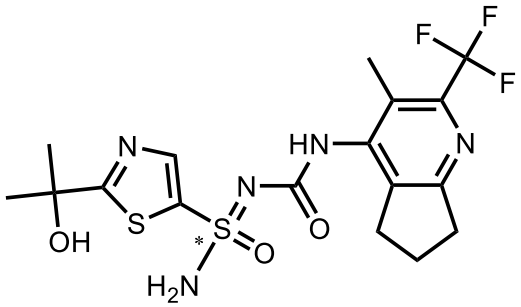
418		**537**	
419		**538**	
420		**539**	
		540	

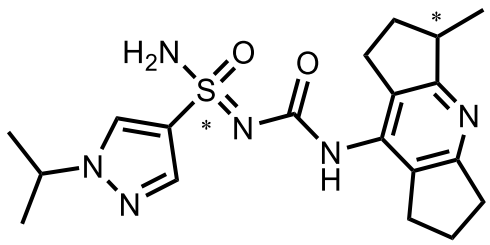
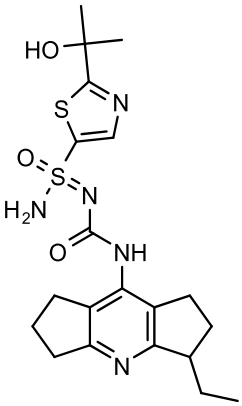
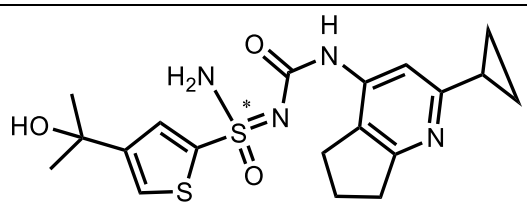
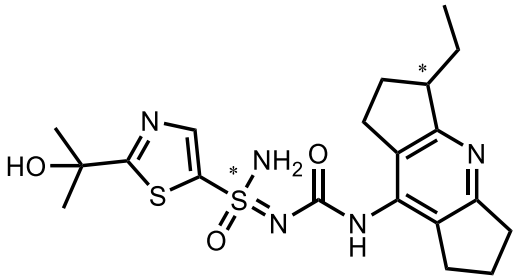
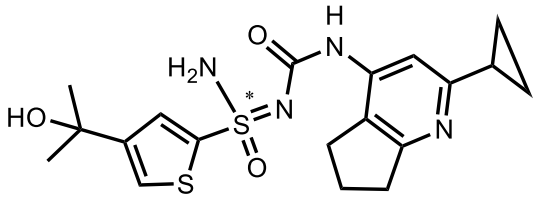
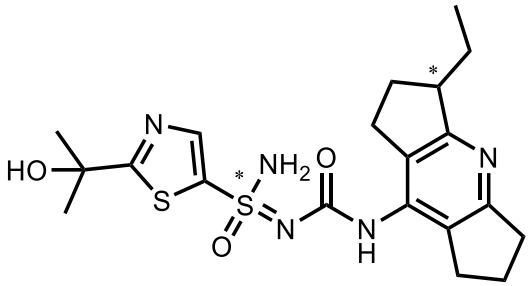
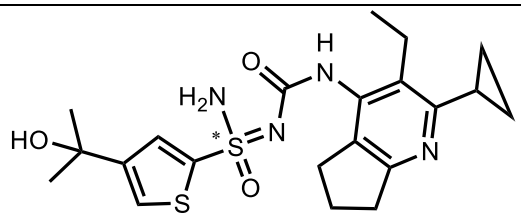
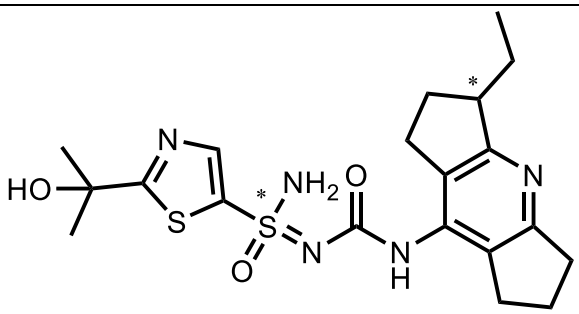
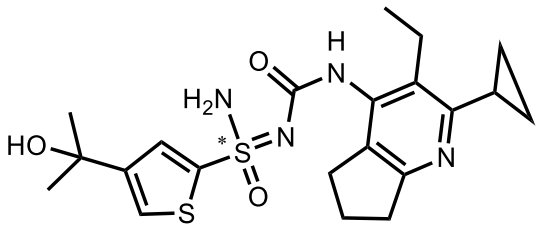
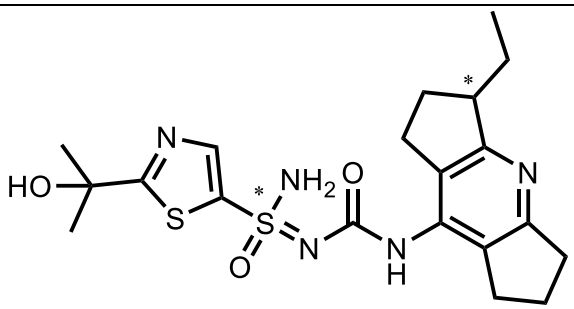
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

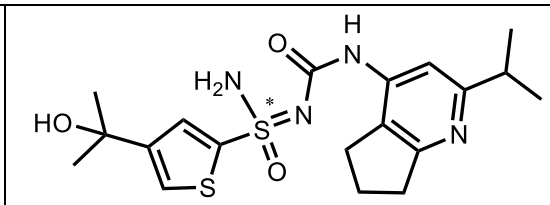
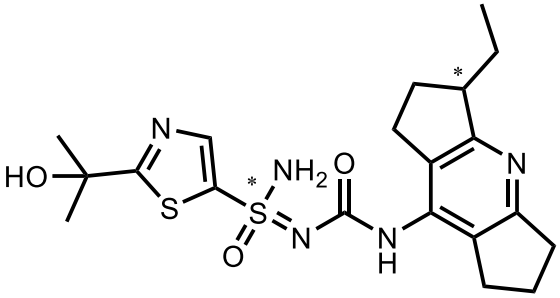
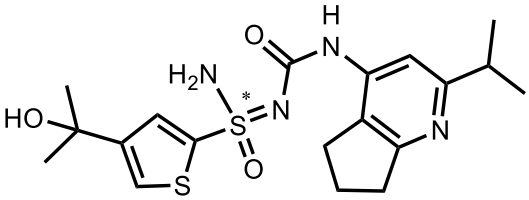
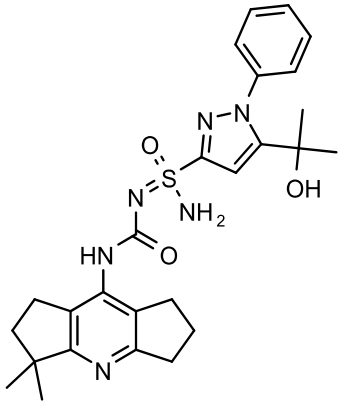
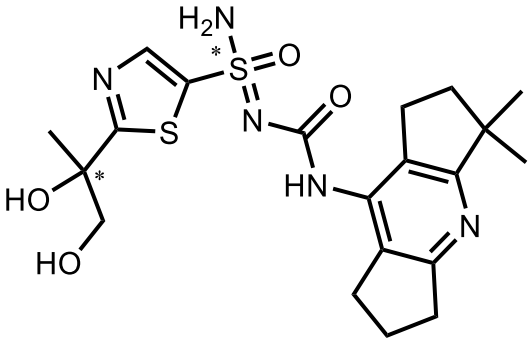
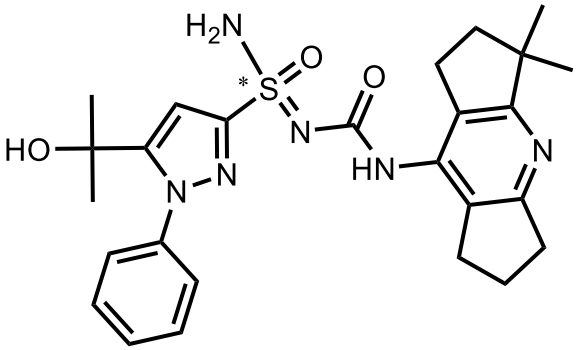
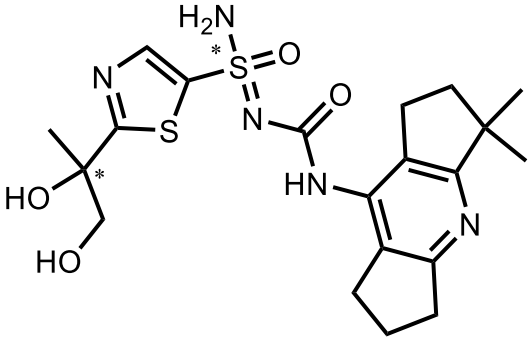
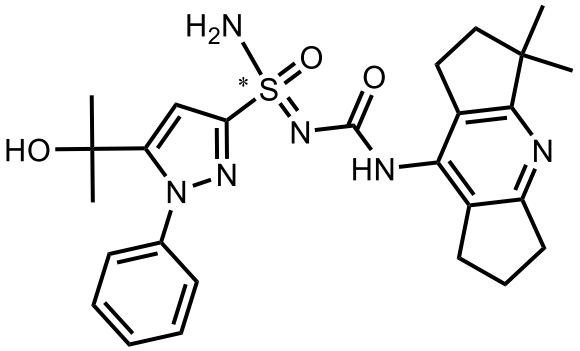
En algunas formas de realización, se proporciona en este documento un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la **Tabla 1C**:

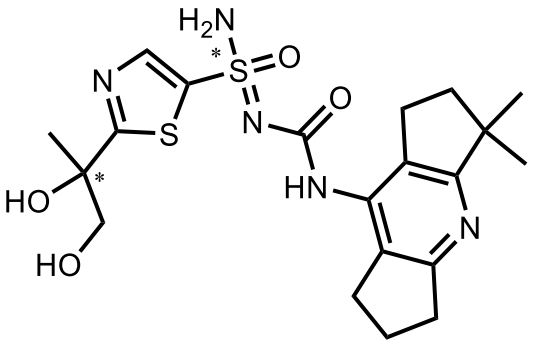
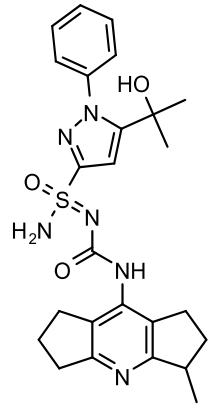
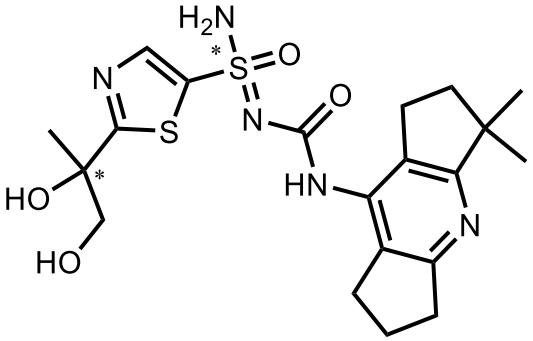
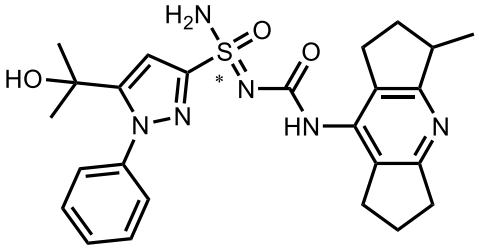
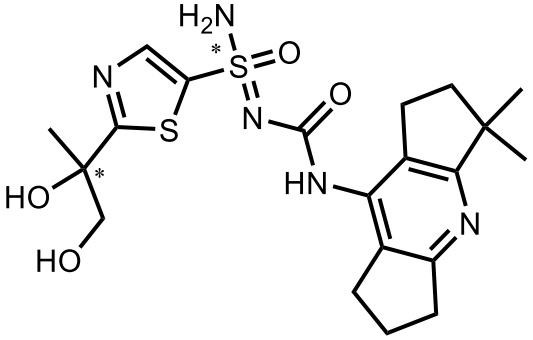
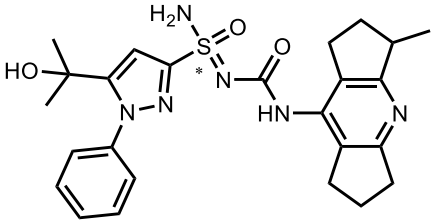
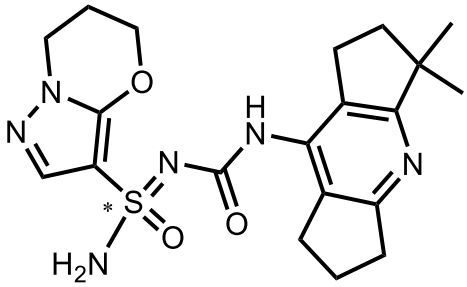
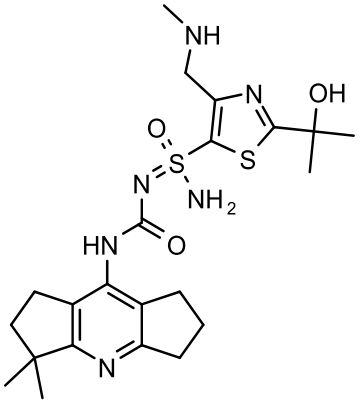
Tabla 1C

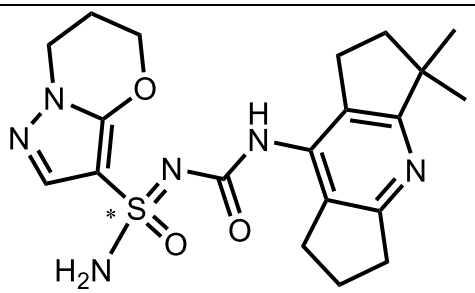
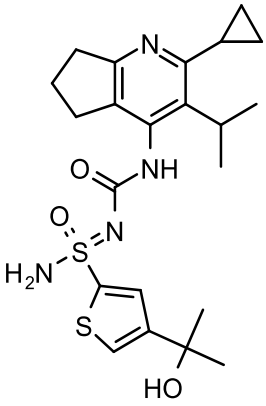
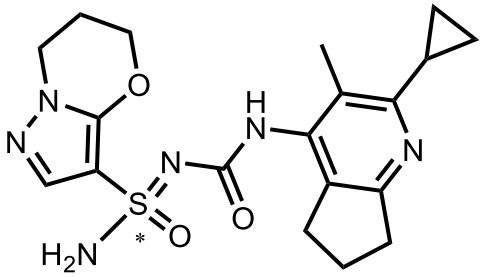
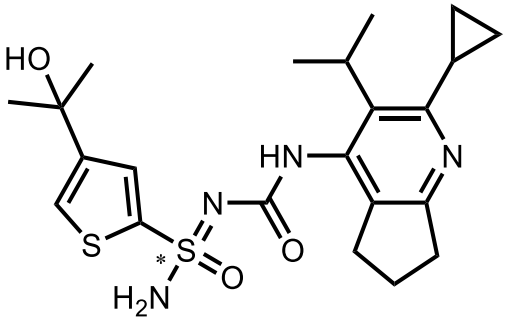
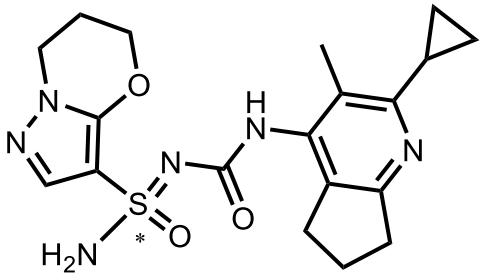
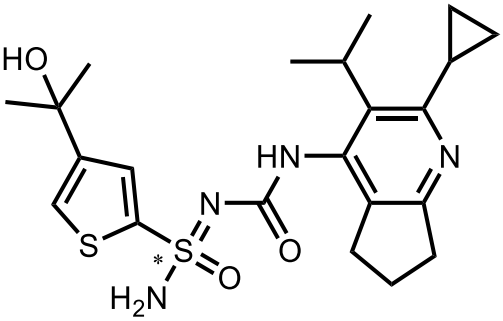
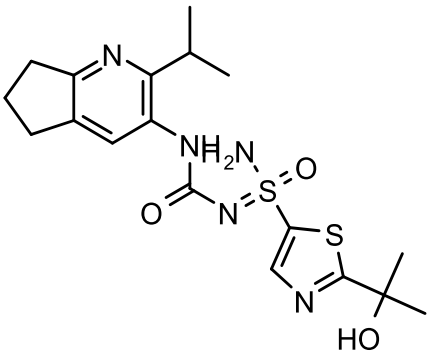
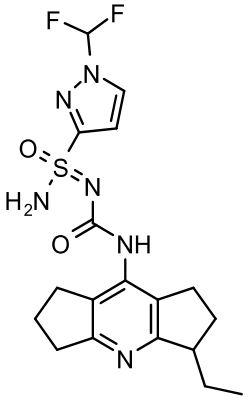
115a		**660**	
115b		**660a**	
140c		**660b**	
170a		**660c**	

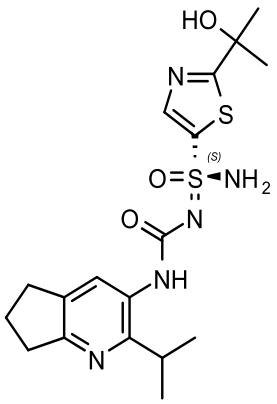
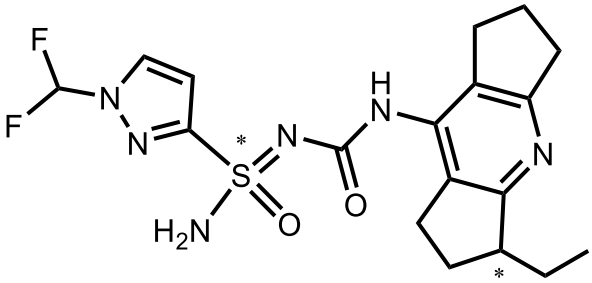
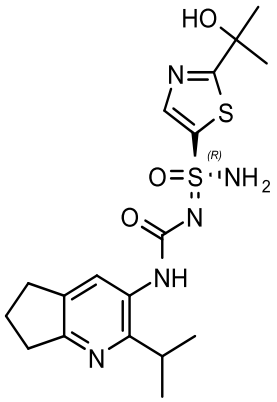
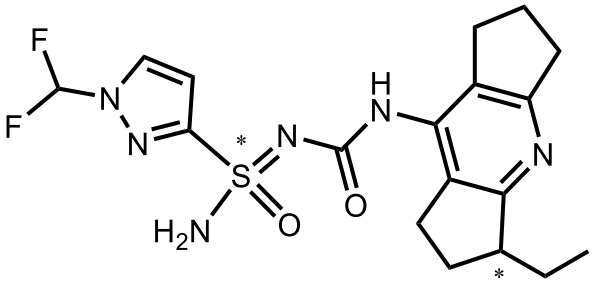
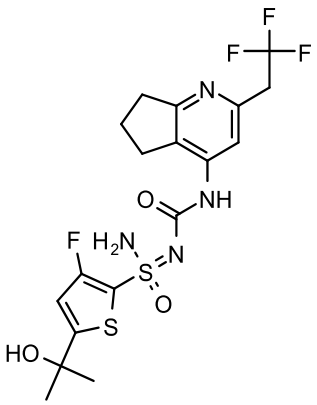
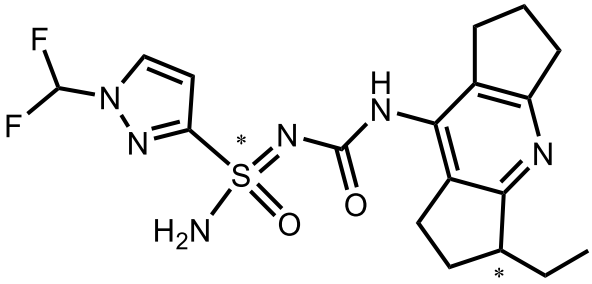
170b		**660d**	
171a		**661**	
171b		**661a**	
171c		**661b**	

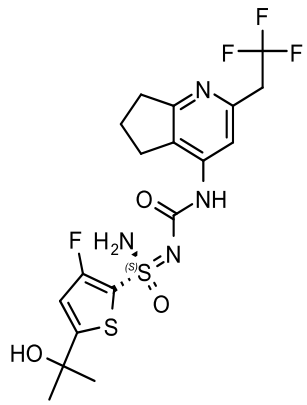
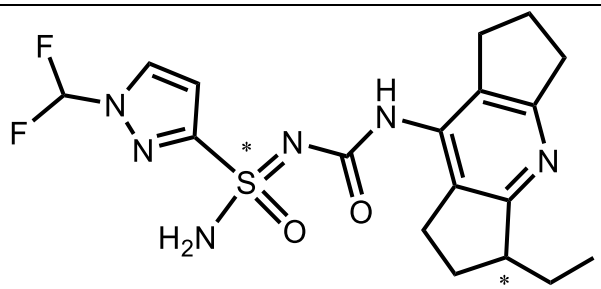
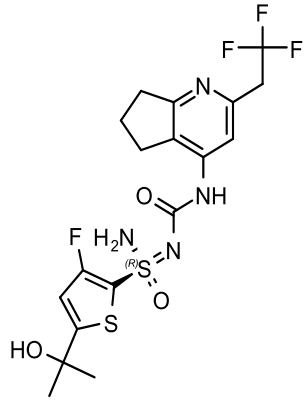
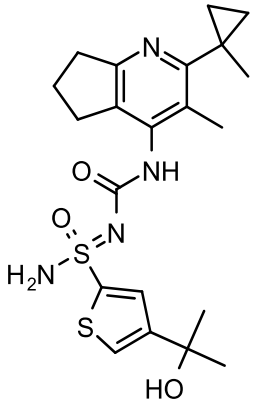
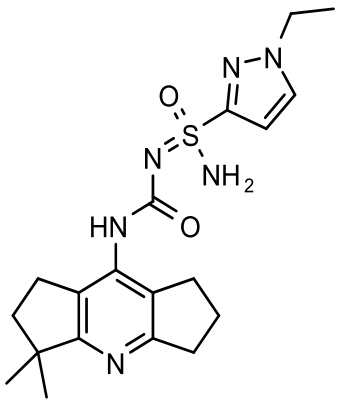
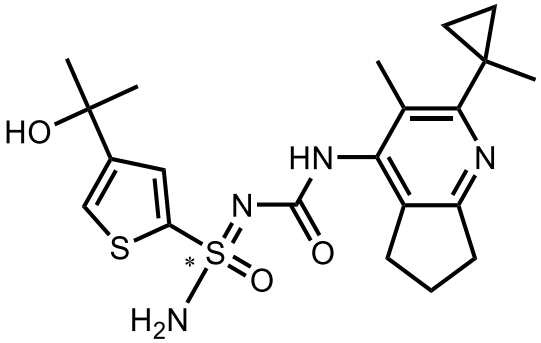
171d		**662**	
176a		**662a**	
176b		**662b**	
181a		**662c**	
181b		**662d**	

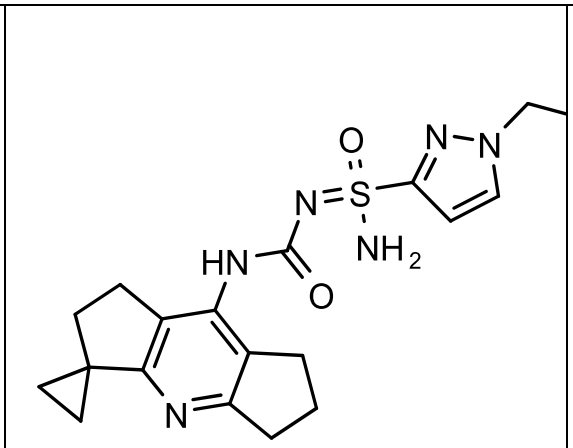
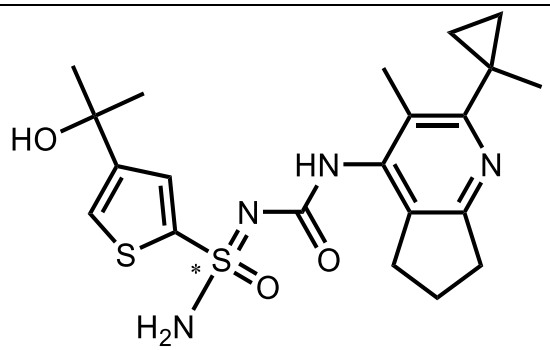
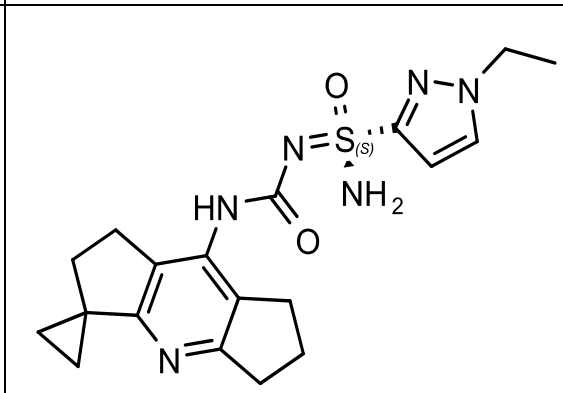
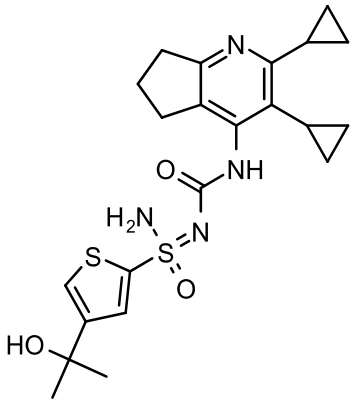
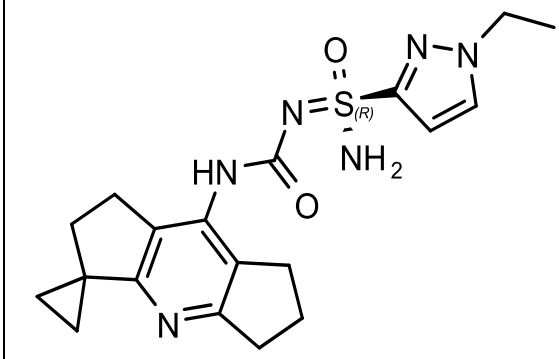
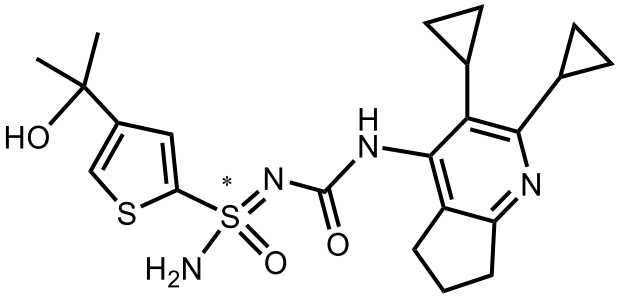
182a		**662e**	
182b		**663**	
201b		**663a**	
201c		**663b**	

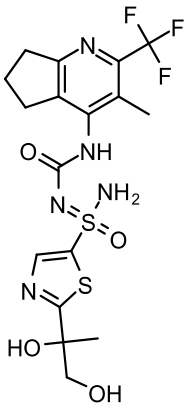
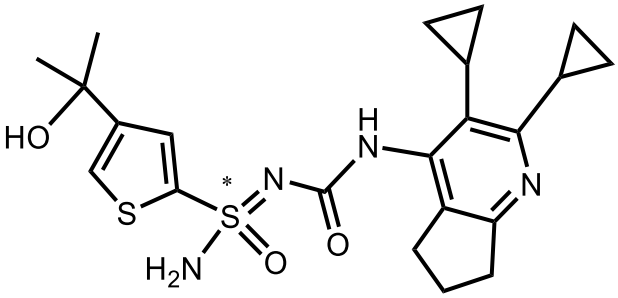
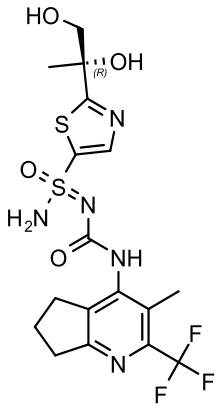
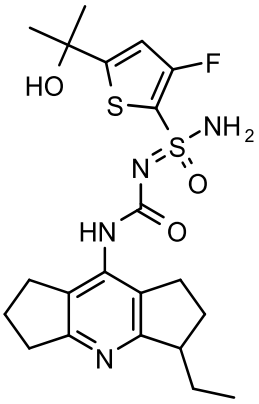
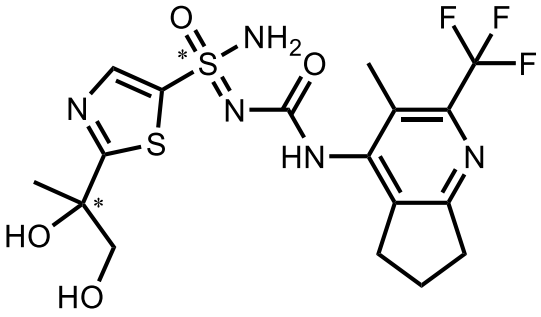
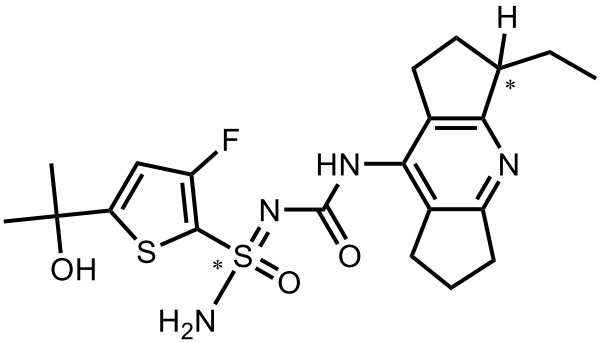
201d		**664**	
201e		**664a**	
201f		**664b**	
304a		**665**	

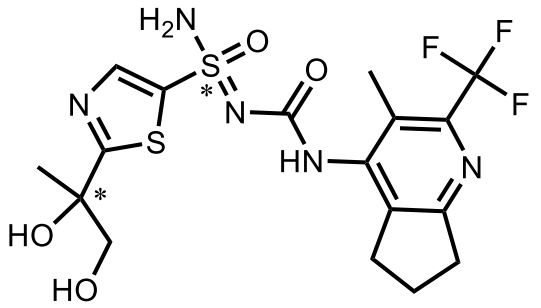
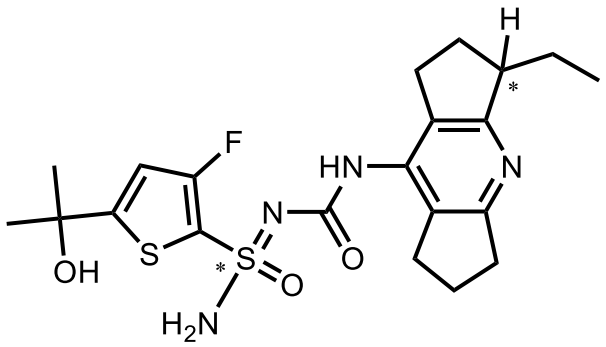
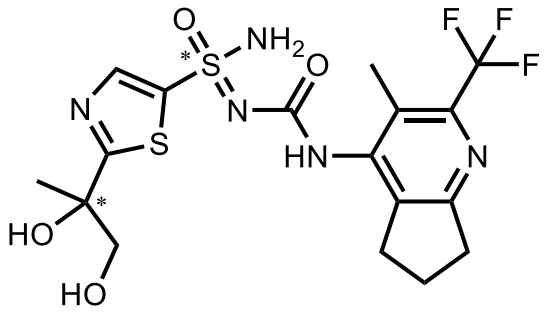
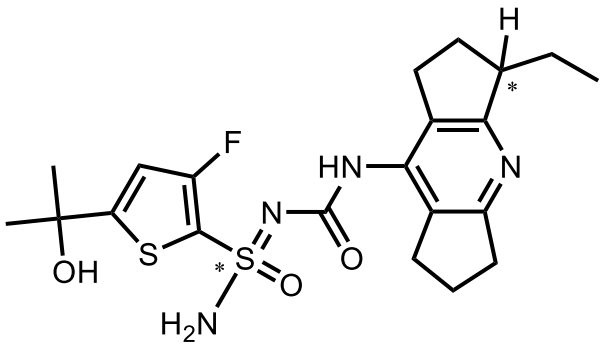
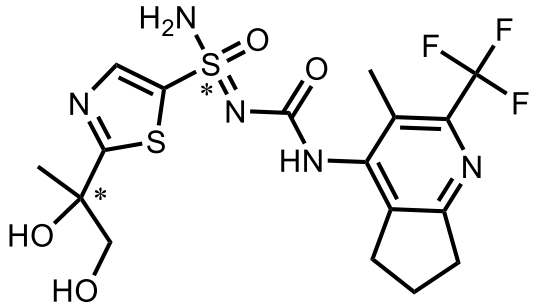
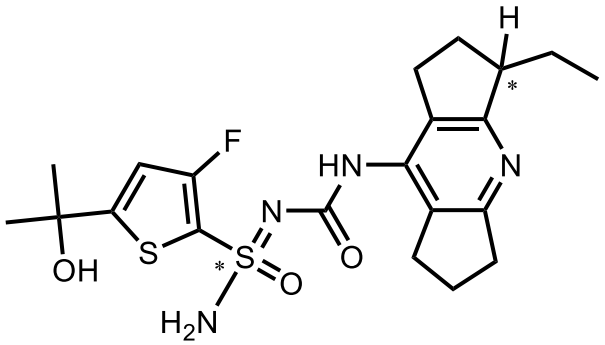
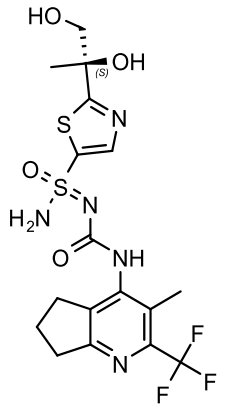
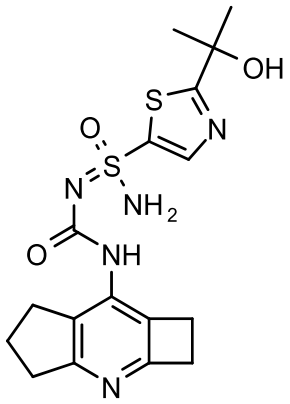
304b		**667**	
306a		**667a**	
306b		**667b**	
601		**668**	

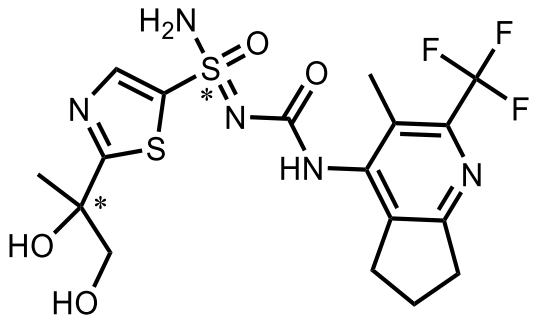
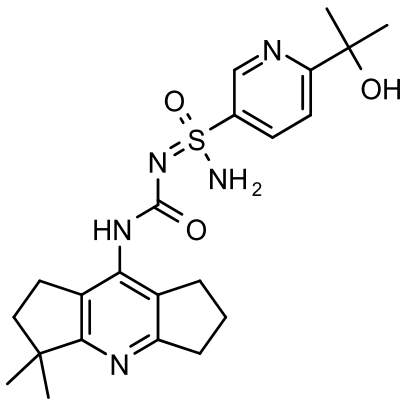
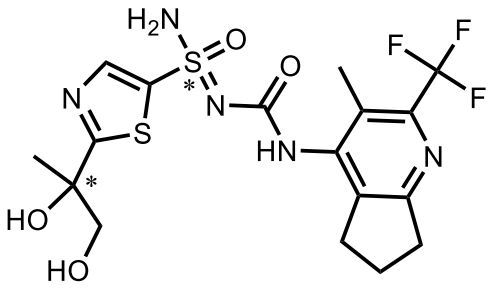
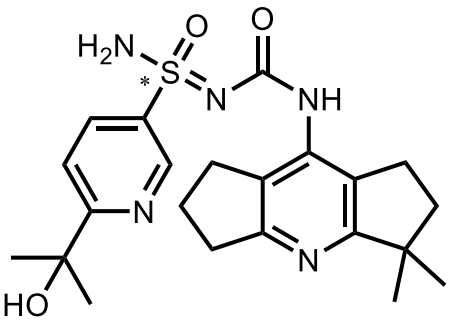
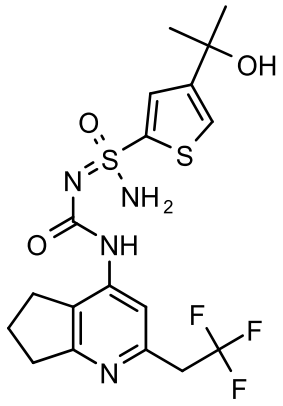
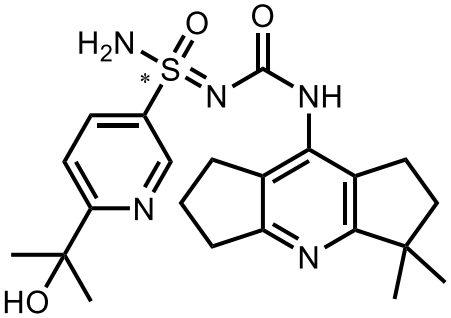
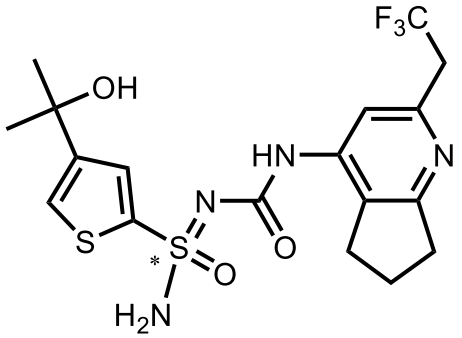
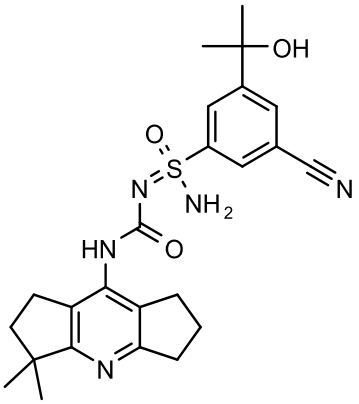
601a		**668a**	
601b		**668b**	
602		**668c**	

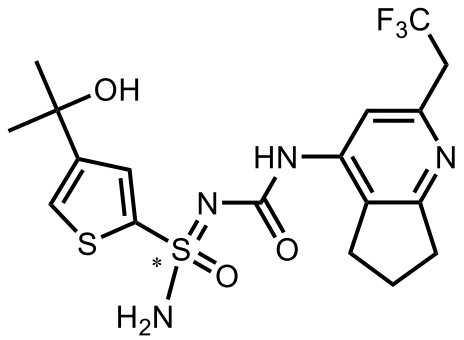
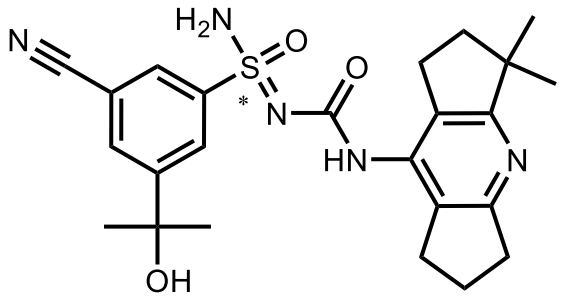
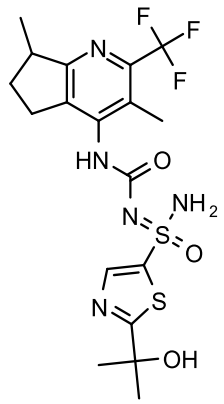
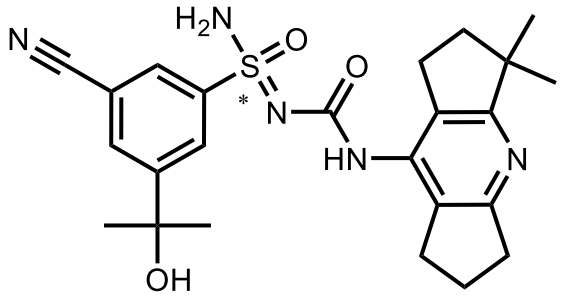
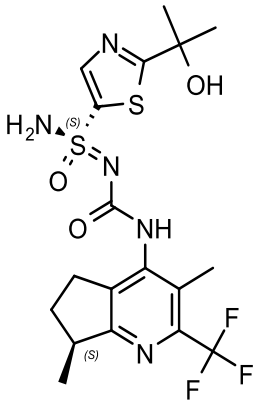
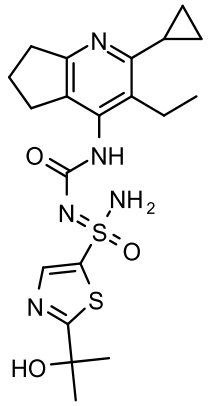
602a		**668d**	
602b		**669**	
603		**669a**	

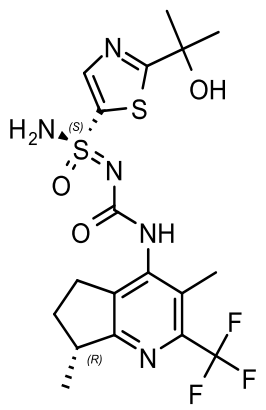
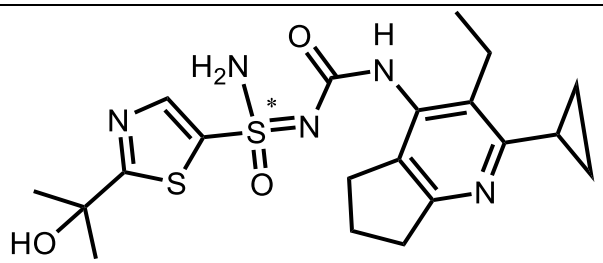
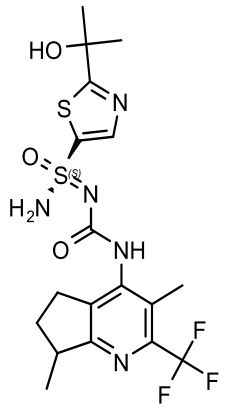
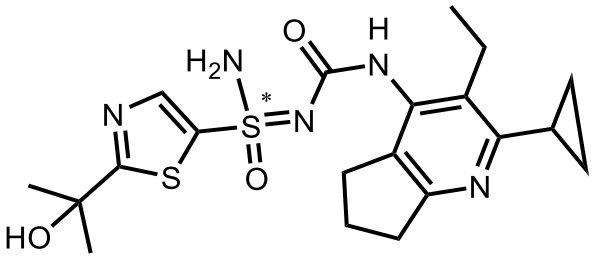
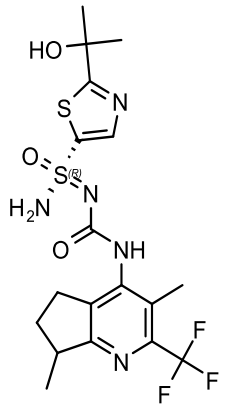
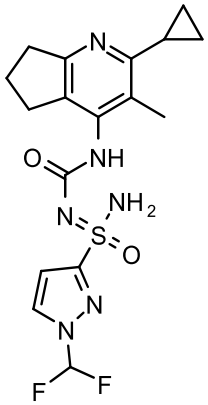
604		**669b**	
604a		**670**	
604b		**670a**	

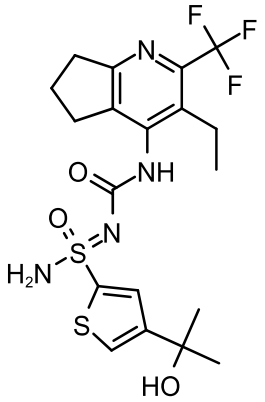
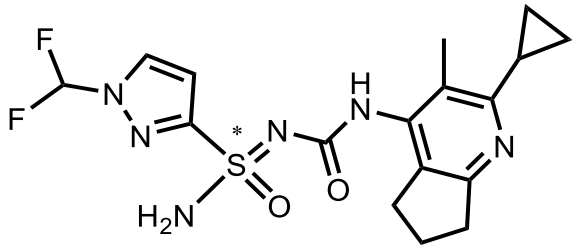
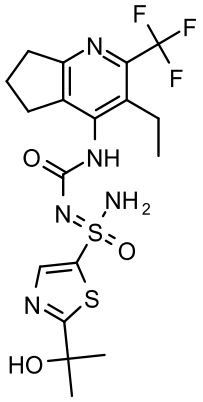
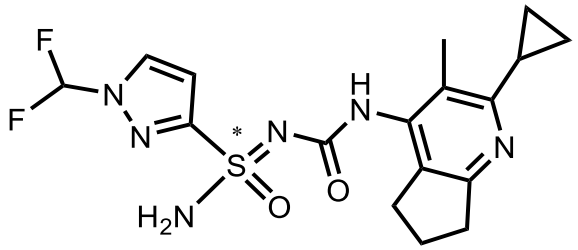
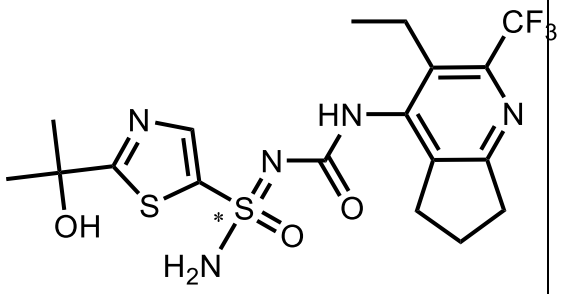
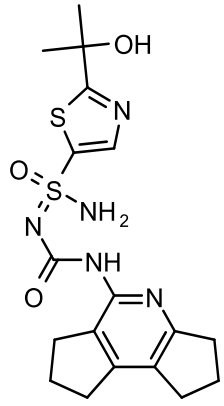
605		**670b**	
605a		**671**	
605b		**671a**	

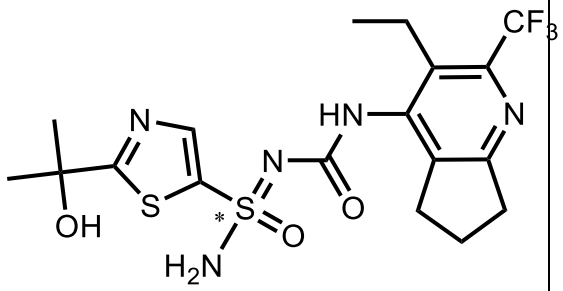
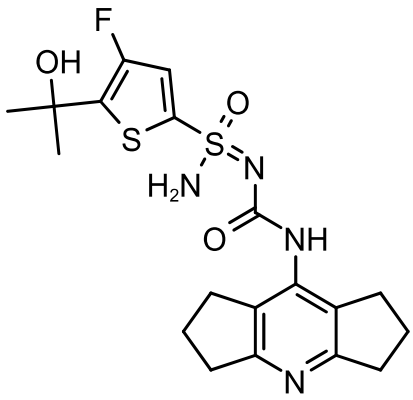
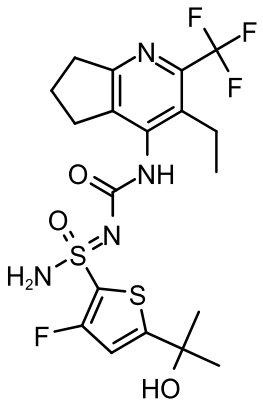
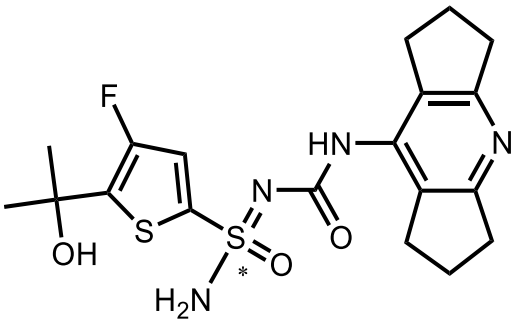
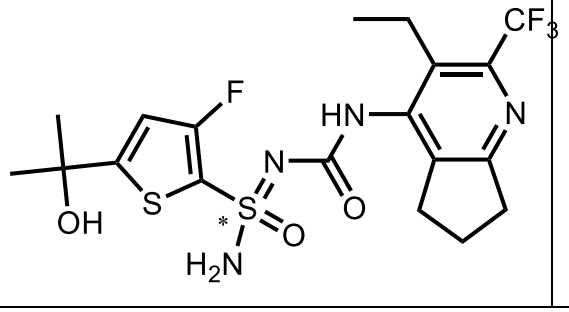
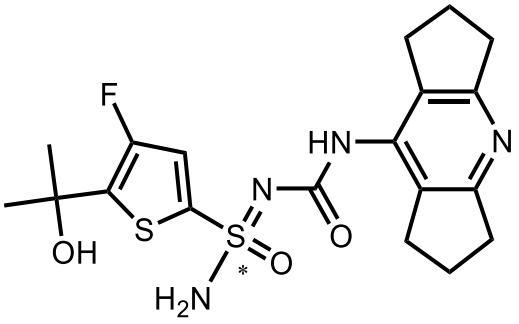
605c		**671b**	
605d		**671c**	
605e		**671d**	
605f		**672**	

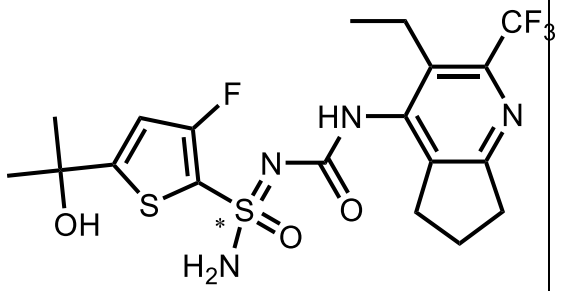
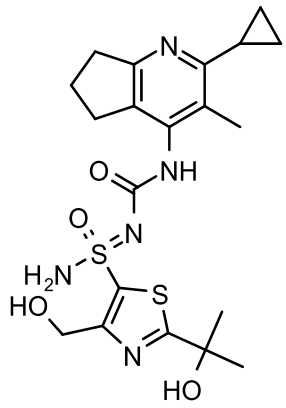
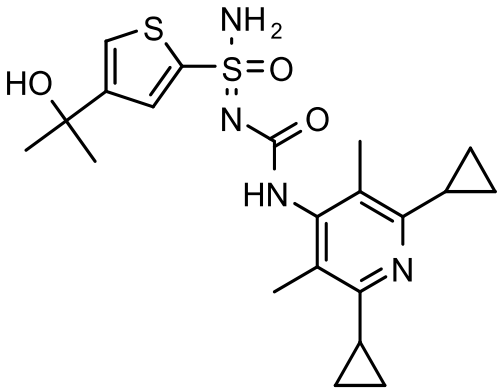
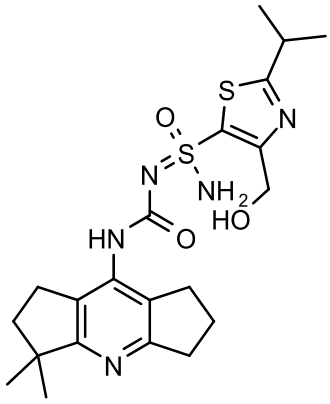
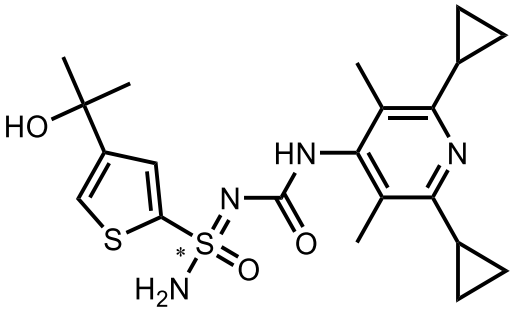
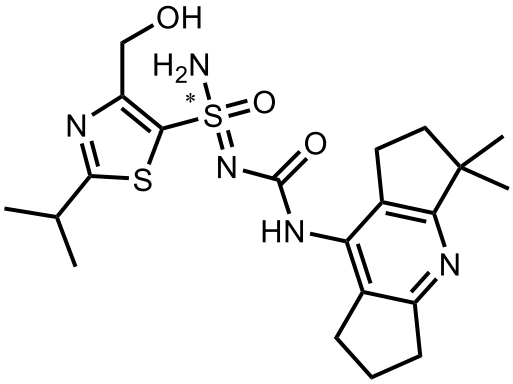
605g		**673**	
605h		**673a**	
607		**673b**	
607a		**674**	

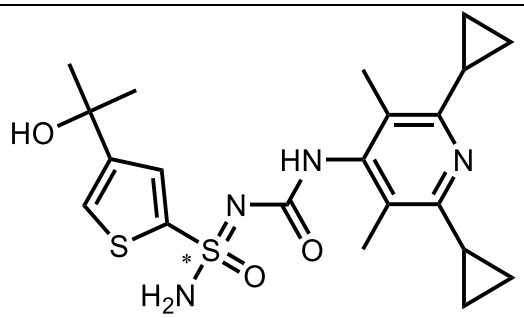
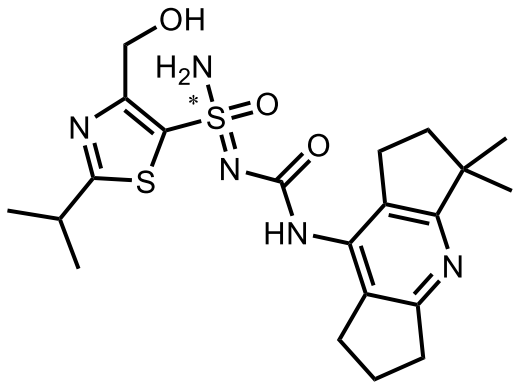
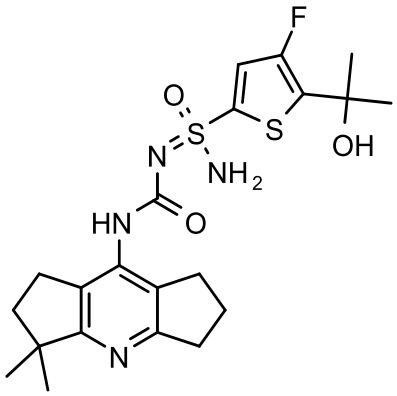
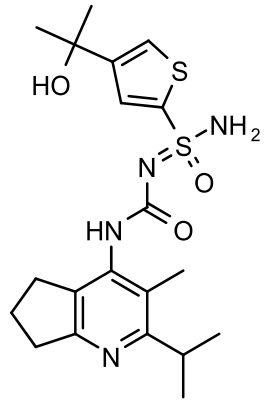
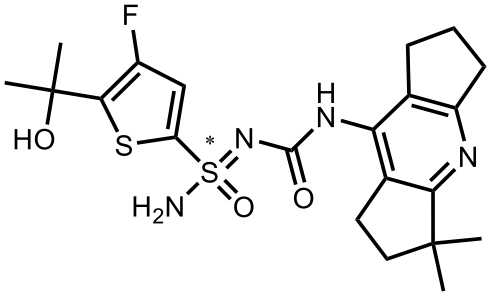
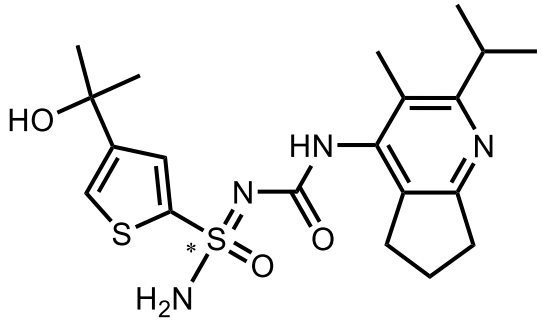
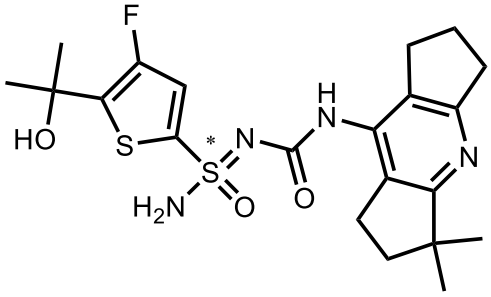
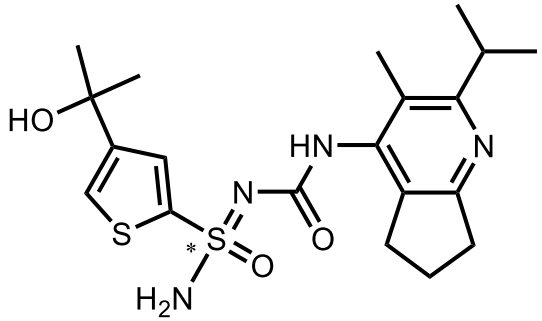
607b		**674a**	
608		**674b**	
608a		**675**	

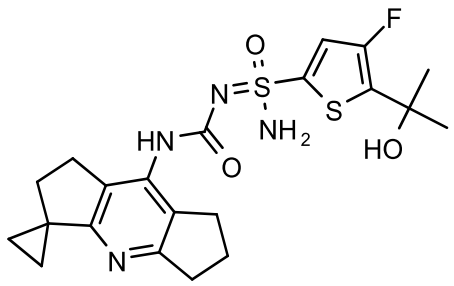
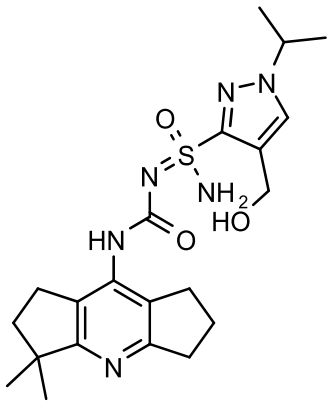
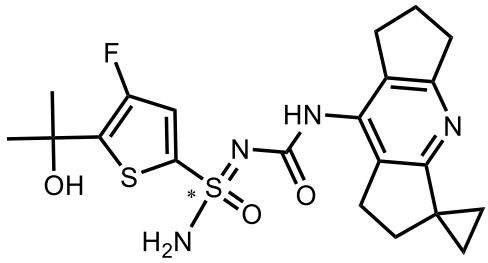
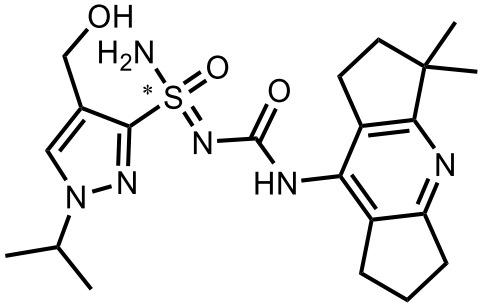
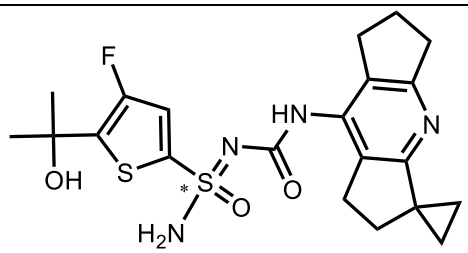
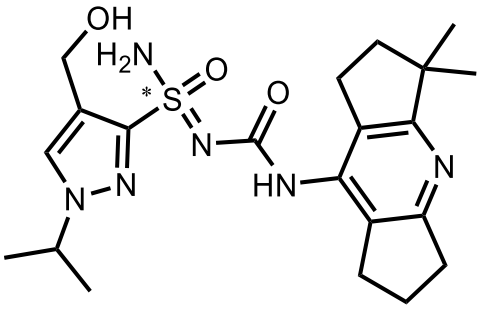
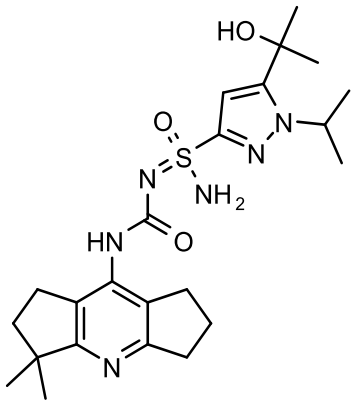
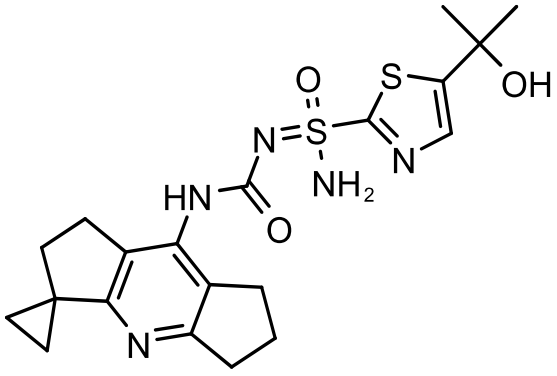
608b		**675a**	
608c		**675b**	
608d		**676**	

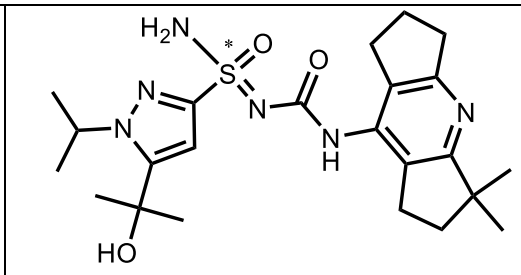
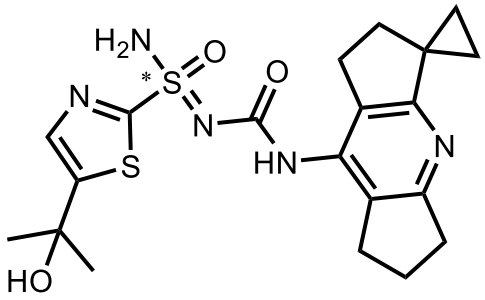
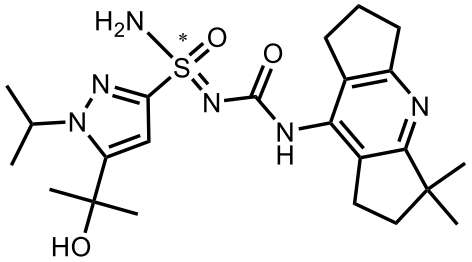
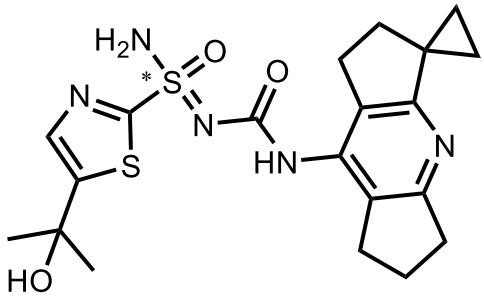
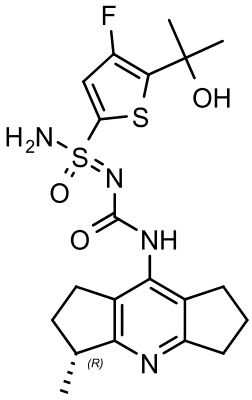
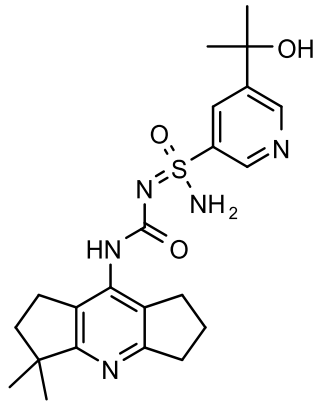
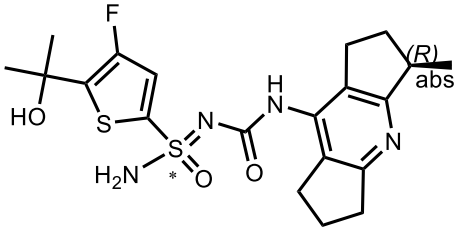
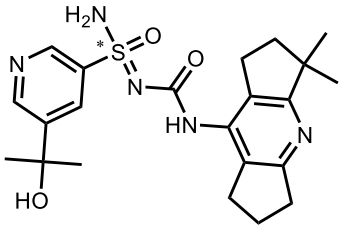
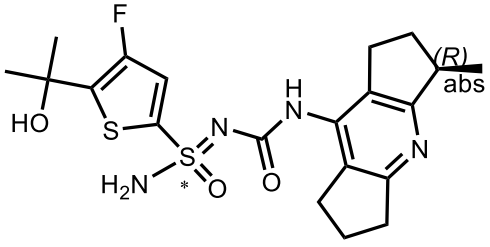
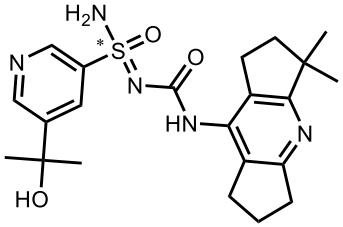
609		**676a**	
610		**676b**	
610a		**677**	

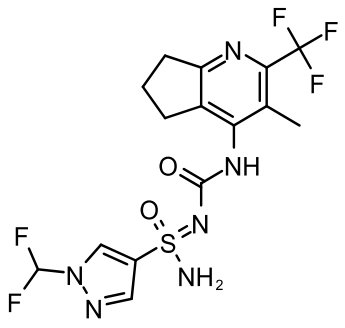
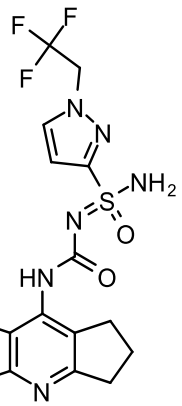
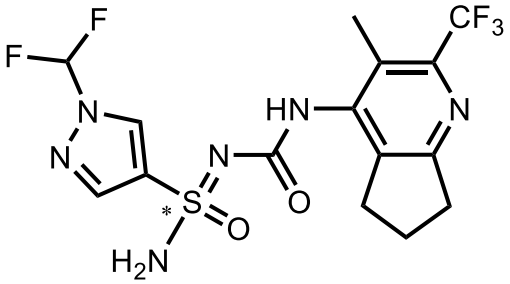
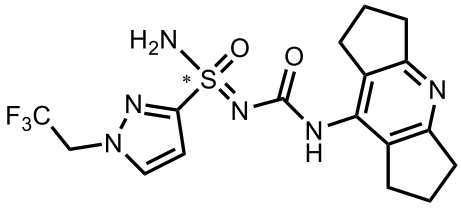
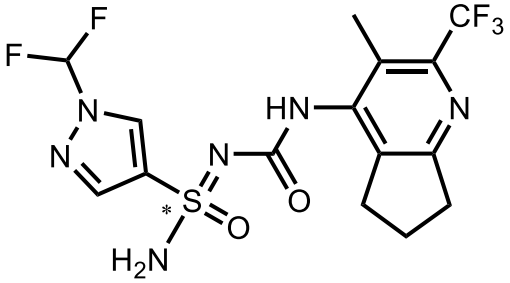
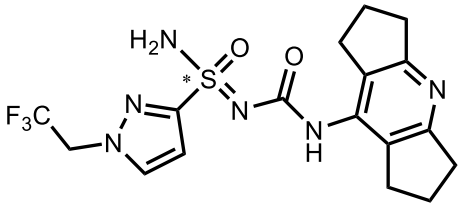
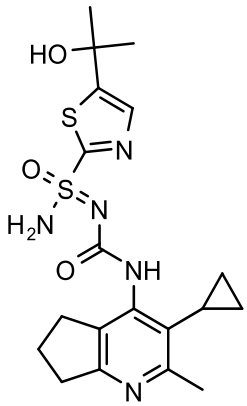
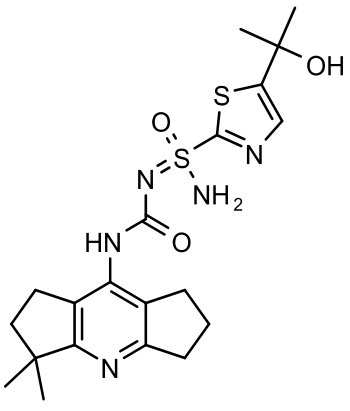
610b		**678**	
611		**678a**	
611a		**678b**	

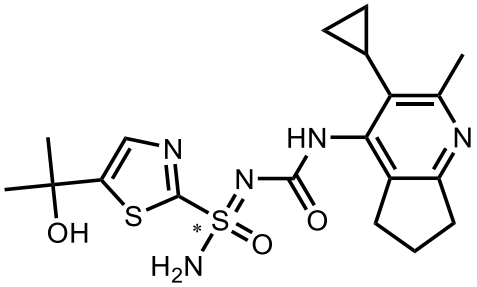
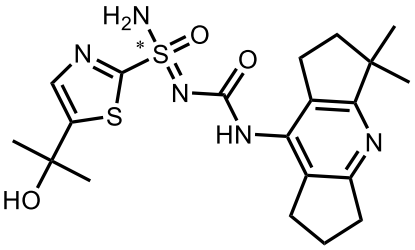
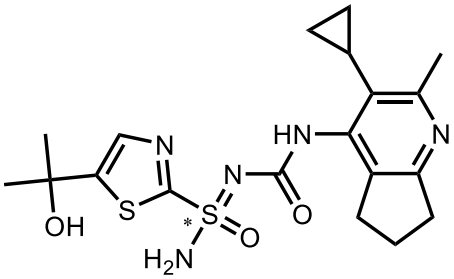
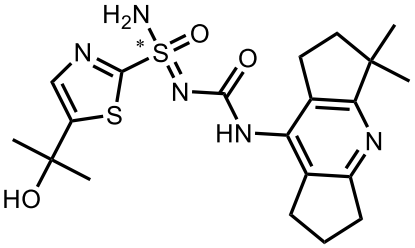
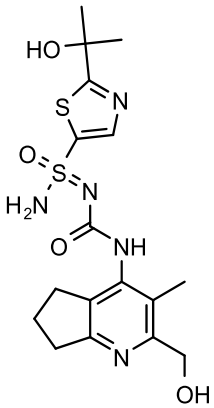
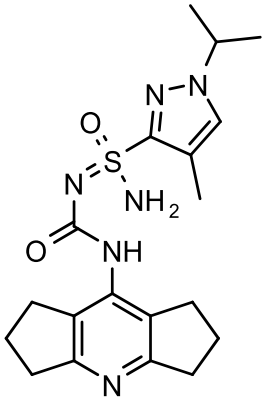
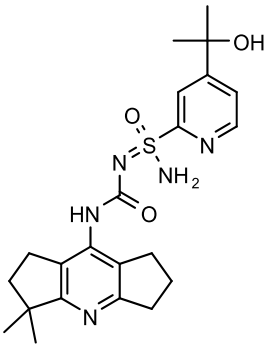
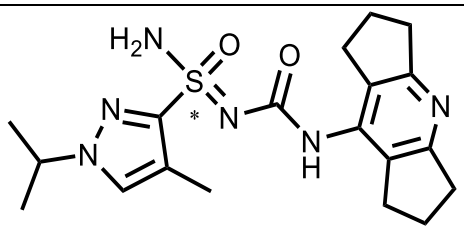
611b		**679**	
612		**680**	
612a		**680a**	

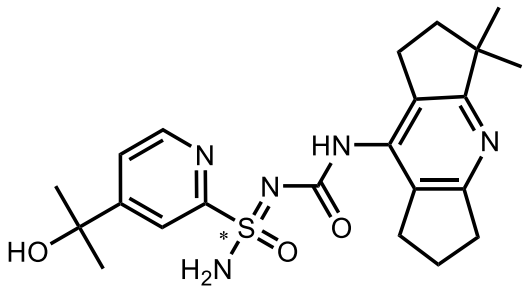
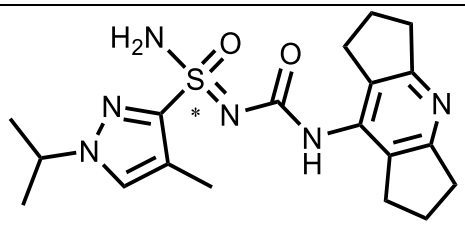
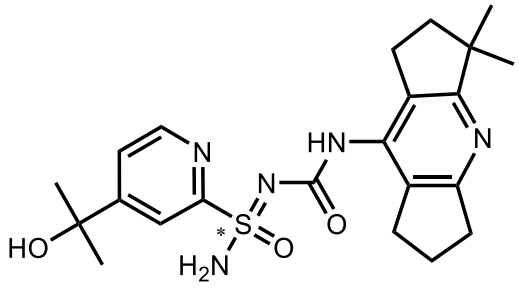
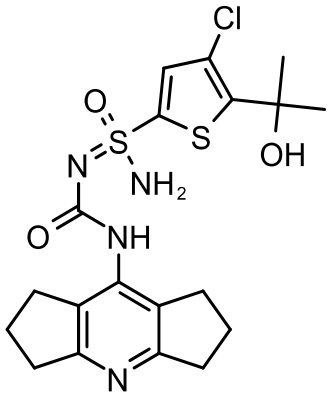
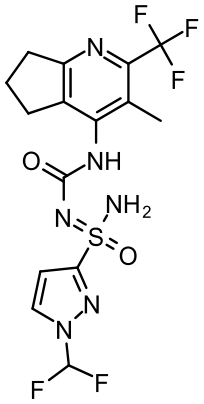
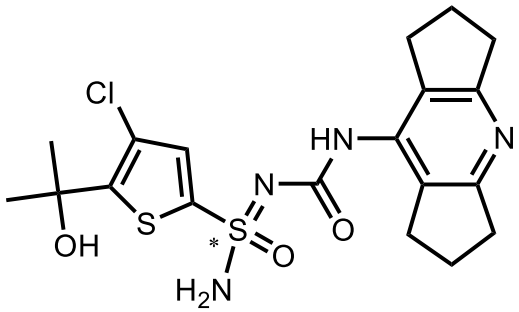
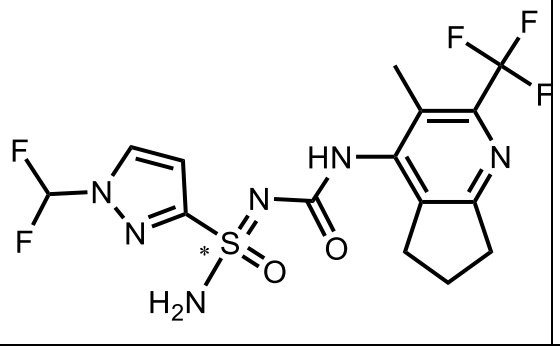
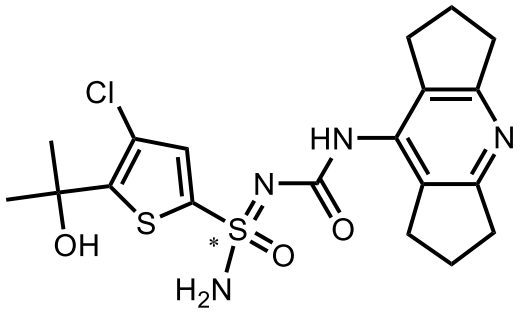
612b		**680b**	
613		**681**	
613a		**681a**	
613b		**681b**	

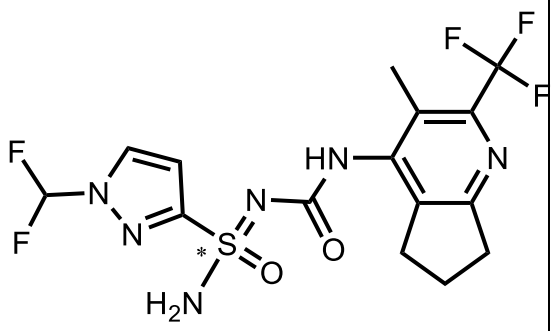
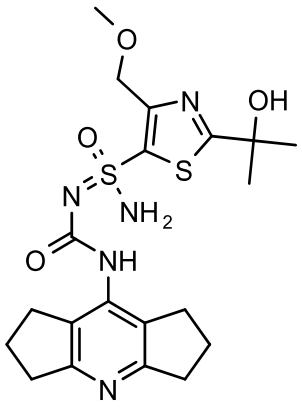
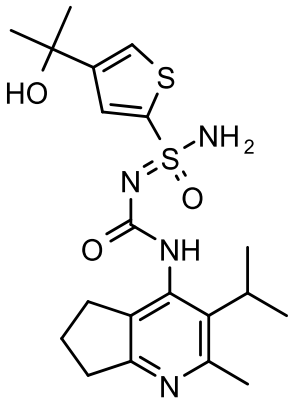
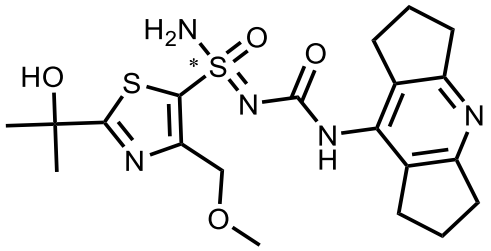
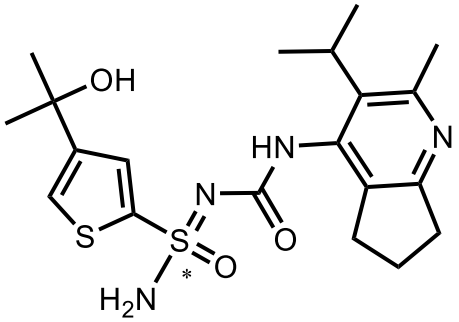
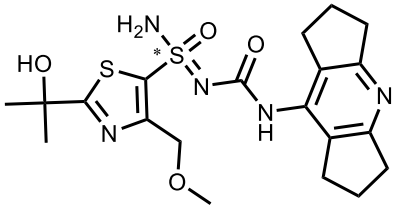
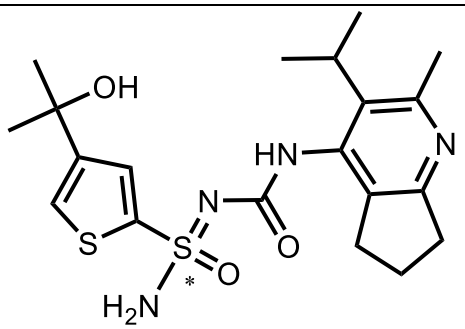
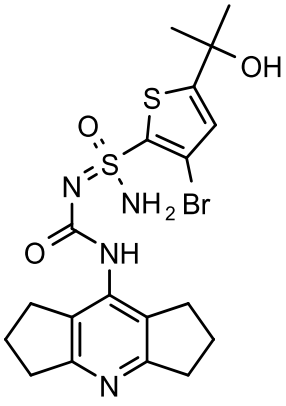
614		**682**	
614a		**682a**	
614b		**682b**	
615		**683**	

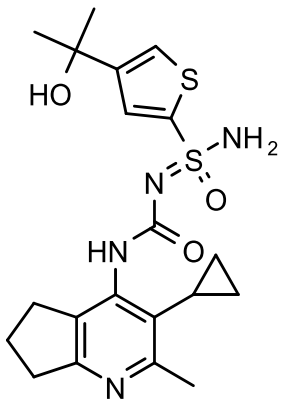
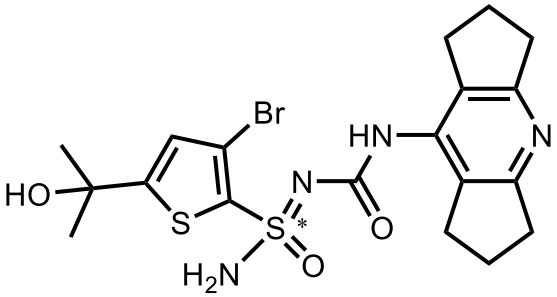
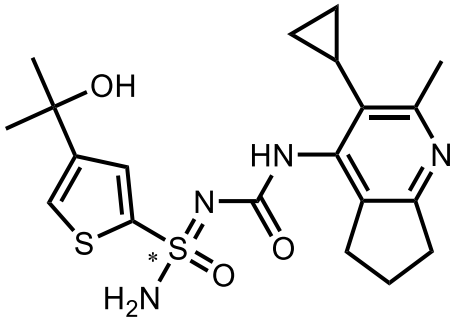
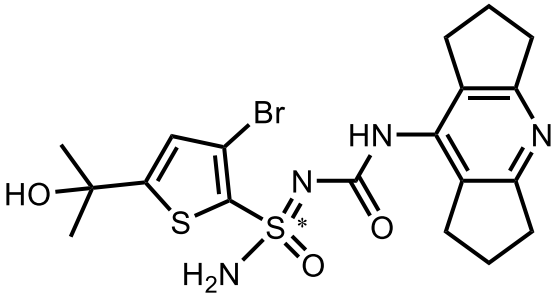
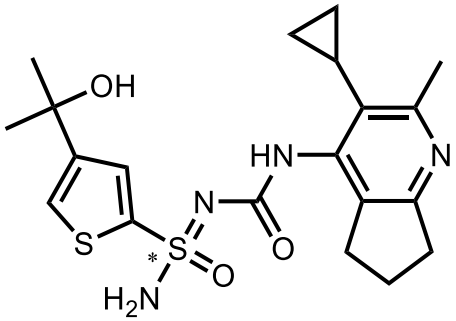
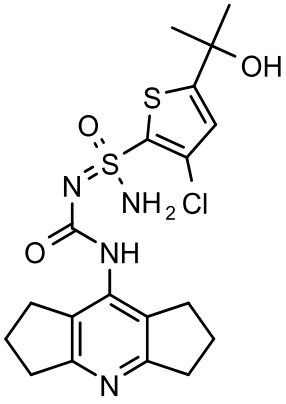
615a		**683a**	
615b		**683b**	
616		**684**	
616a		**684a**	
616b		**684b**	

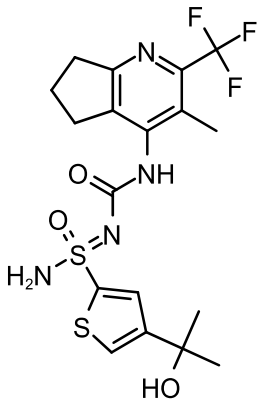
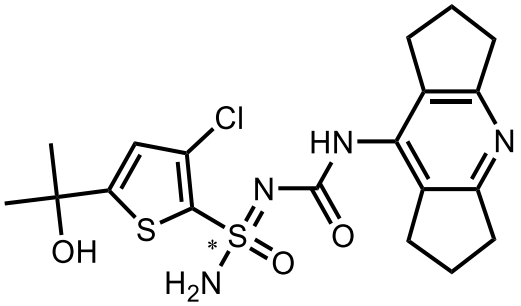
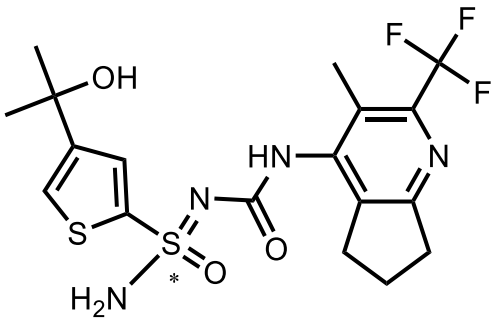
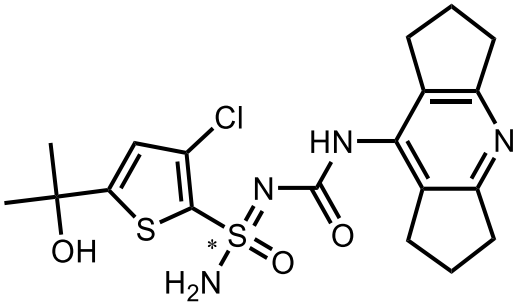
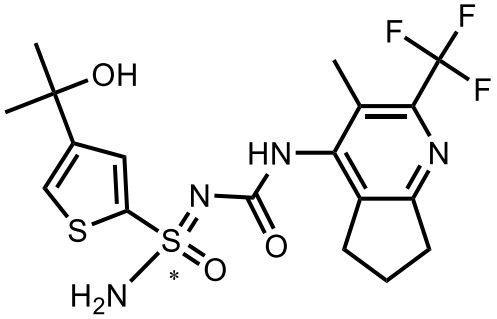
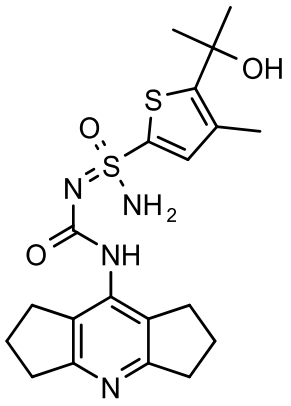
617		**685**	
617a		**685a**	
617b		**685b**	
618		**686**	

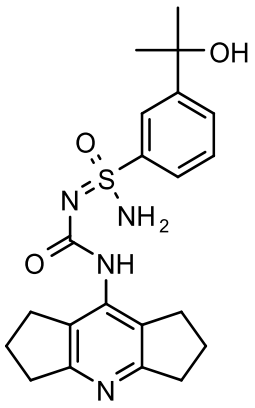
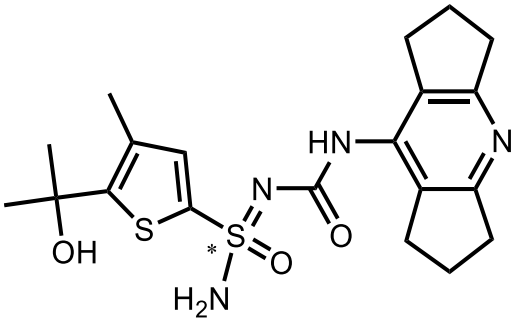
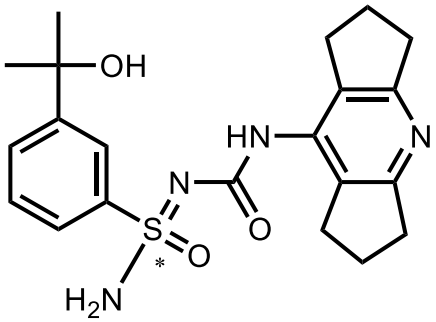
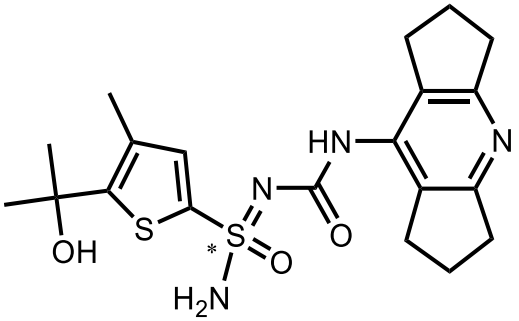
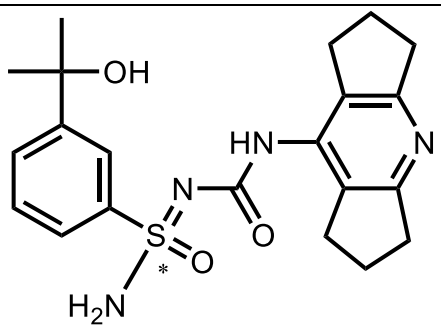
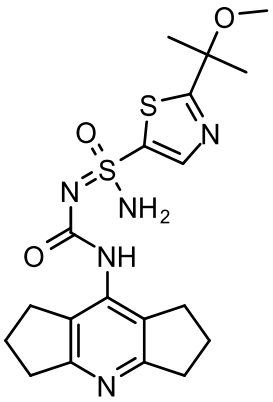
618a		**686a**	
618b		**686b**	
619		**687**	
620		**687a**	

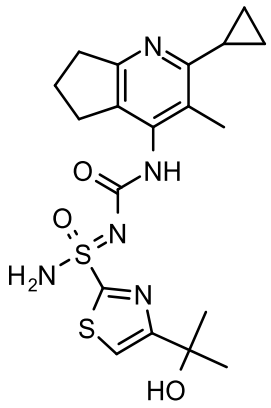
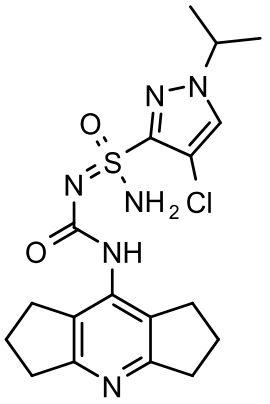
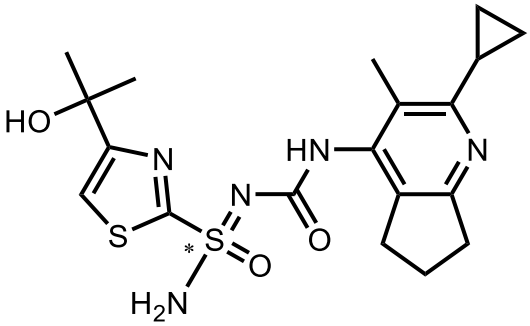
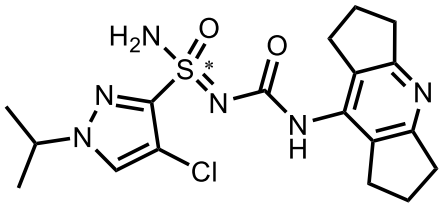
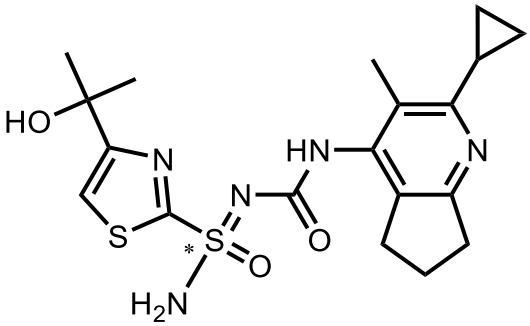
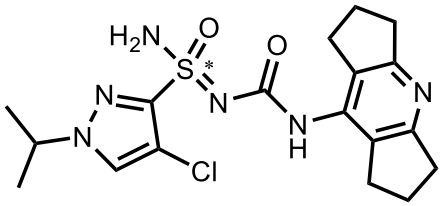
620a		**687b**	
620b		**688**	
621		**688a**	
621a		**688b**	

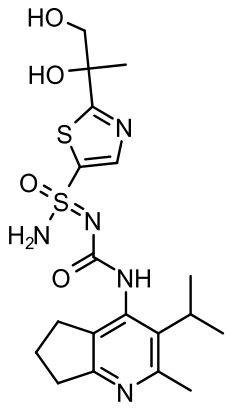
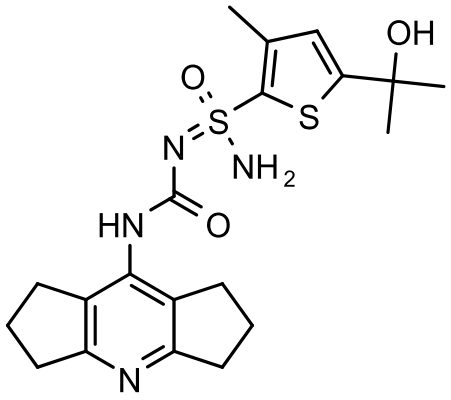
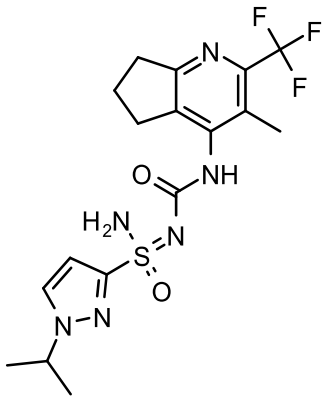
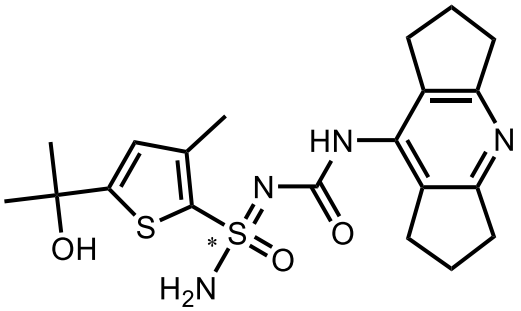
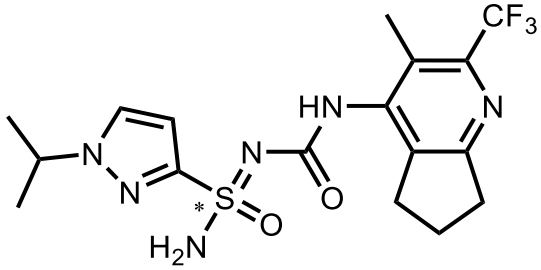
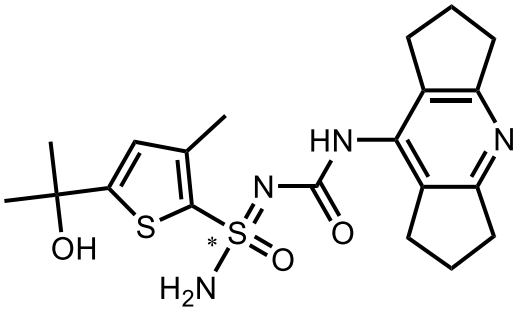
621b		**689**	
622		**689a**	
622a		**689b**	
622b		**690**	

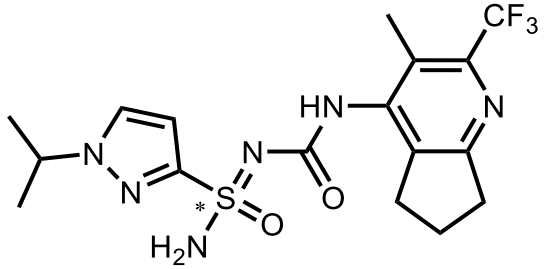
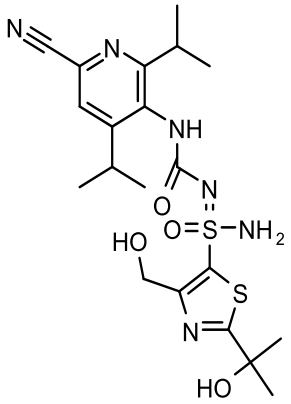
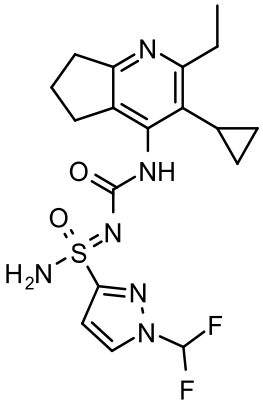
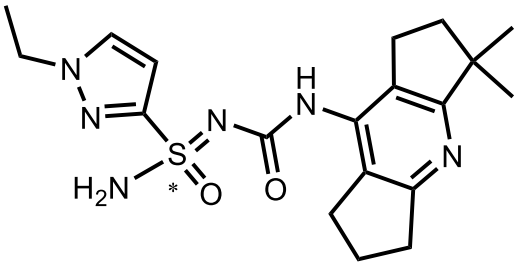
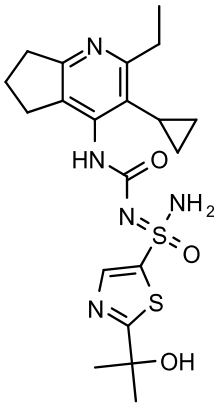
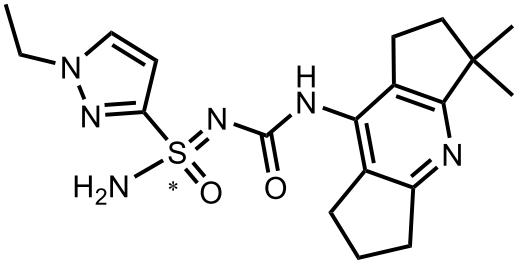
623		**690a**	
623a		**690b**	
623b		**691**	

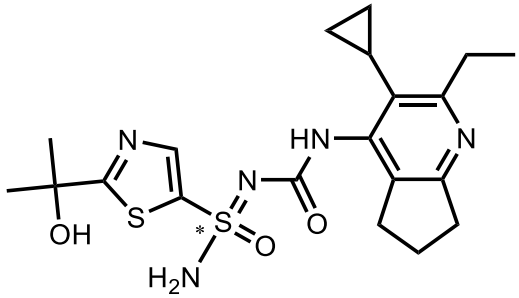
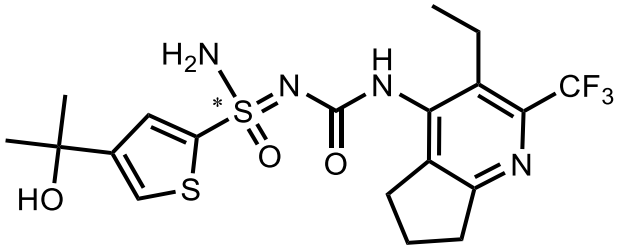
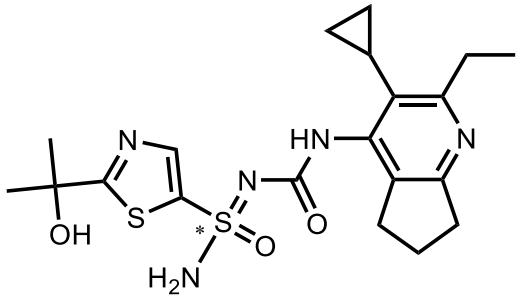
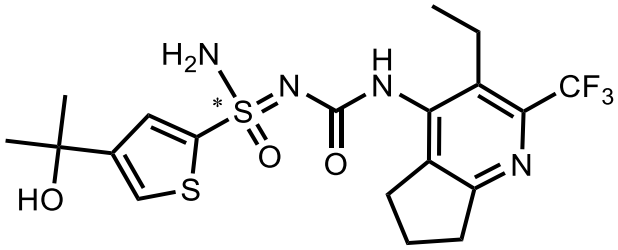
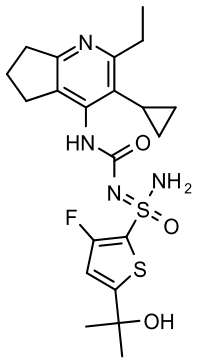
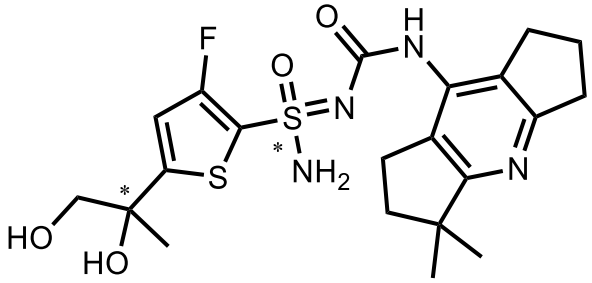
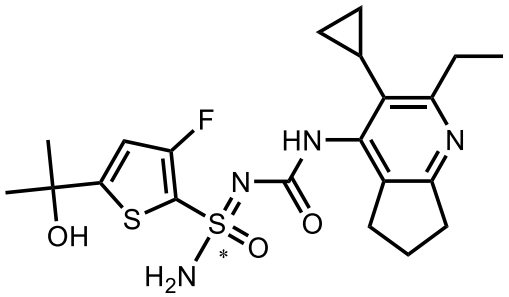
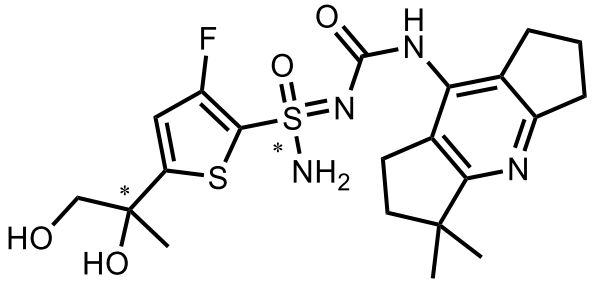
624		**691a**	
624a		**691b**	
624b		**692**	

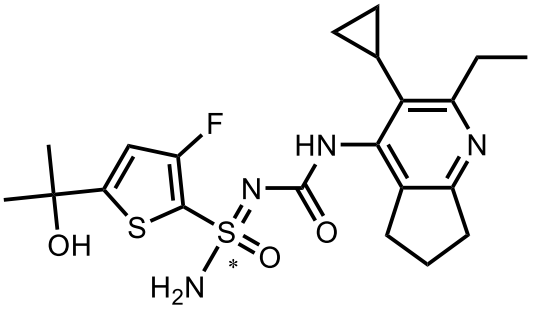
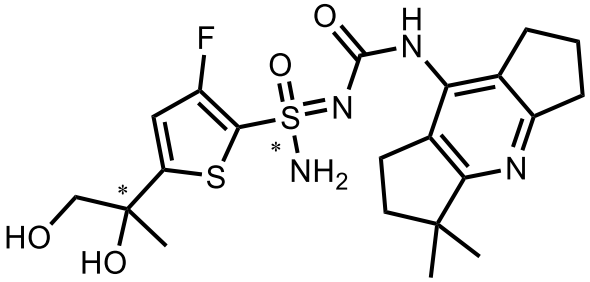
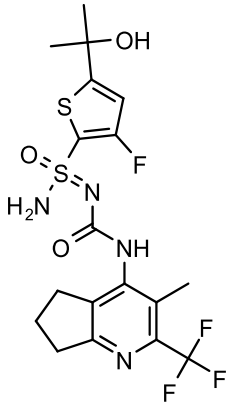
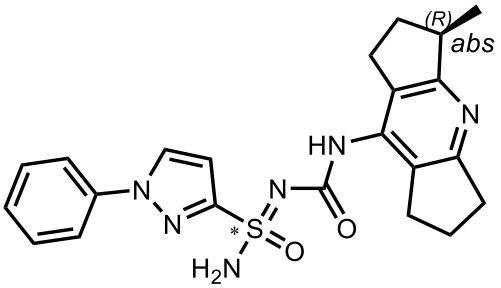
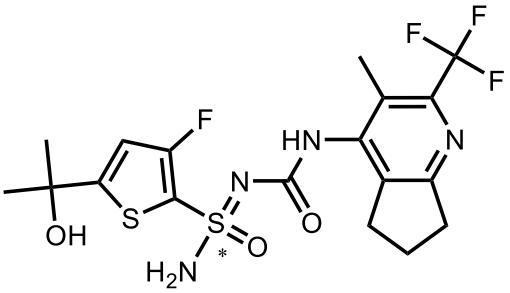
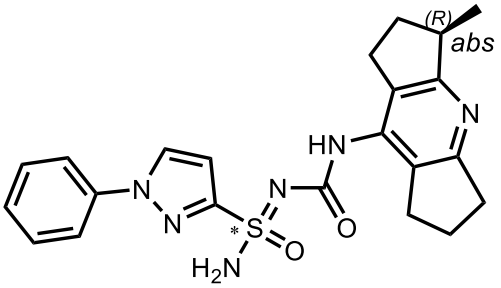
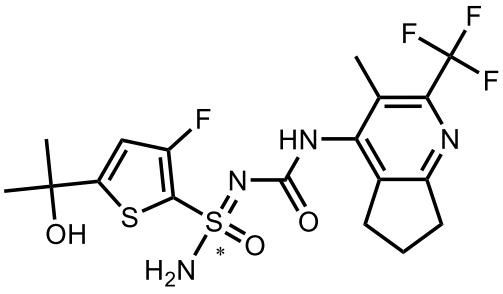
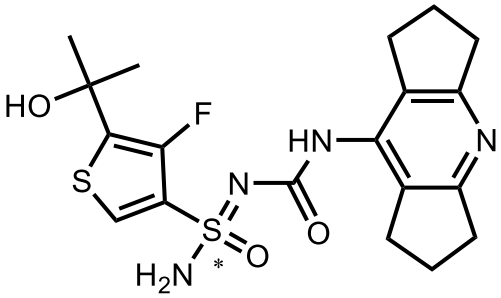
625		**692a**	
625a		**692b**	
625b		**693**	

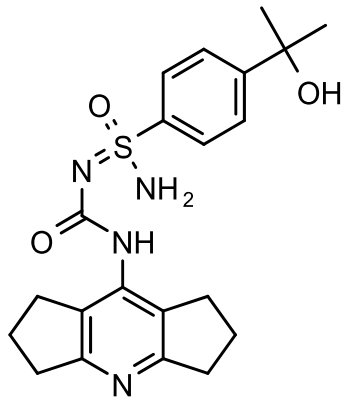
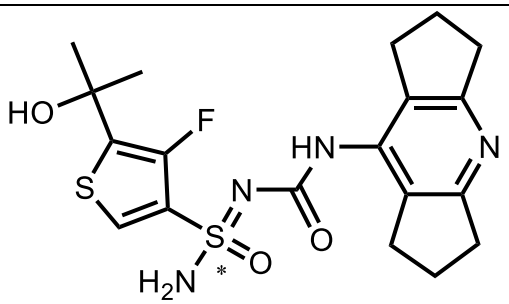
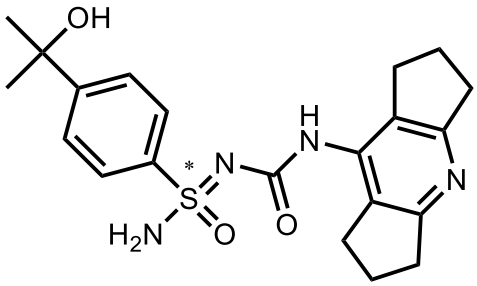
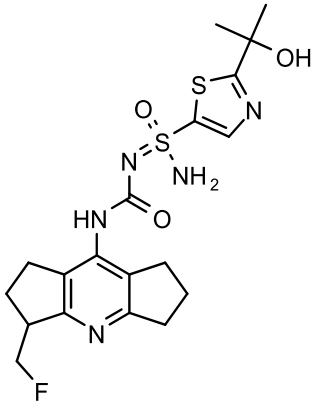
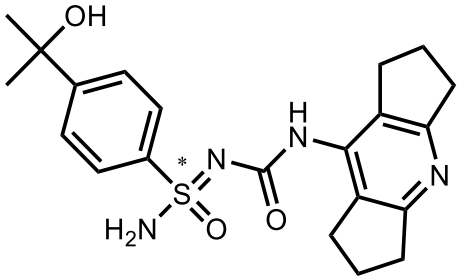
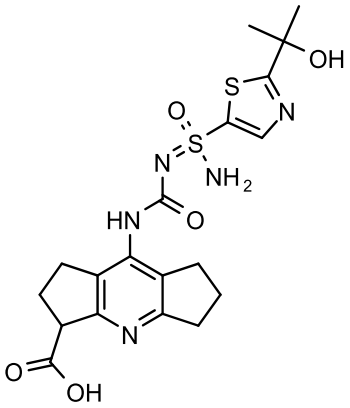
626		**694**	
626a		**694a**	
626b		**694b**	

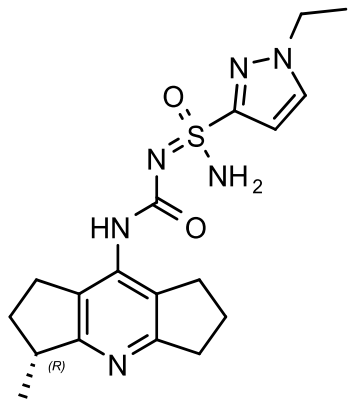
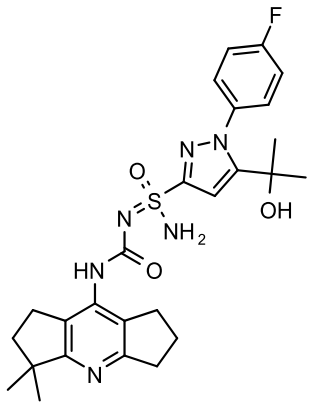
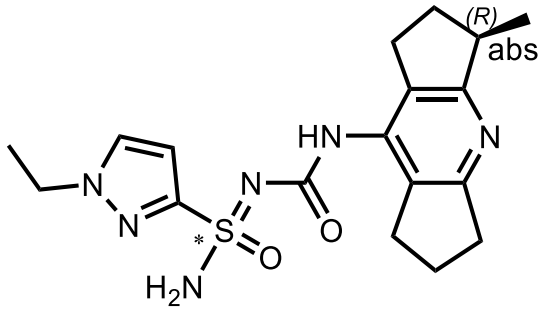
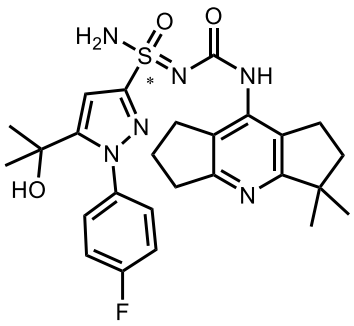
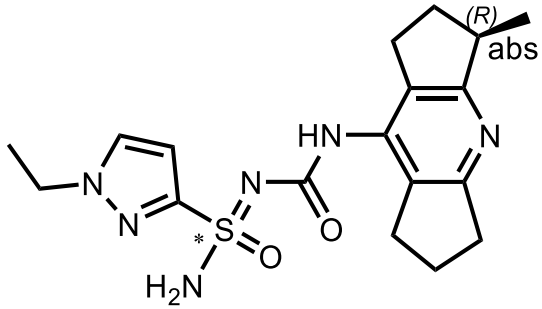
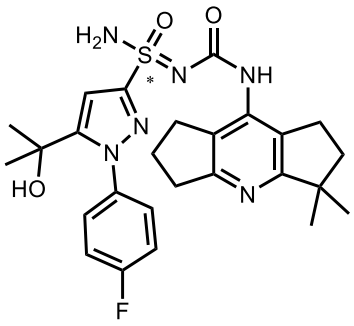
627		**695**	
628		**695a**	
628a		**695b**	

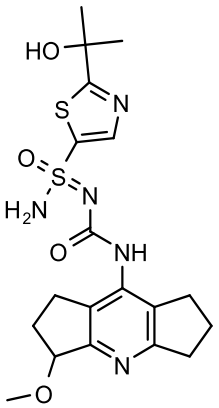
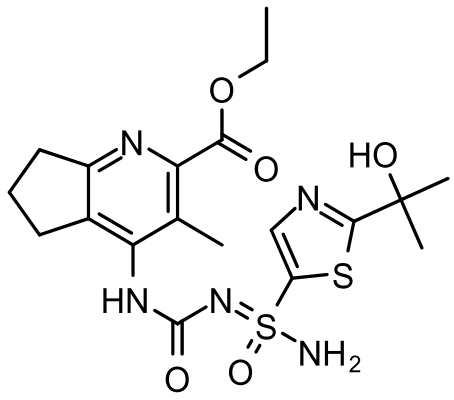
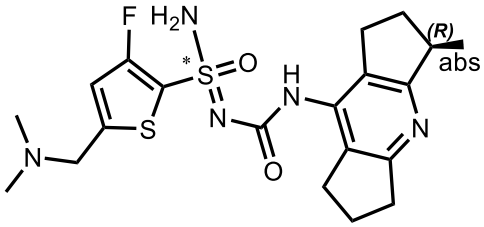
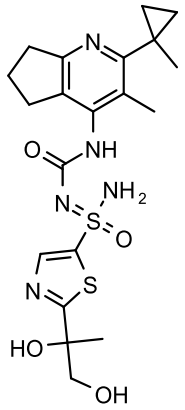
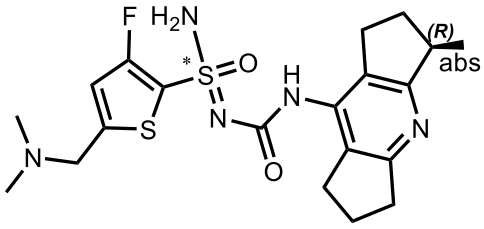
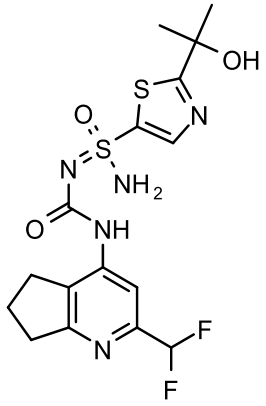
628b		**696**	
629		**697a**	
630		**697b**	

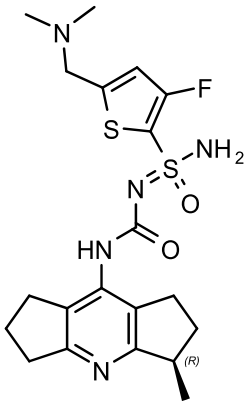
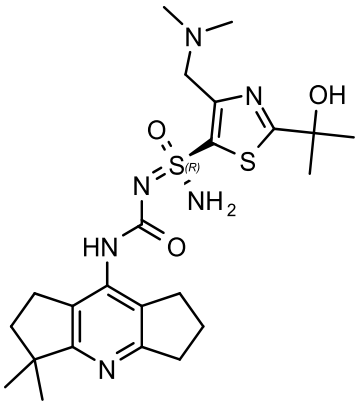
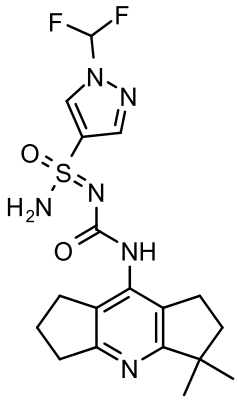
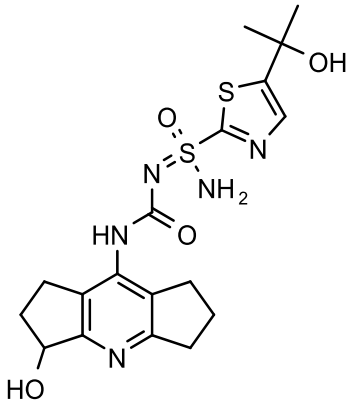
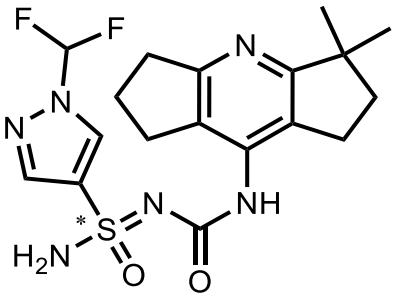
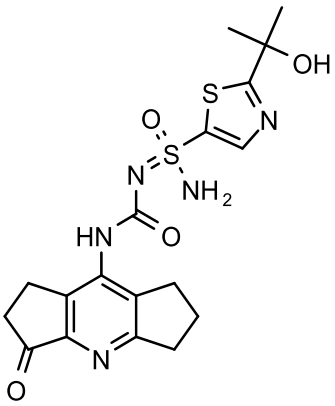
630a		**698a**	
630b		**698b**	
631		**699a**	
631a		**699b**	

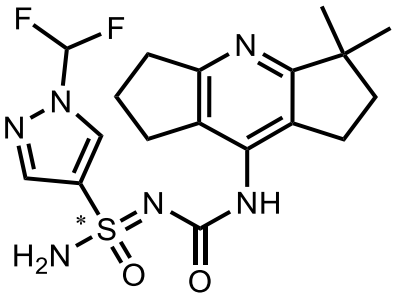
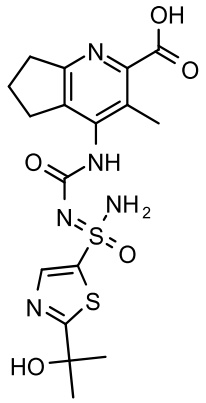
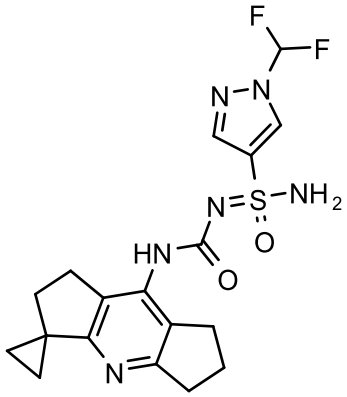
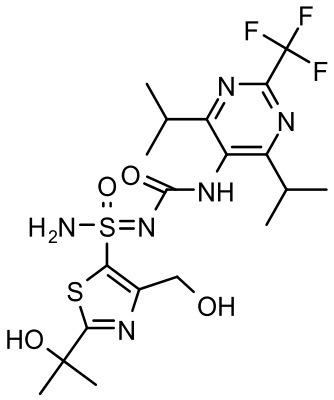
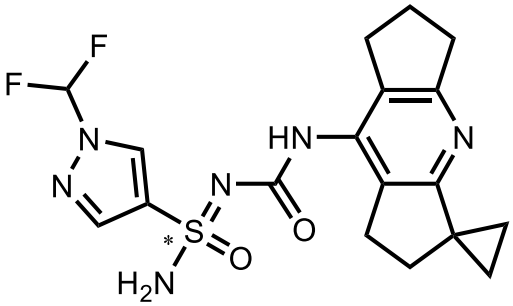
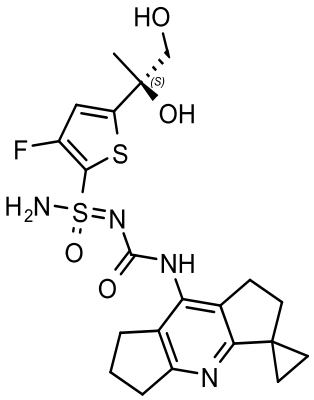
631b		**699c**	
632		**700a**	
632a		**700b**	
632b		**701a**	

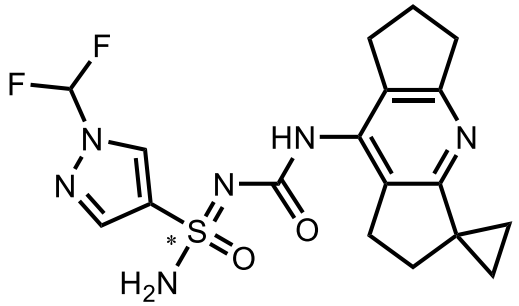
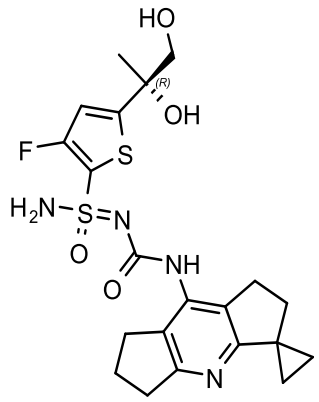
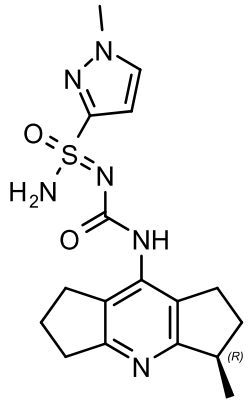
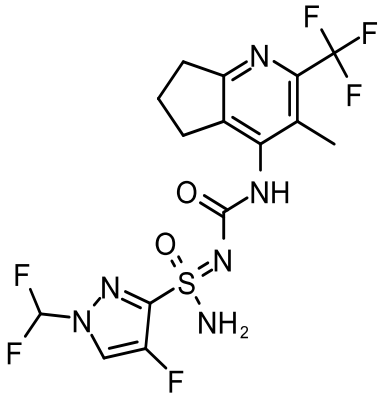
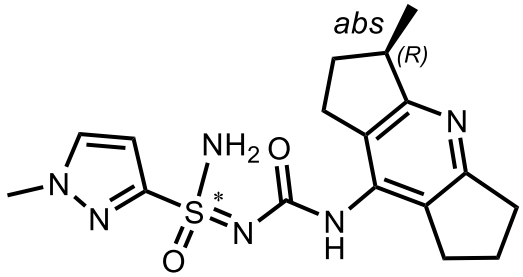
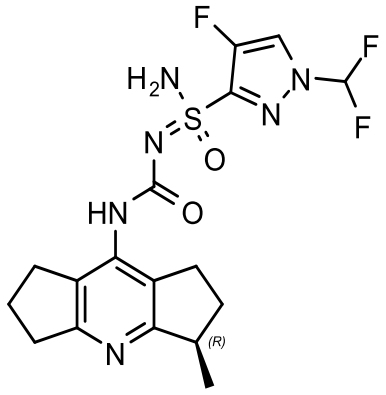
633		**701b**	
633a		**702**	
633b		**703**	

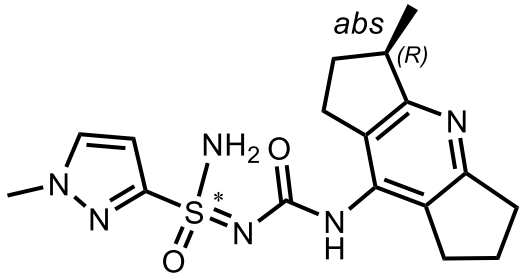
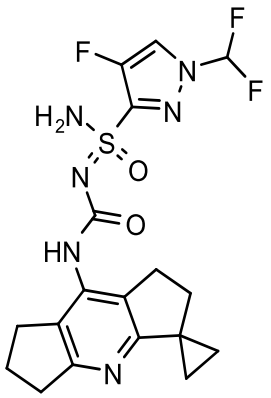
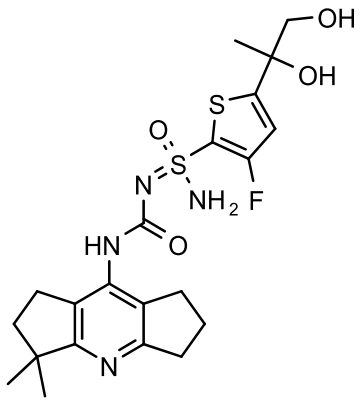
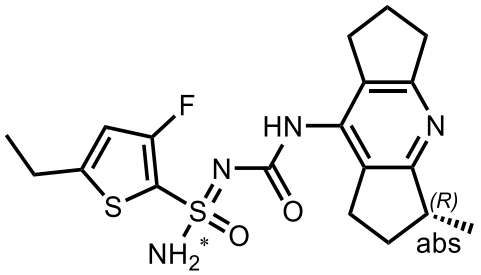
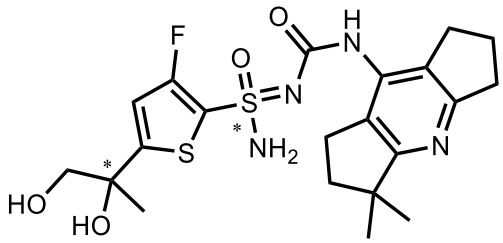
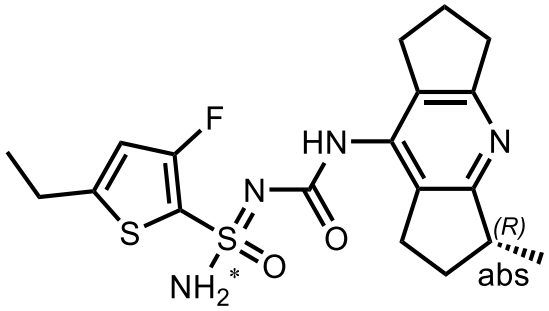
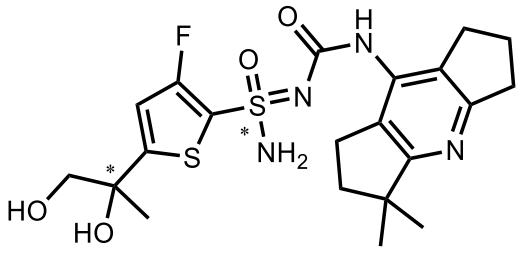
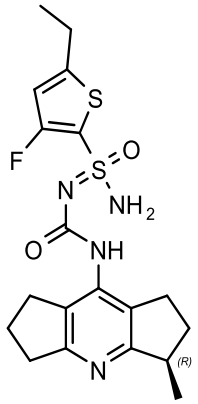
634		**704**	
634a		**705a**	
634b		**705b**	

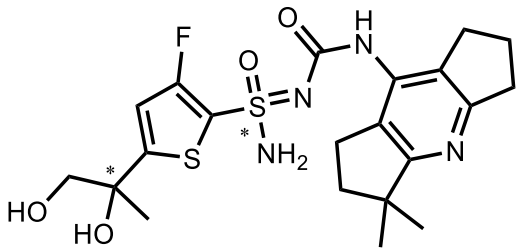
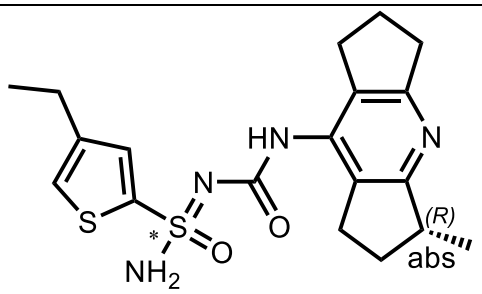
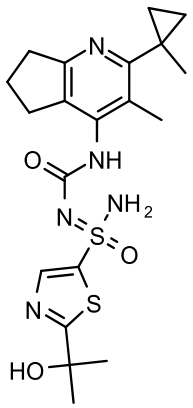
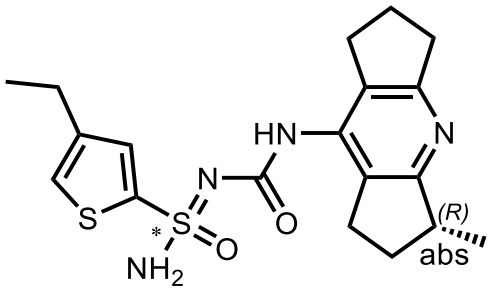
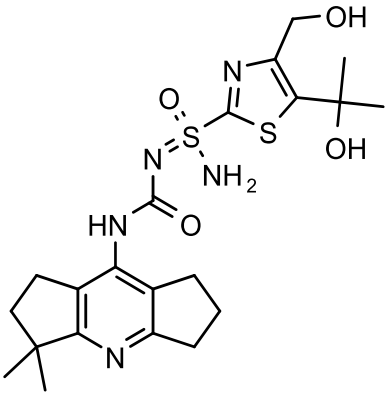
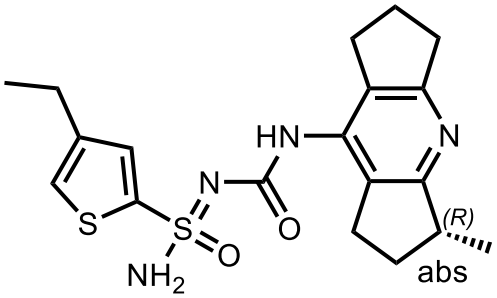
635		**706**	
636a		**707**	
636b		**708**	

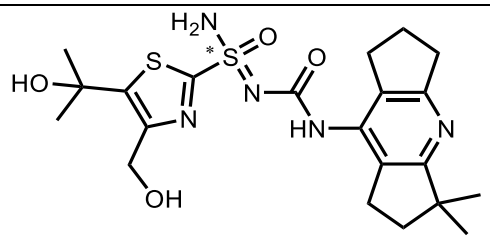
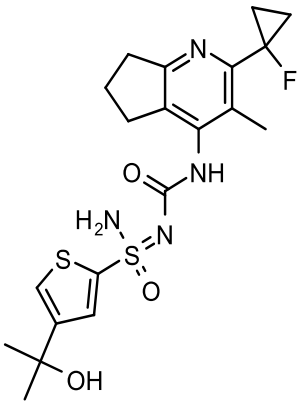
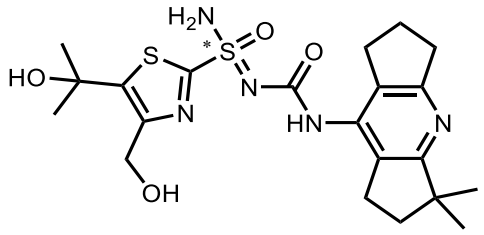
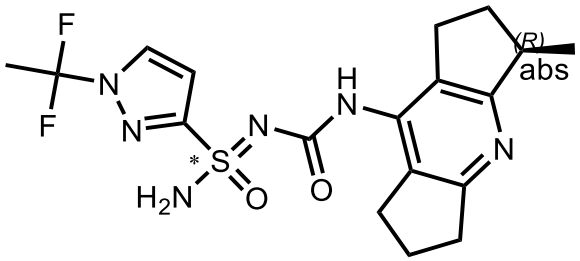
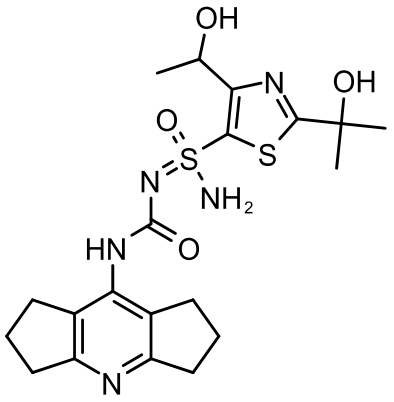
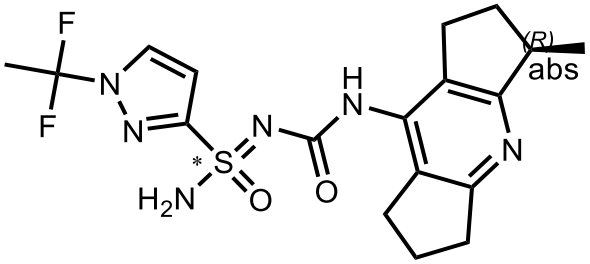
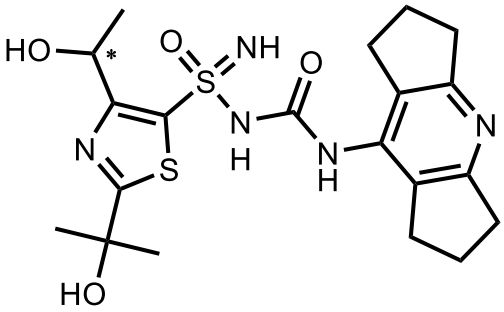
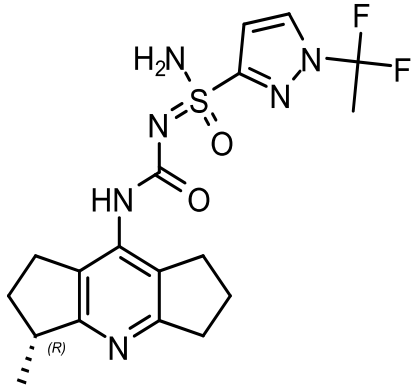
636c		**709**	
637		**710**	
637a		**711**	

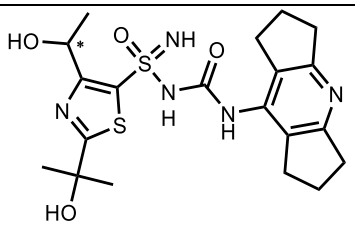
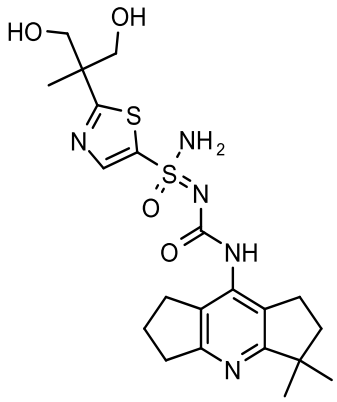
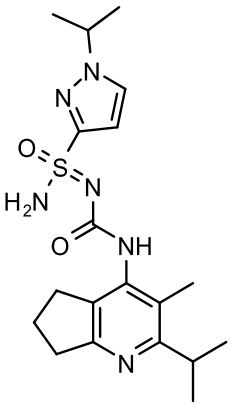
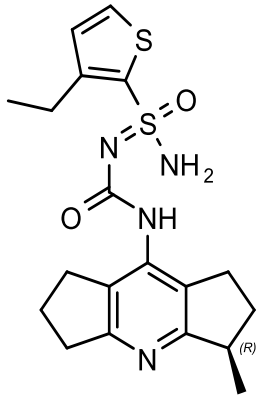
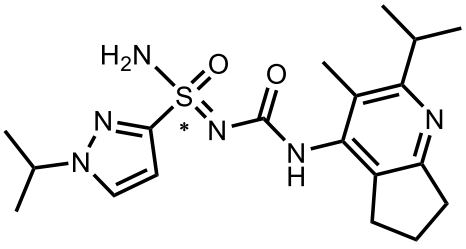
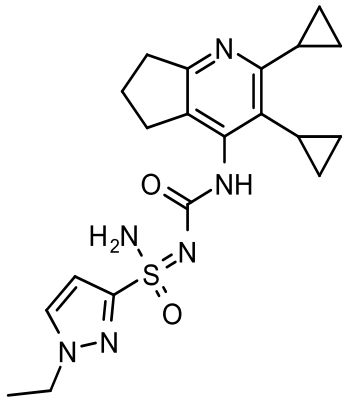
637b		**712**	
638		**713**	
638a		**716a**	

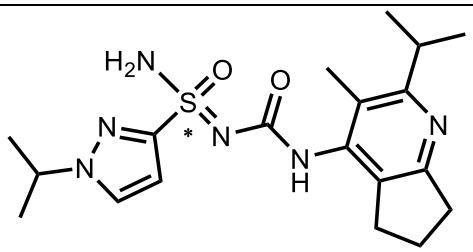
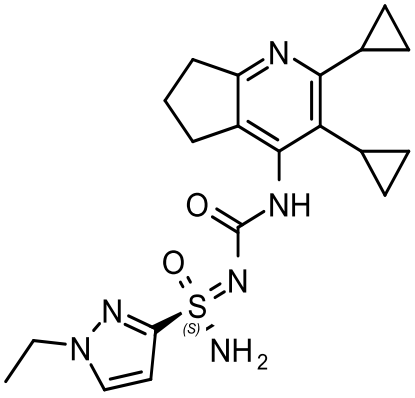
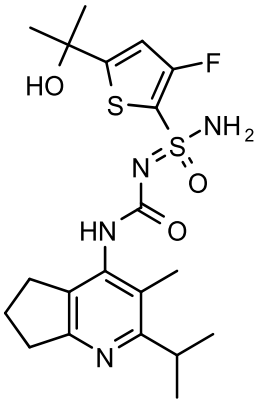
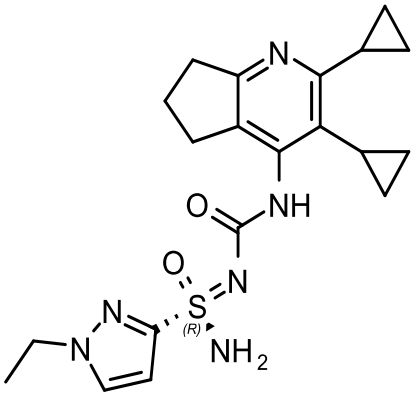
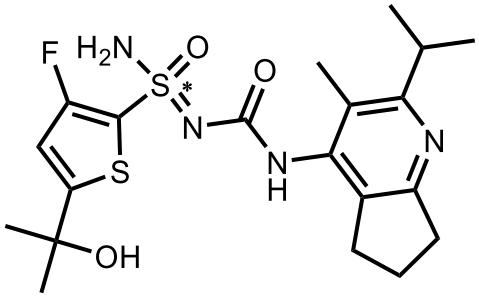
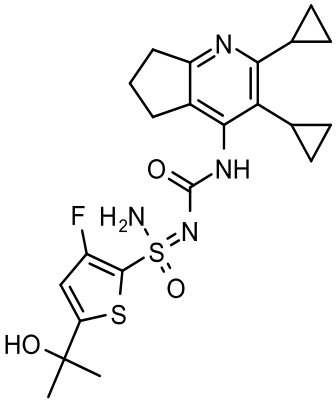
638b		**716b**	
639		**717**	
639a		**718a**	

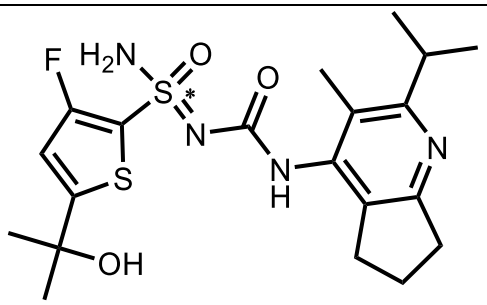
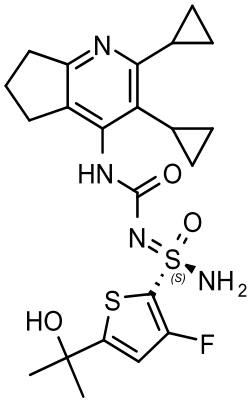
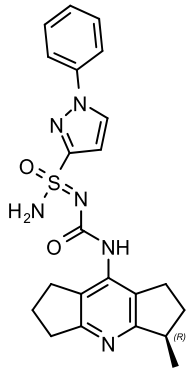
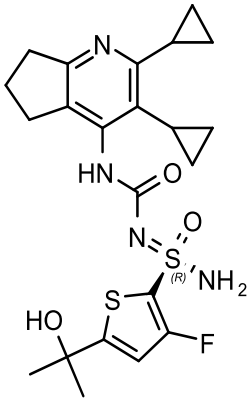
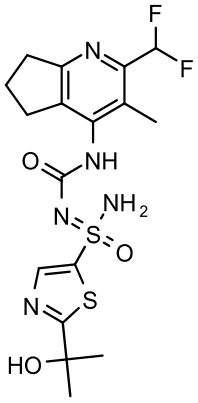
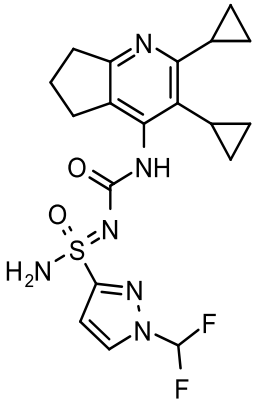
639b		**719**	
640		**720a**	
640a		**720b**	
640b		**720c**	

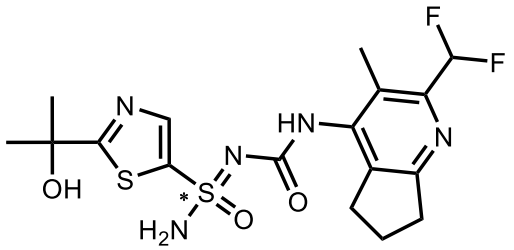
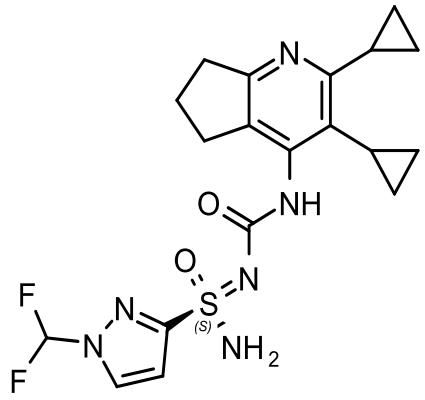
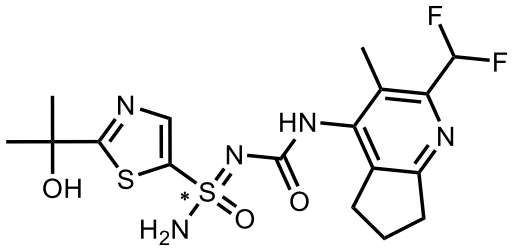
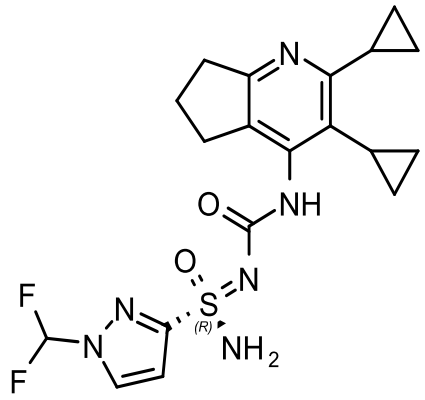
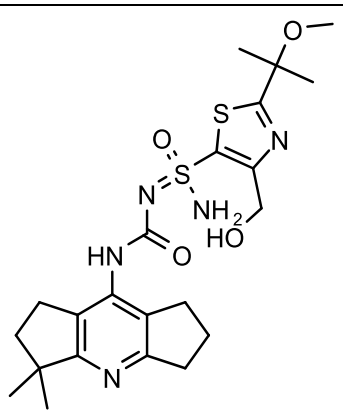
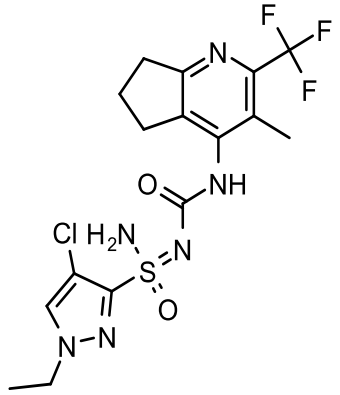
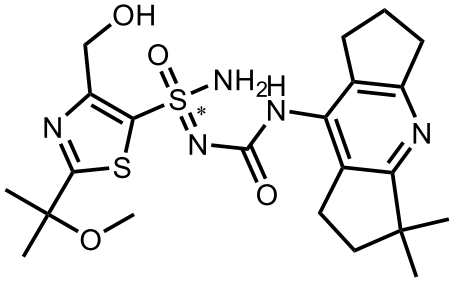
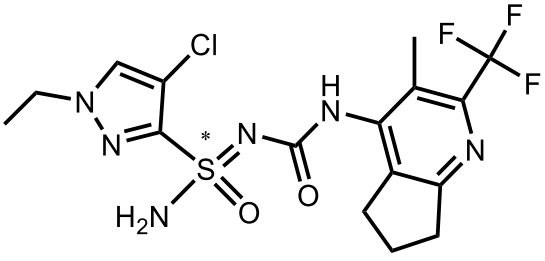
640c		**721a**	
641		**721b**	
642		**721c**	

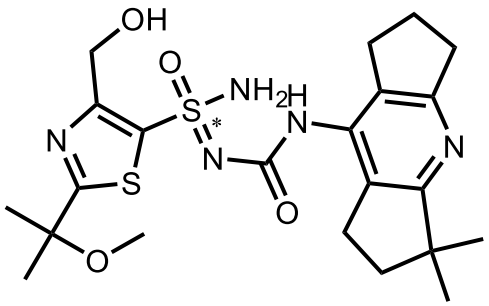
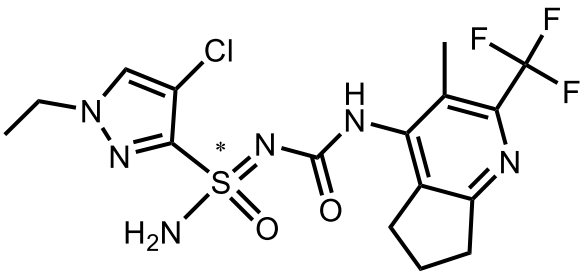
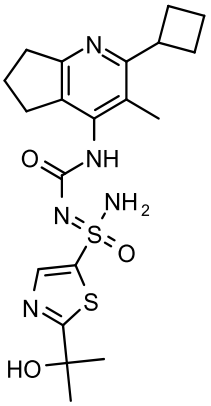
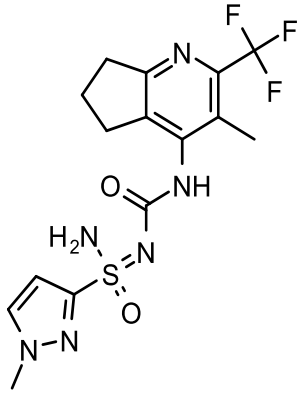
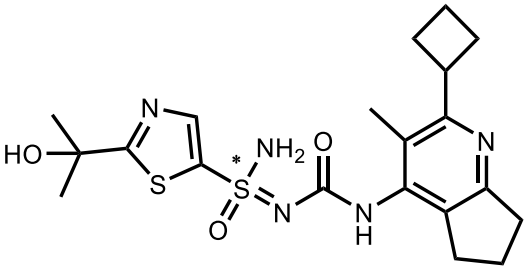
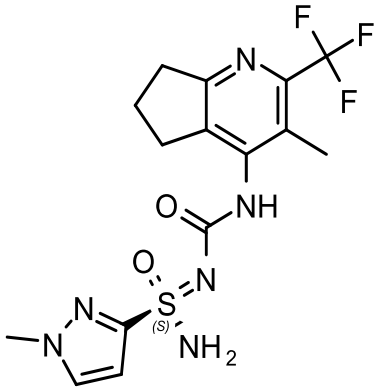
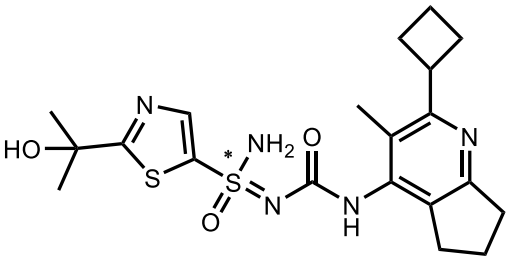
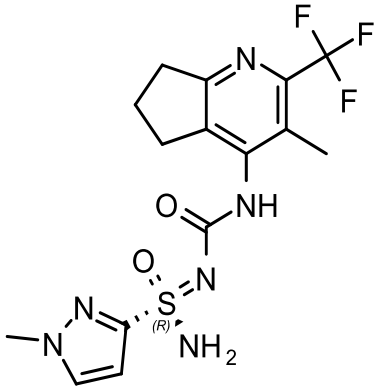
642a		**722**	
642b		**723a**	
643		**723b**	
643a		**723c**	

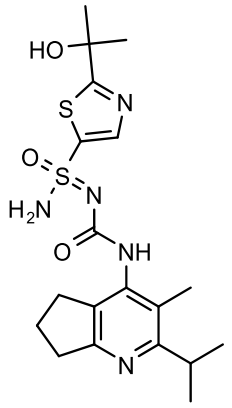
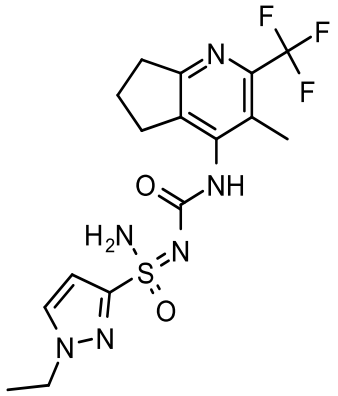
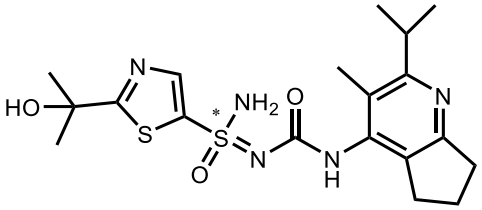
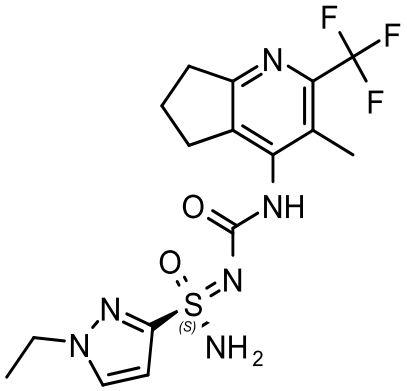
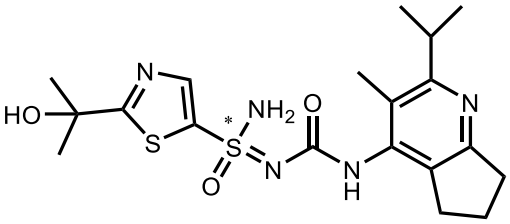
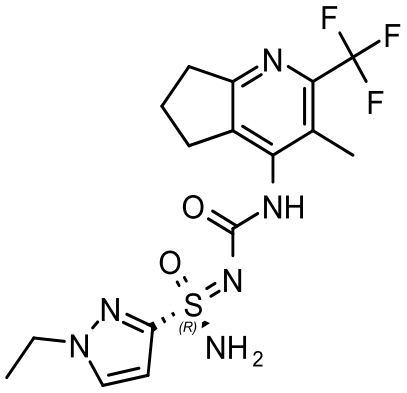
643b		**724**	
644		**725a**	
644a		**726**	

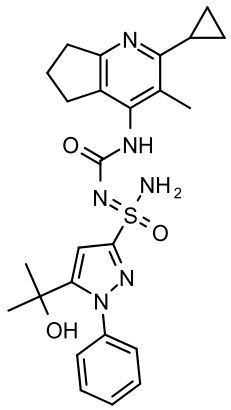
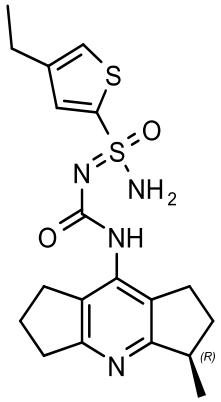
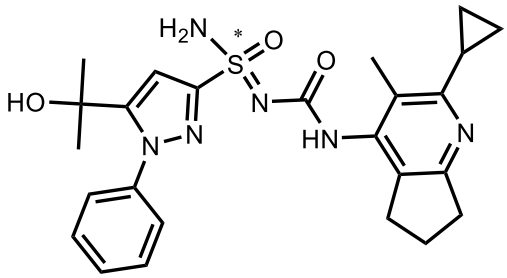
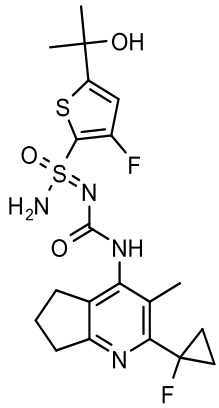
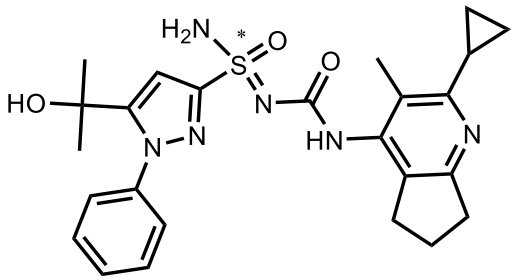
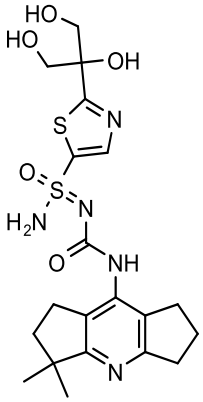
644b		**726a**	
645		**726b**	
645a		**727**	

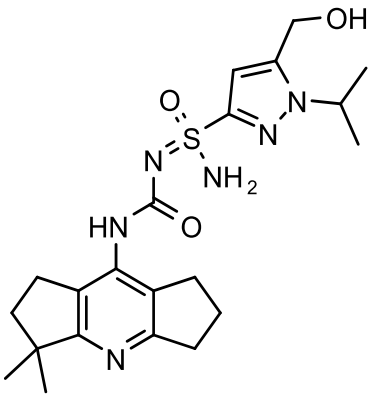
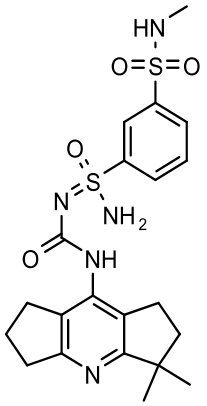
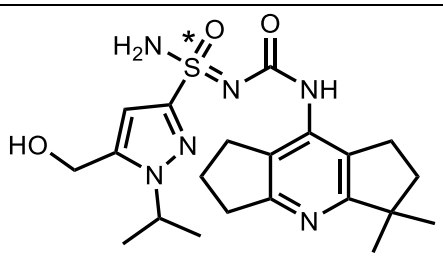
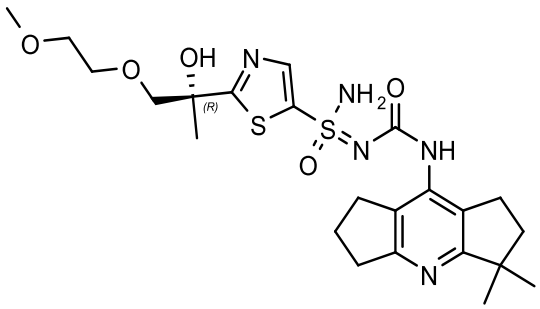
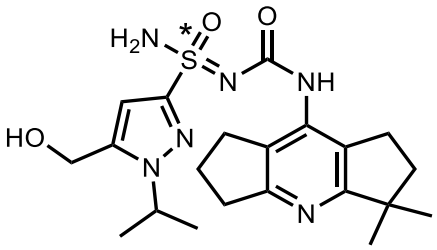
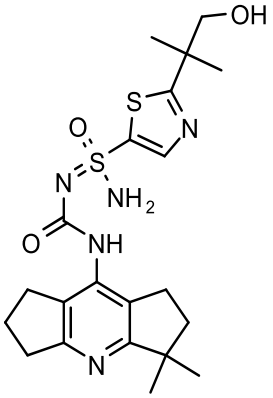
645b		**727a**	
646a		**727b**	
647		**728**	

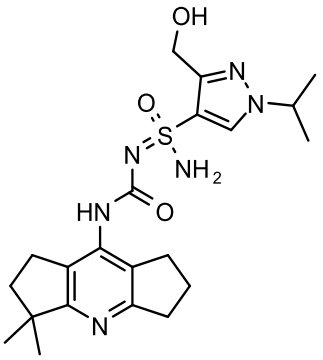
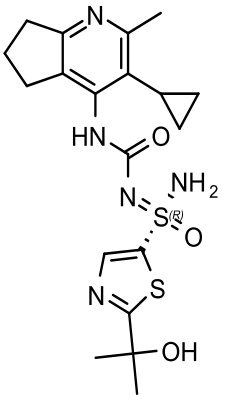
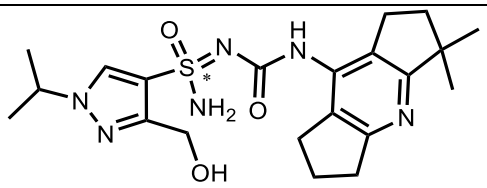
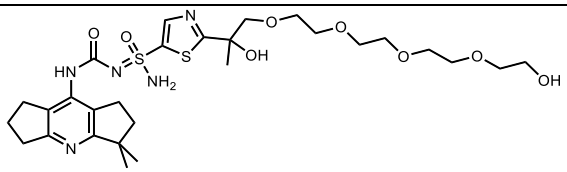
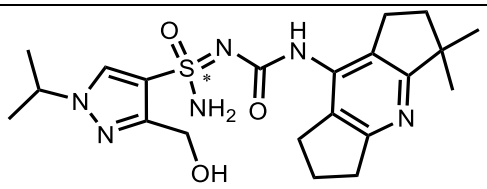
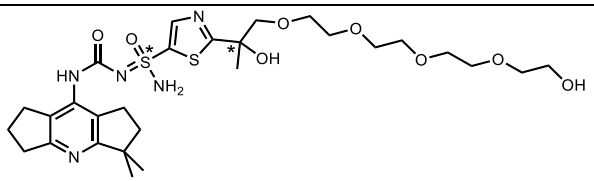
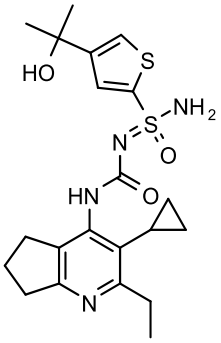
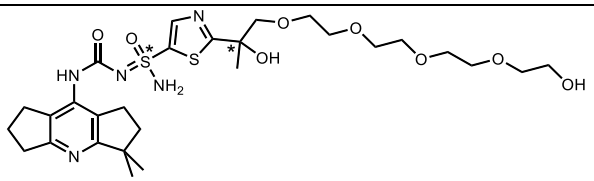
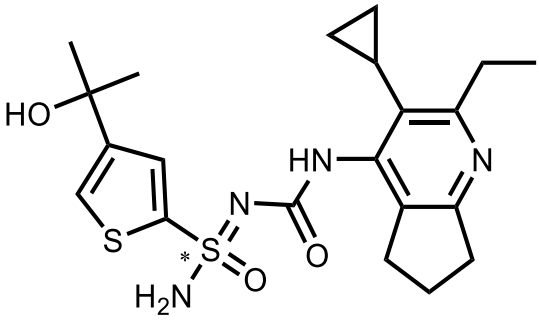
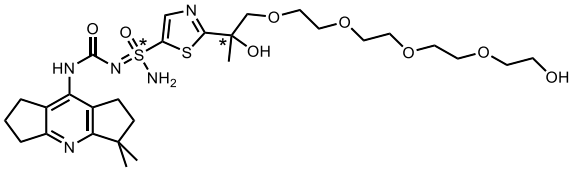
647a		**728a**	
647b		**728b**	
648		**729**	
648a		**729a**	

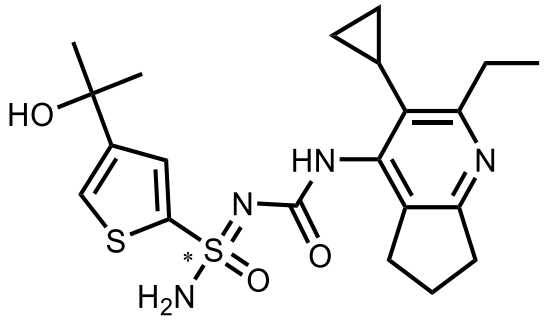
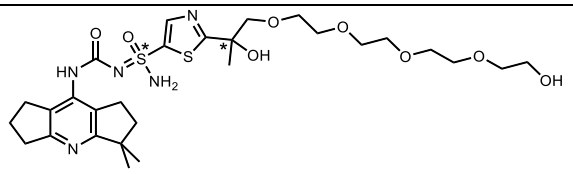
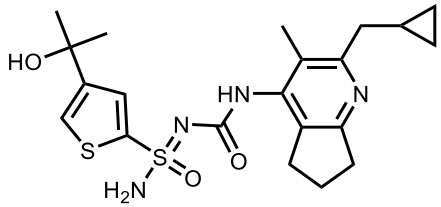
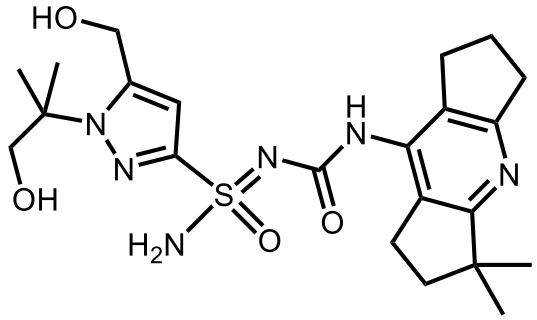
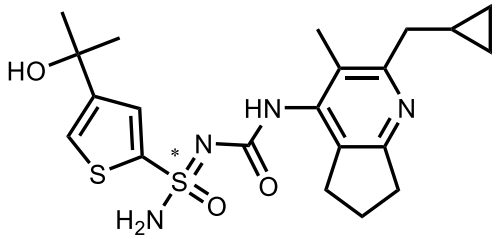
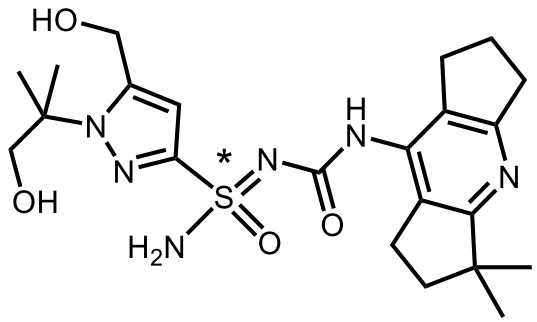
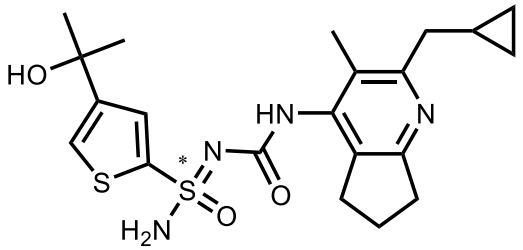
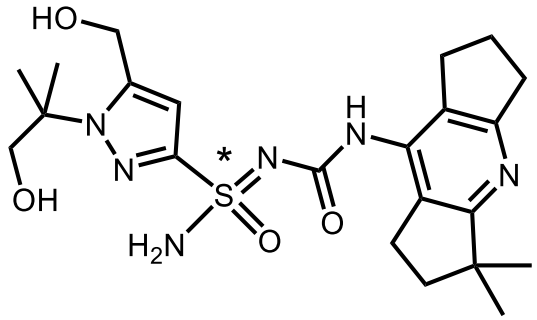
648b		**729b**	
649		**730**	
649a		**730a**	
649b		**730b**	

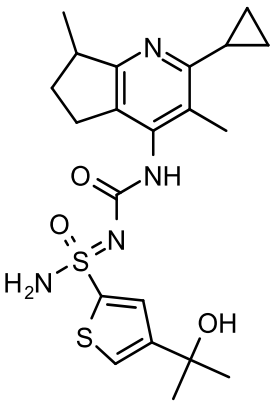
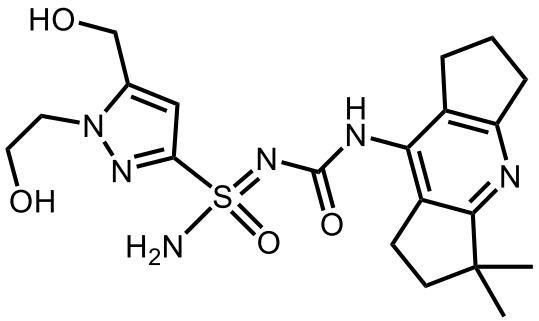
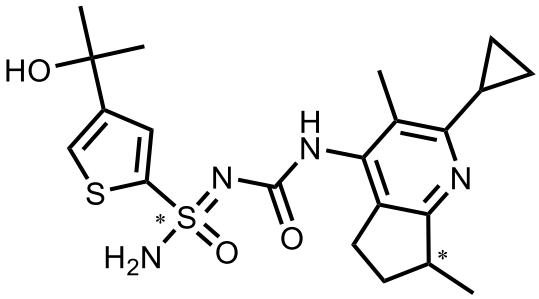
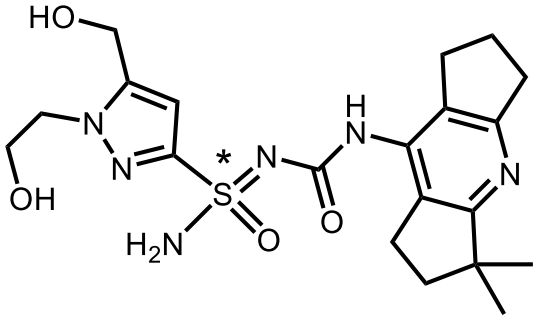
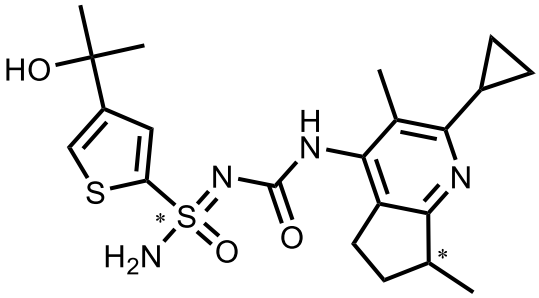
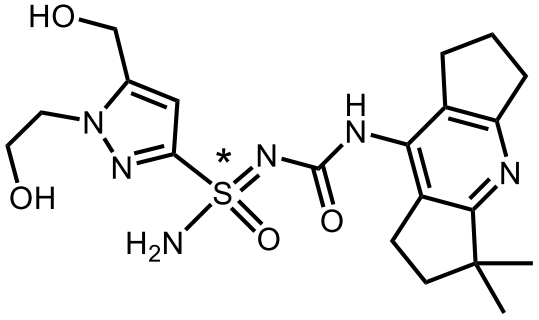
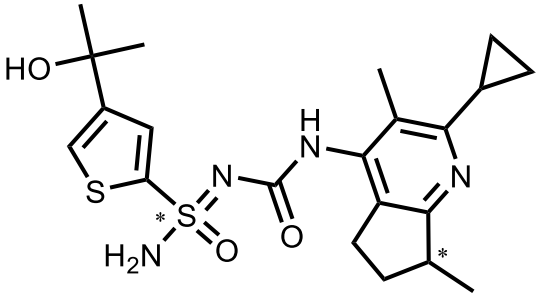
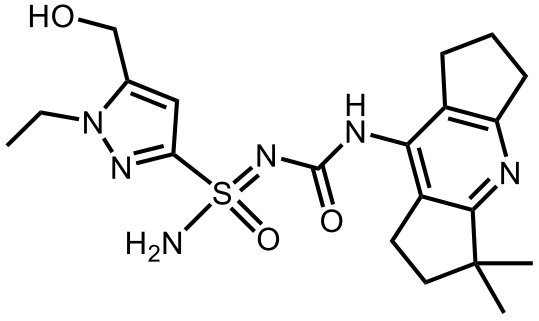
650		**731**	
650a		**731a**	
650b		**731b**	

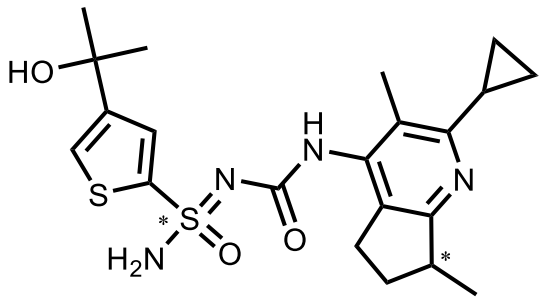
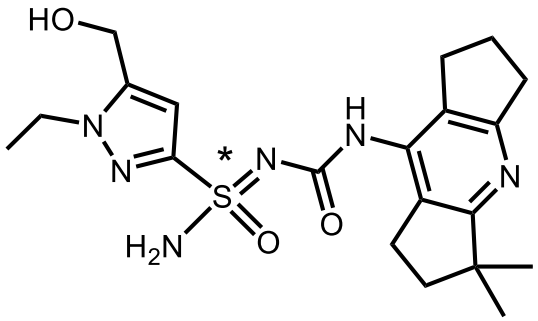
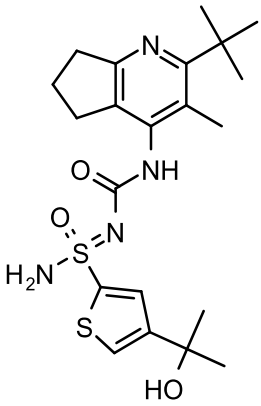
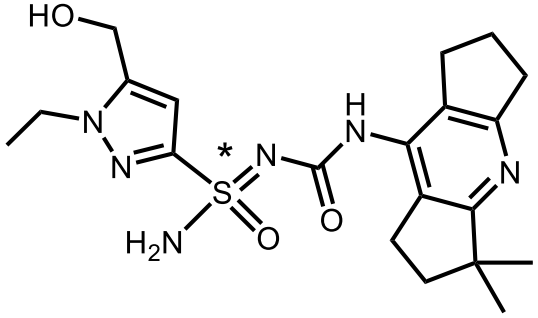
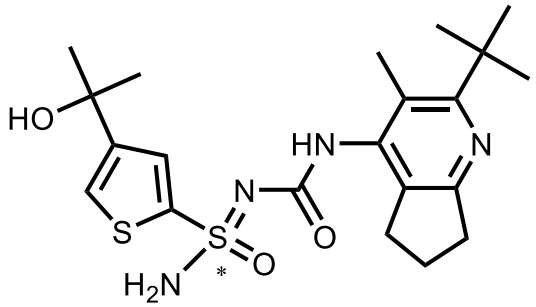
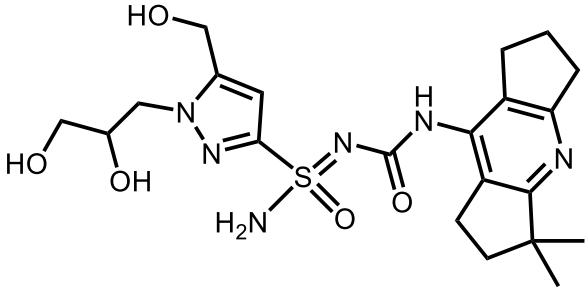
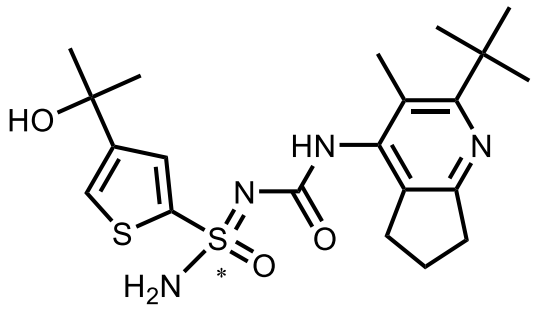
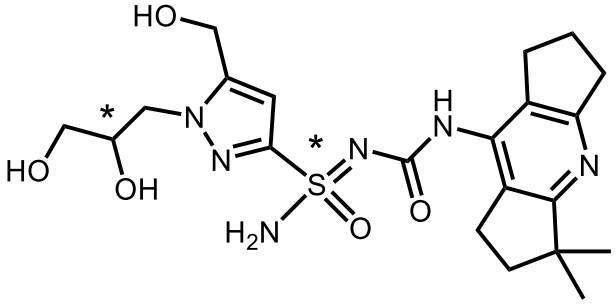
651		**732a**	
651a		**733**	
651b		**734**	

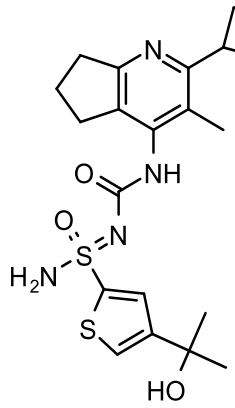
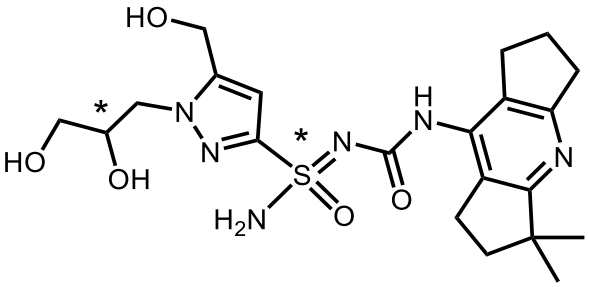
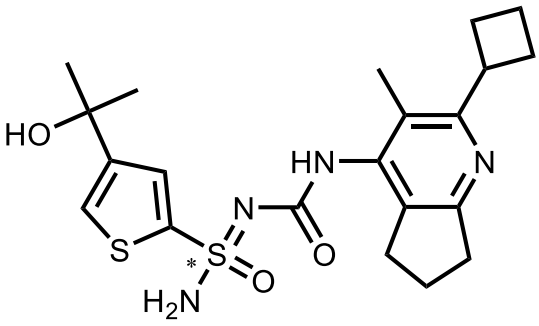
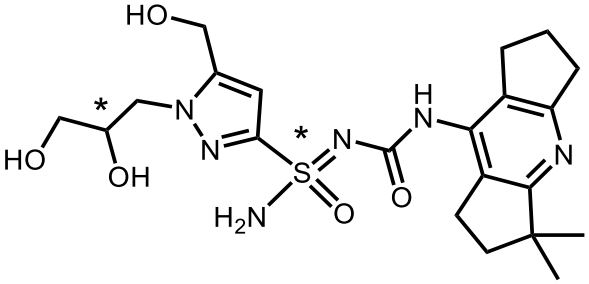
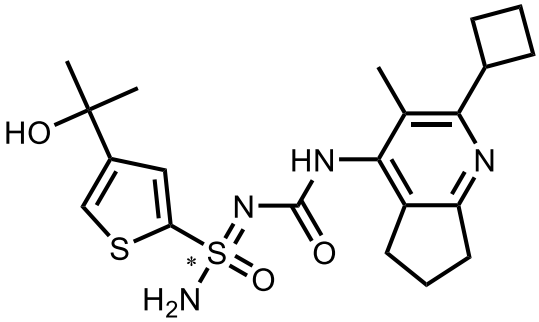
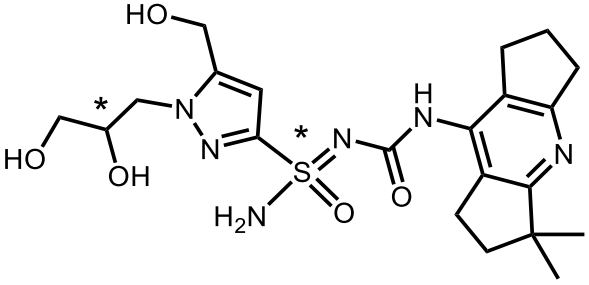
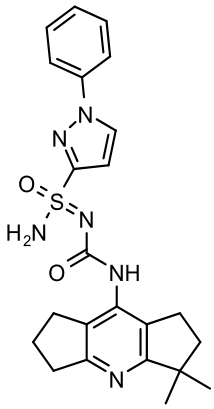
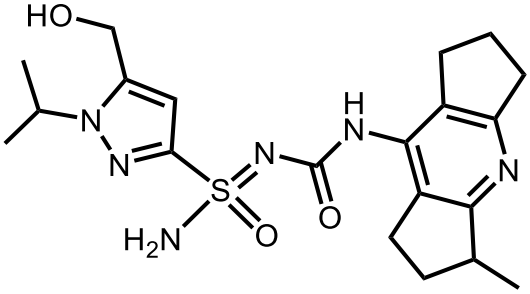
652		**735**	
652a		**736**	
652b		**737**	

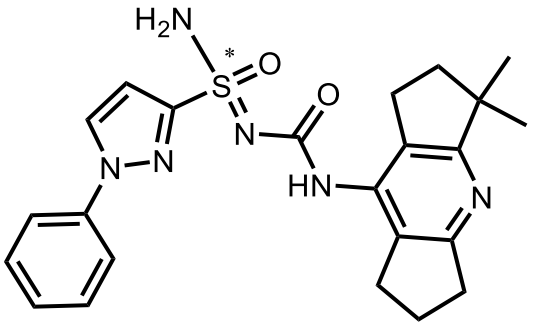
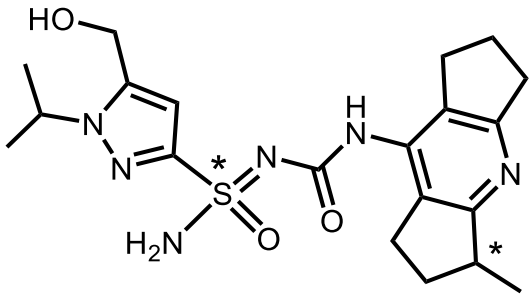
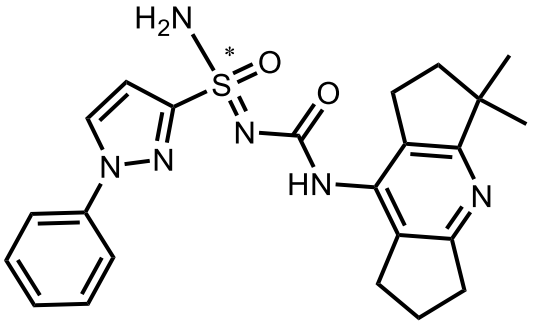
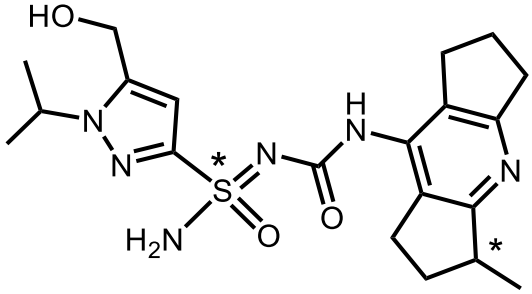
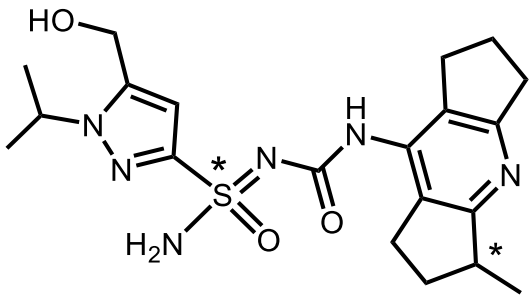
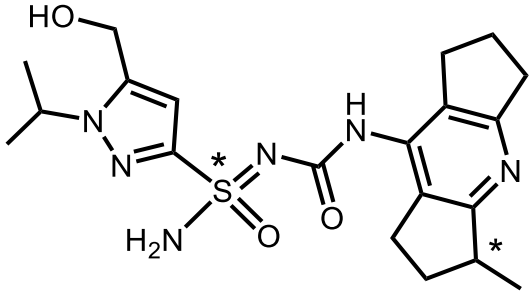
653		**738**	
653a		**739**	
653b		**739a**	
654		**739b**	
654a		**739c**	

654b		**739d**	
655		**740**	
655a		**740a**	
655b		**740b**	

656		**741**	
656a		**741a**	
656b		**741b**	
656c		**742**	

656d		**742a**	
657		**742b**	
657a		**743**	
657b		**743a**	

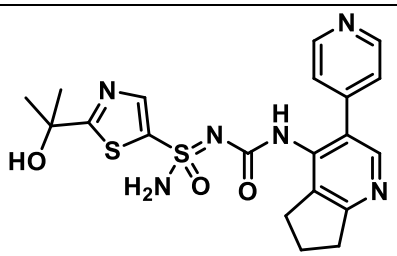
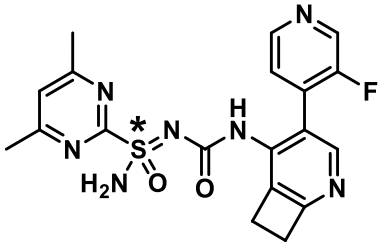
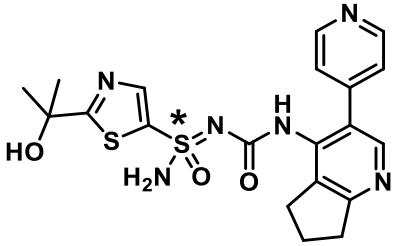
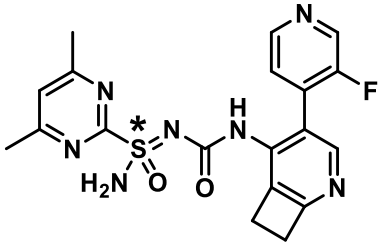
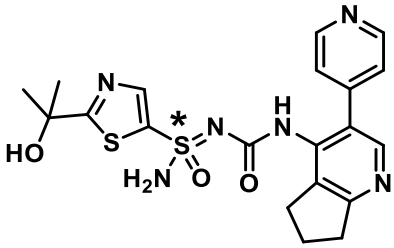
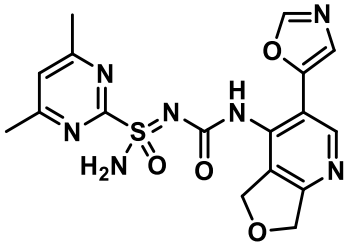
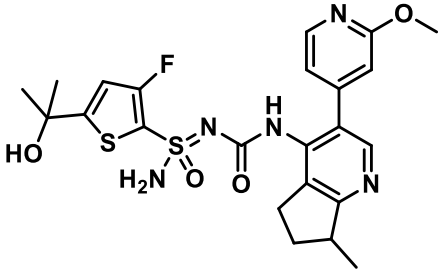
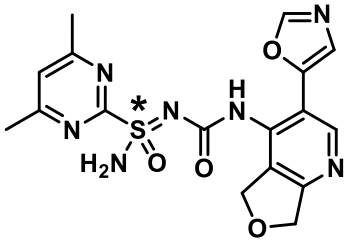
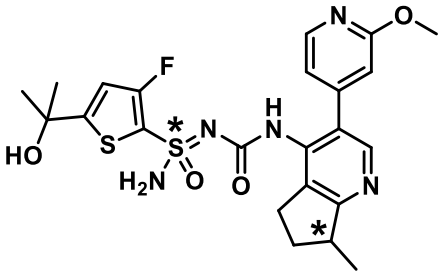
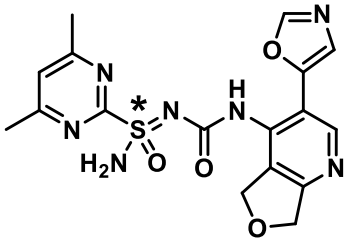
658		**743b**	
658a		**743c**	
658b		**743d**	
659		**744**	

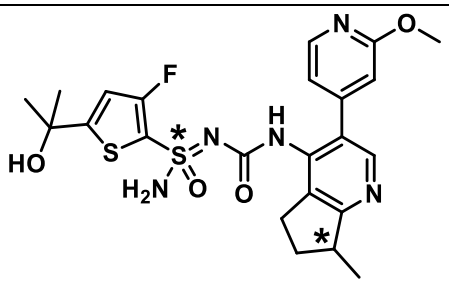
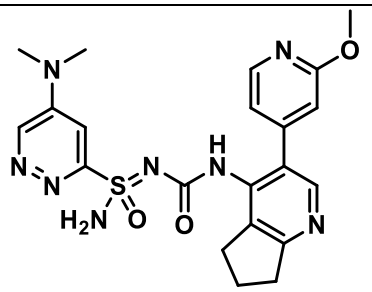
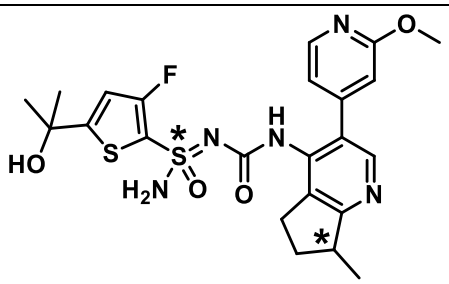
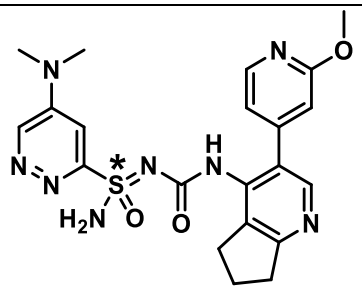
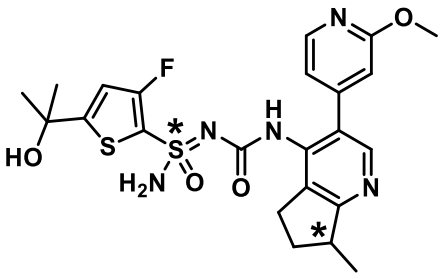
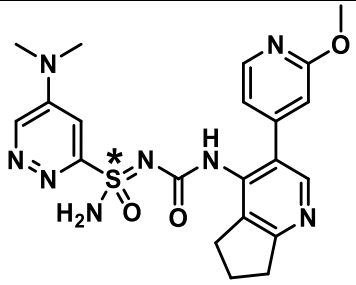
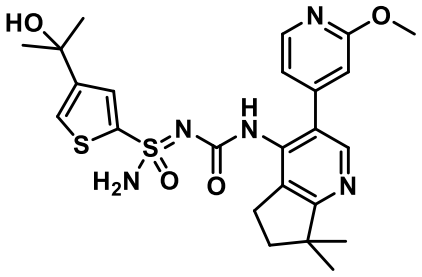
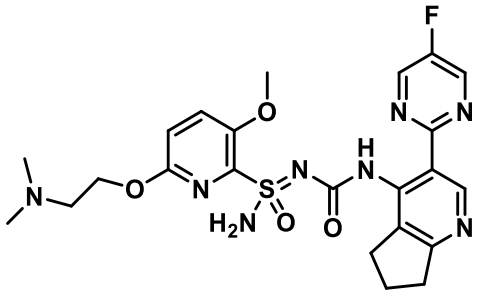
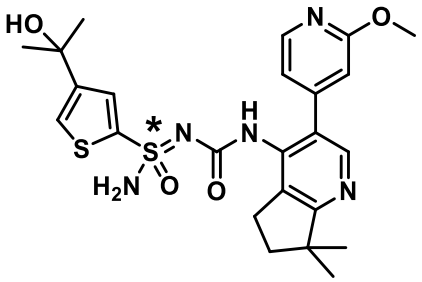
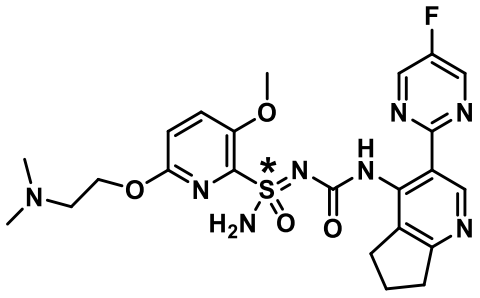
659a		**744a**	
659b		**744b**	
		744c	
		744d	

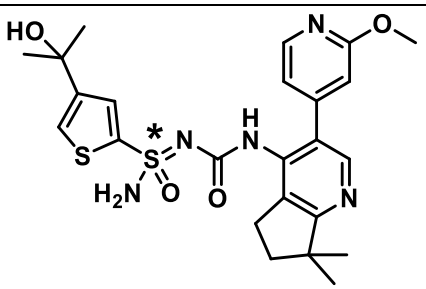
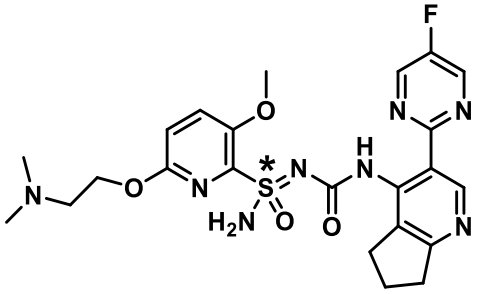
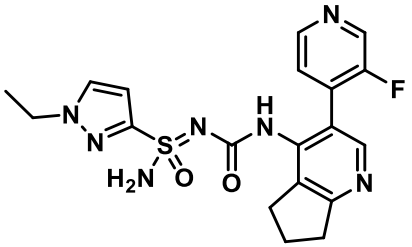
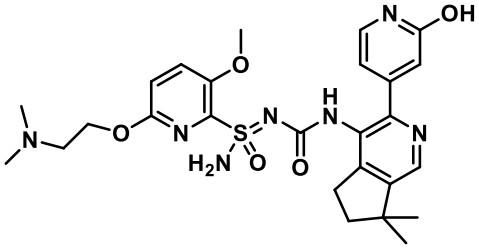
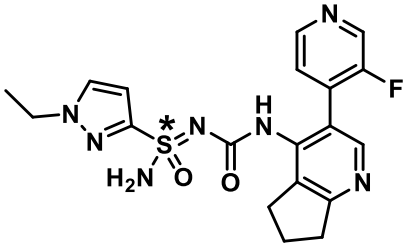
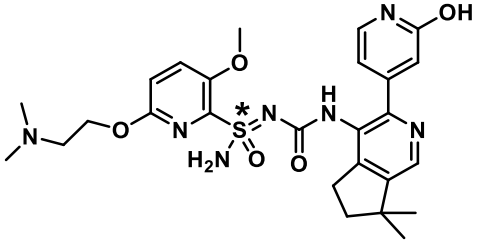
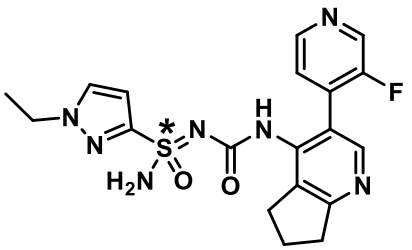
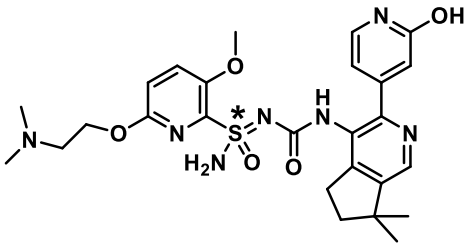
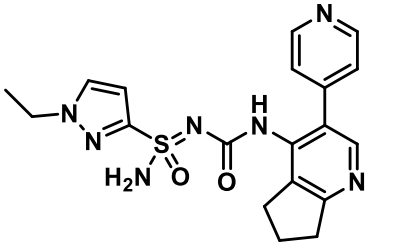
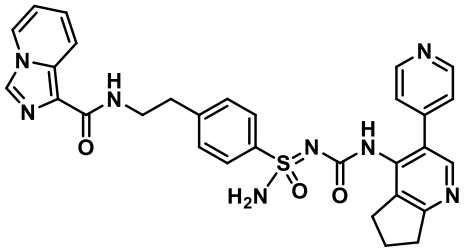
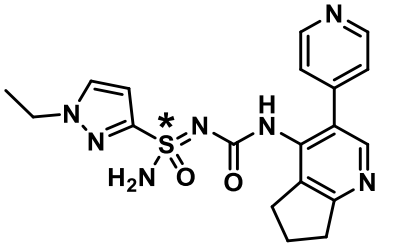
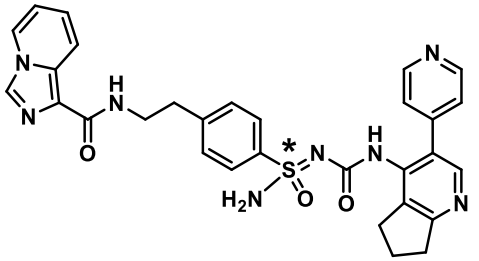
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

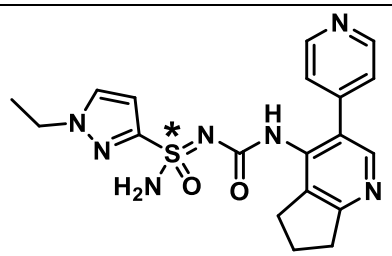
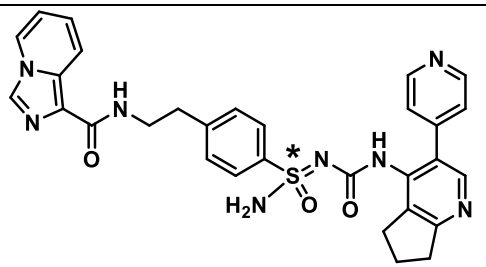
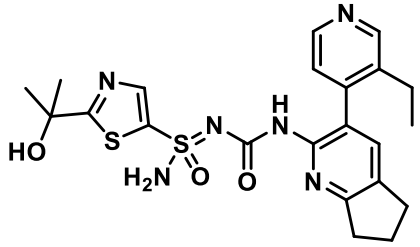
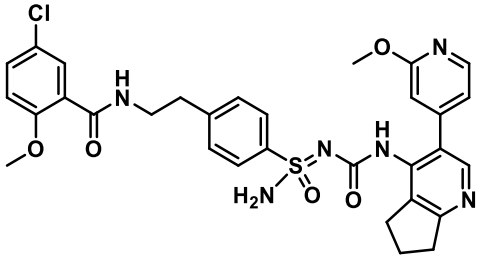
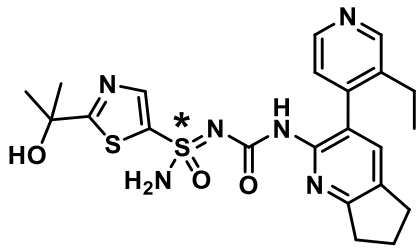
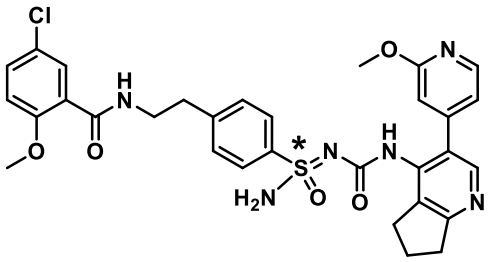
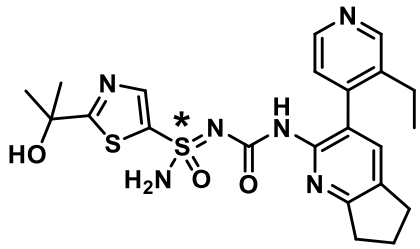
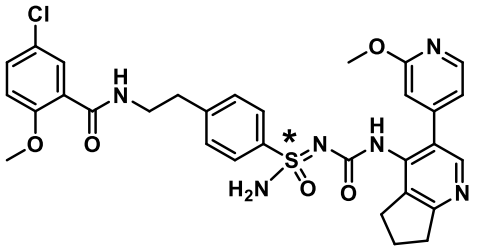
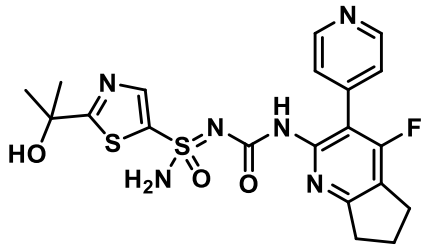
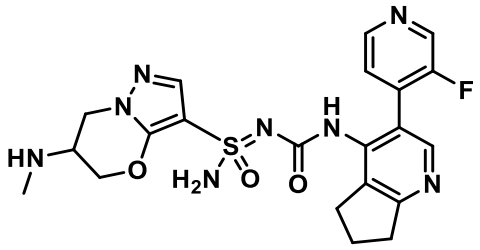
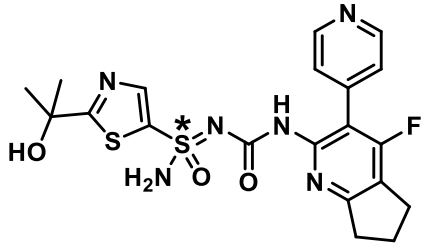
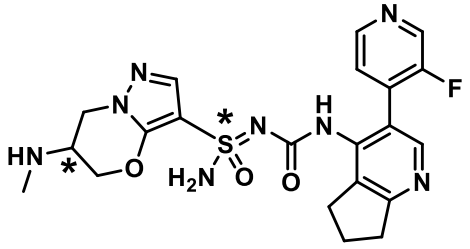
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la **Tabla 1D** a continuación.

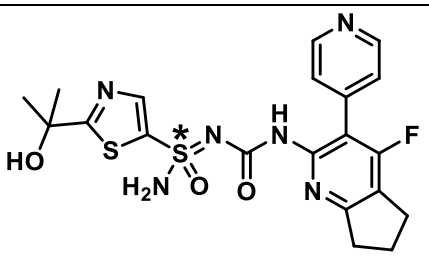
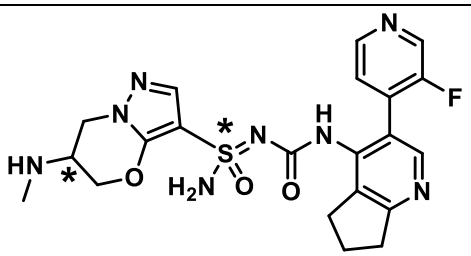
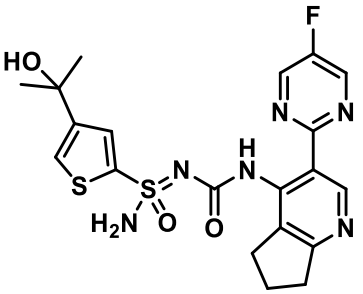
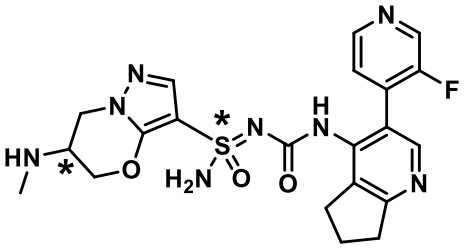
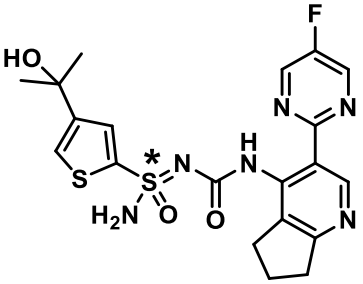
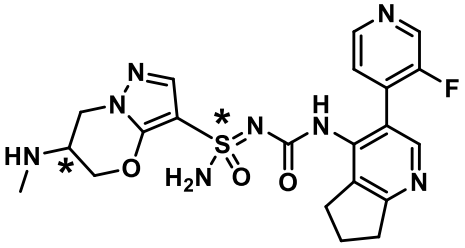
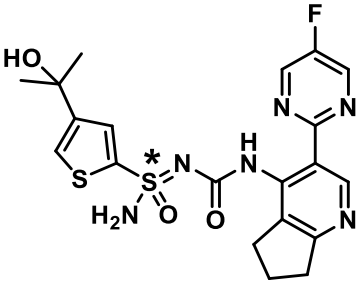
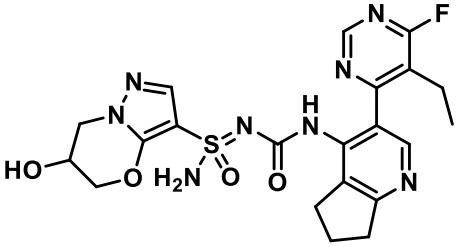
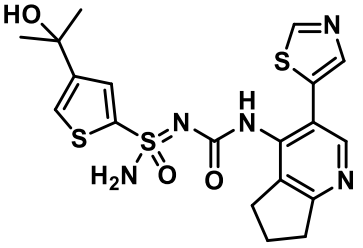
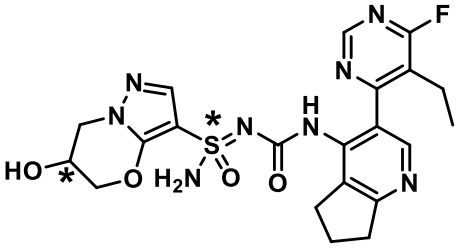
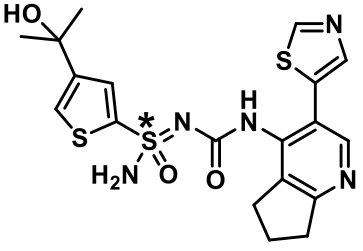
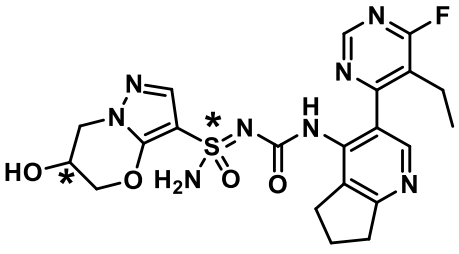
Tabla 1D

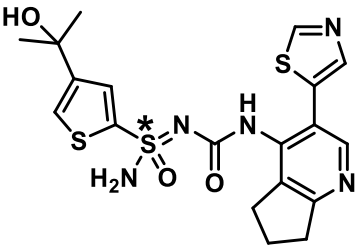
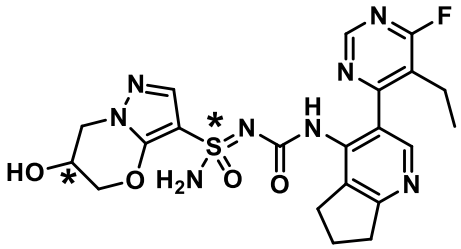
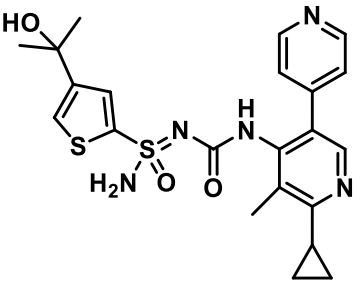
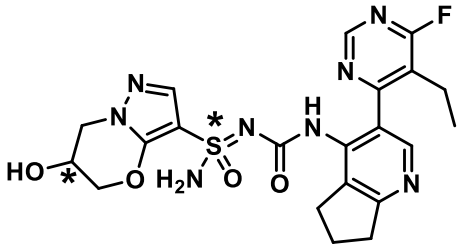
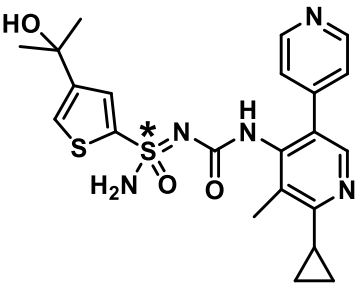
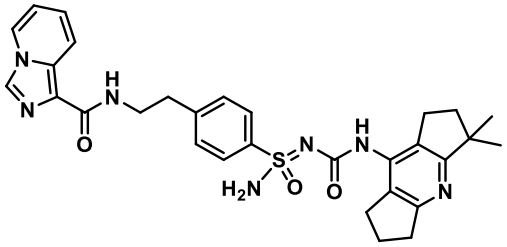
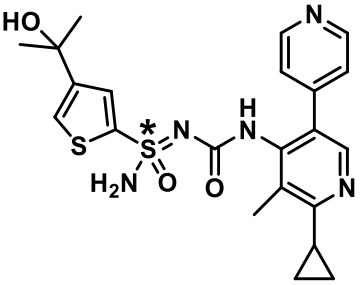
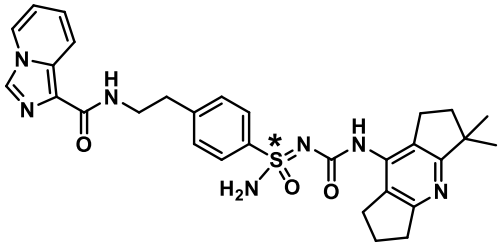
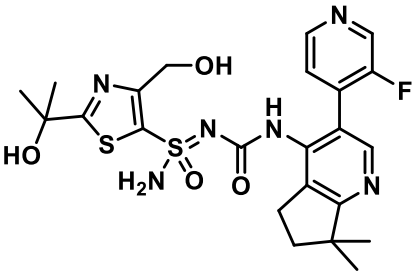
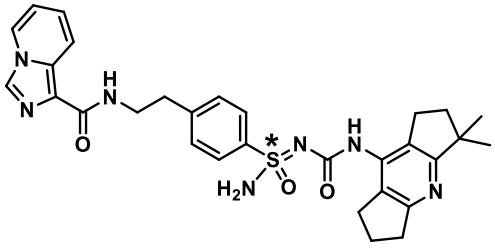
Comp. #	Estructura	Comp. #	Estructura
801		821a	
801a		821b	
801b		822	
802		822a	
802a		822b	

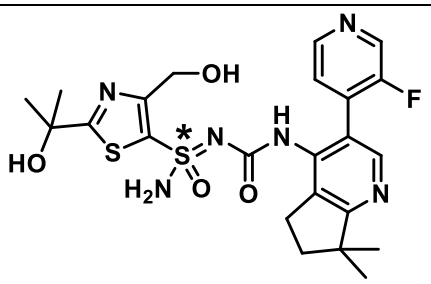
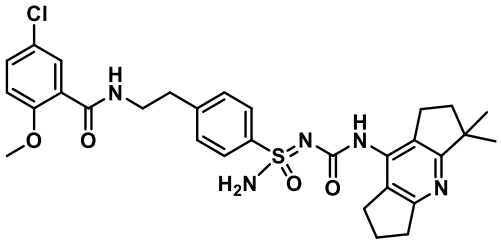
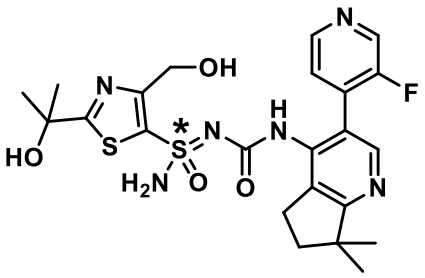
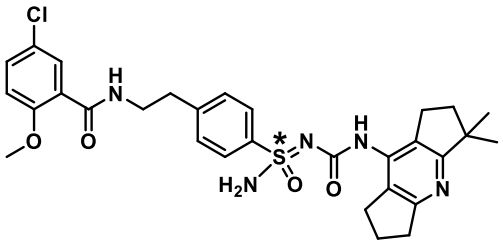
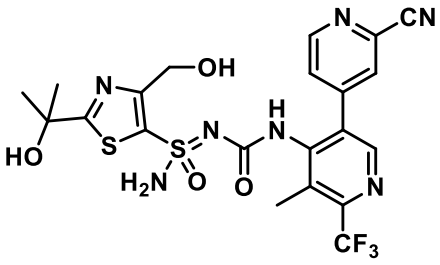
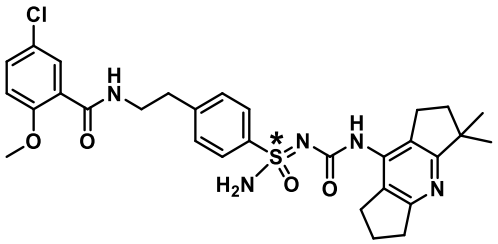
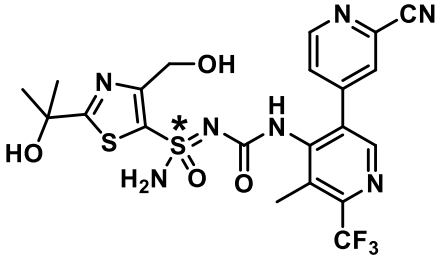
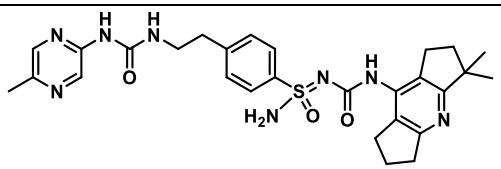
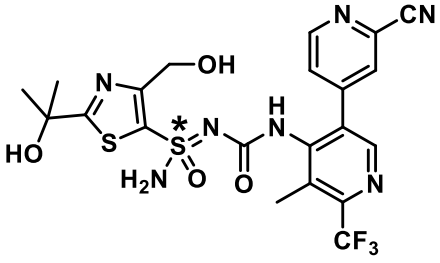
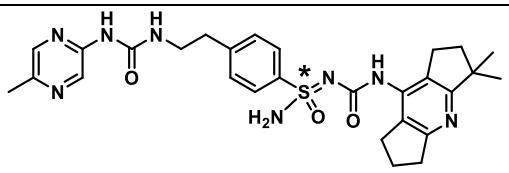
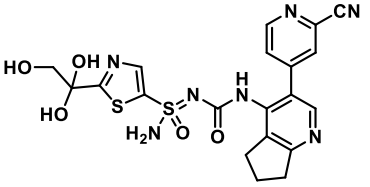
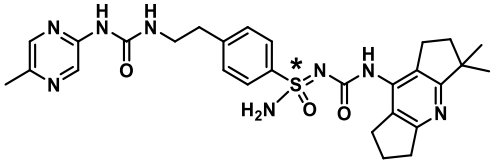
802b		**823**	
802c		**823a**	
802d		**823b**	
803		**824**	
803a		**824a**	

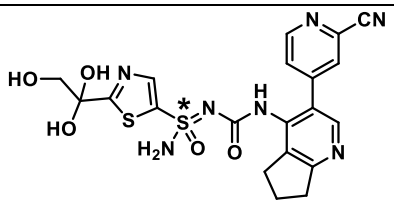
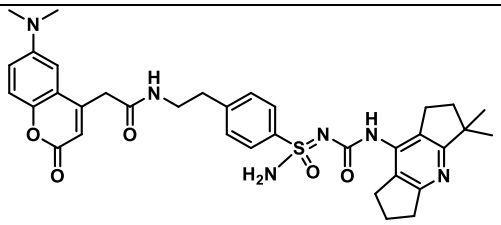
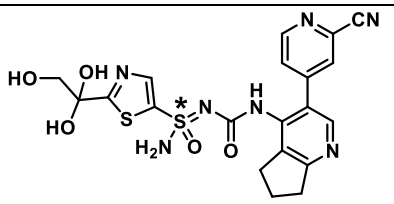
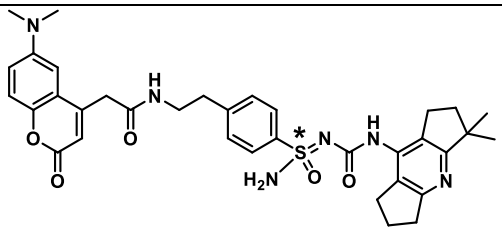
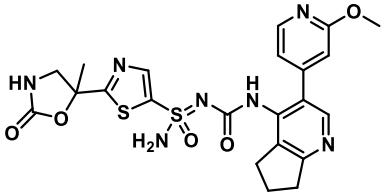
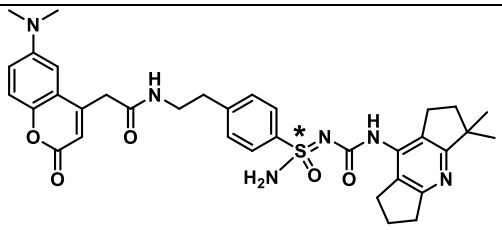
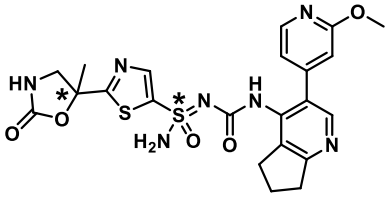
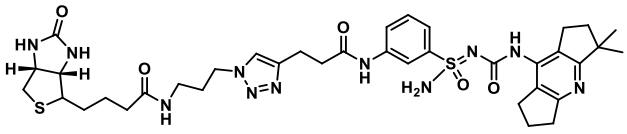
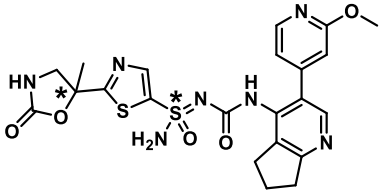
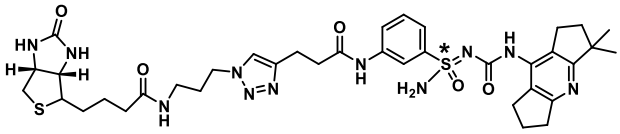
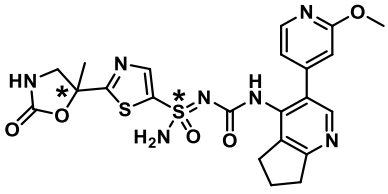
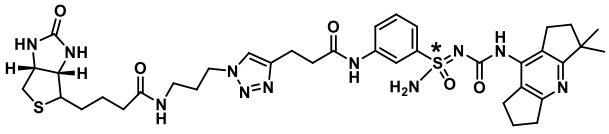
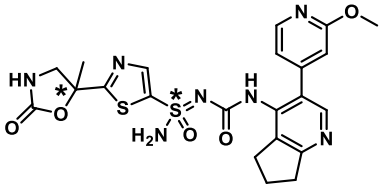
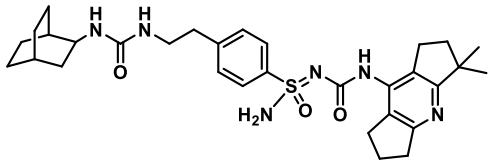
803b		**824b**	
804		**825**	
804a		**825a**	
804b		**825b**	
805		**826**	
805a		**826a**	

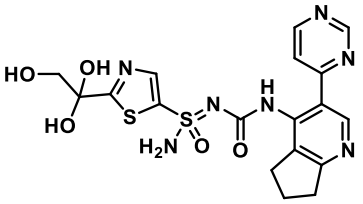
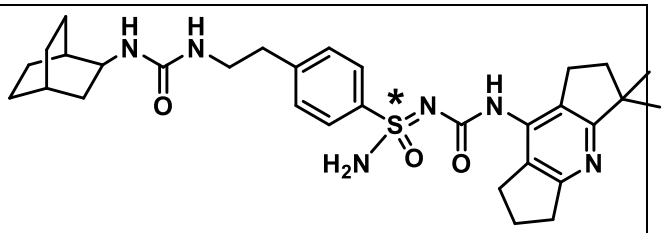
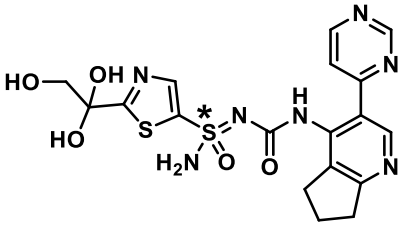
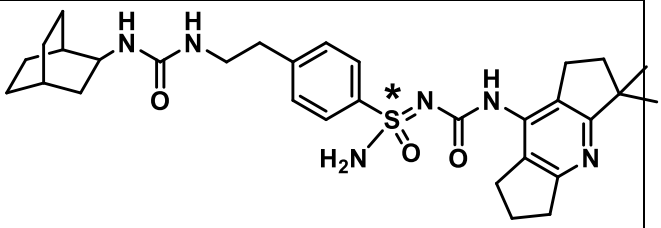
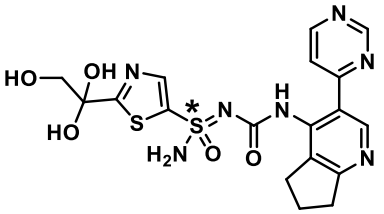
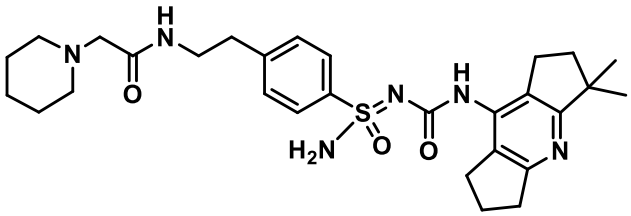
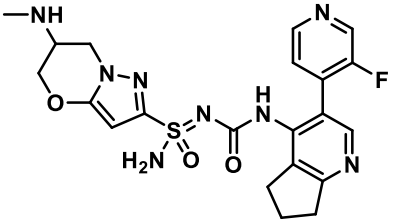
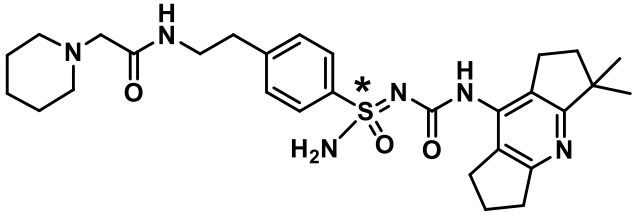
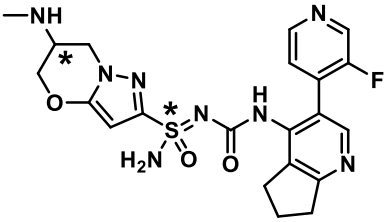
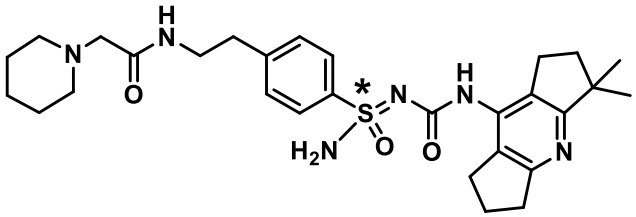
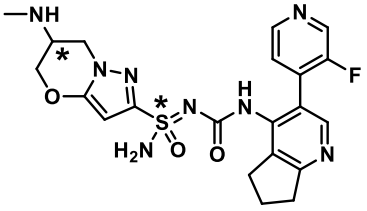
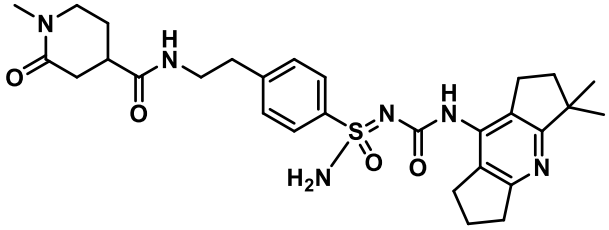
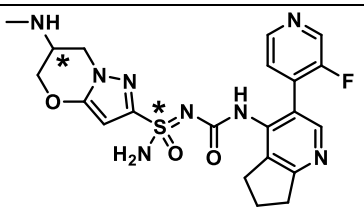
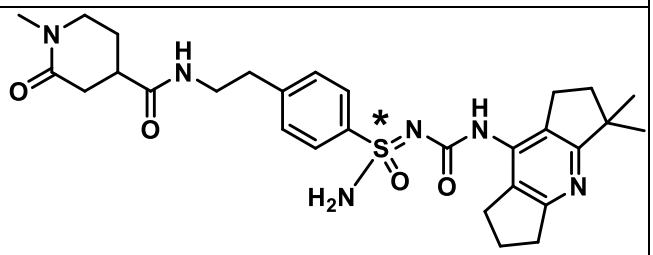
805b		**826b**	
806		**827**	
806a		**827a**	
806b		**827b**	
807		**828**	
807a		**828a**	

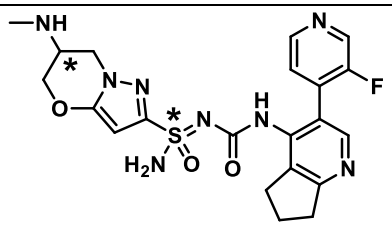
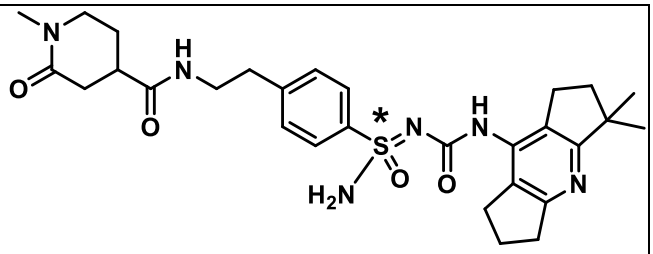
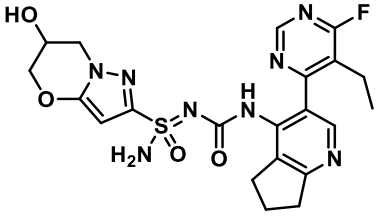
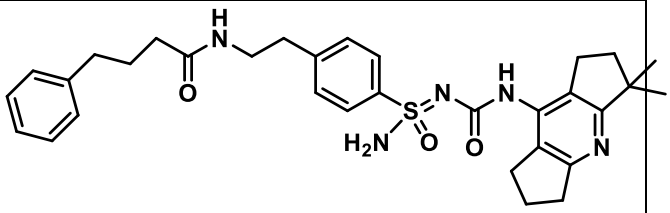
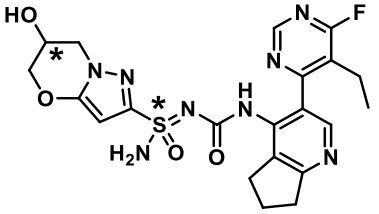
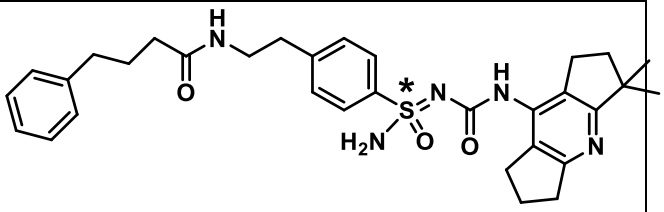
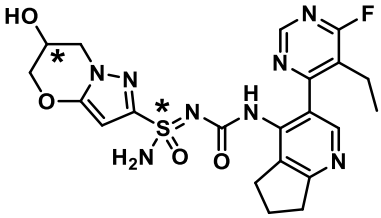
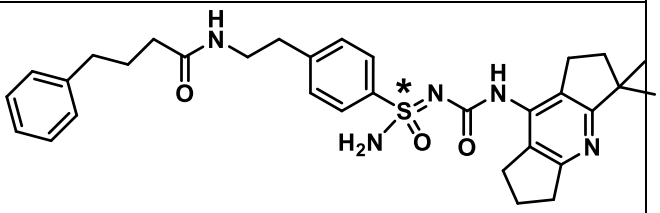
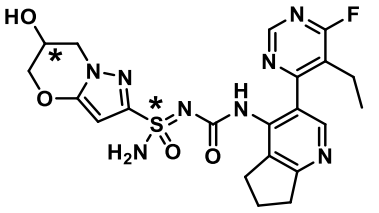
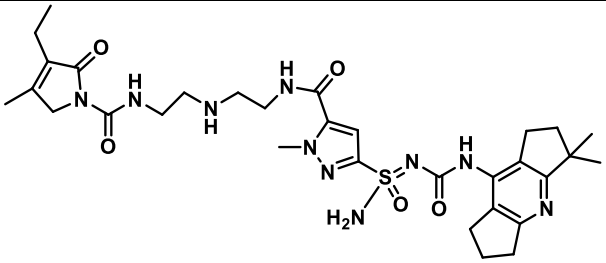
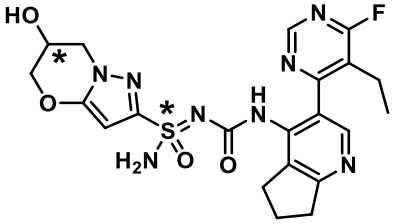
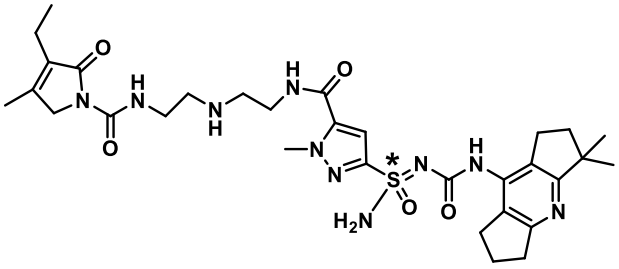
807b		**828b**	
808		**828c**	
808a		**828d**	
808b		**829**	
809		**829a**	
809a		**829b**	

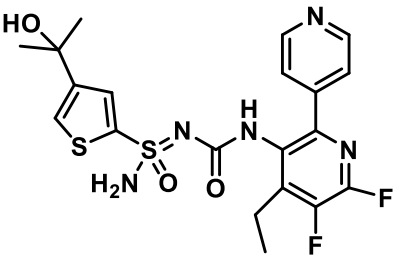
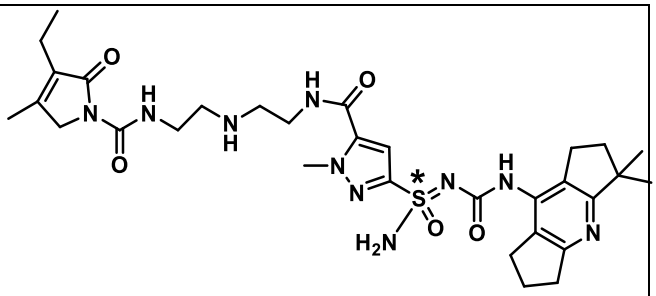
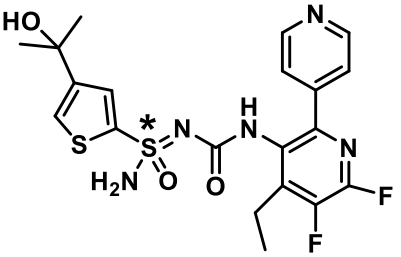
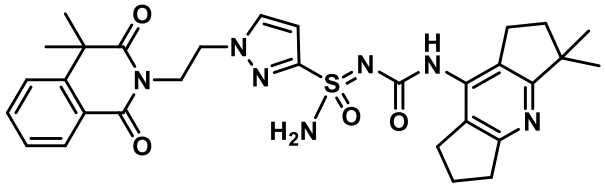
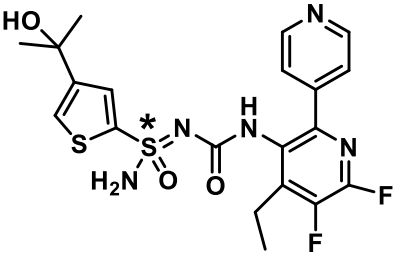
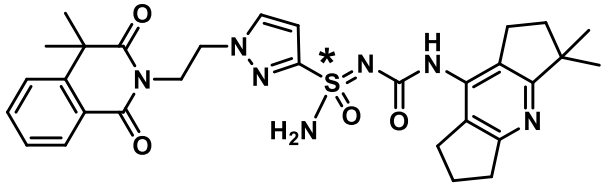
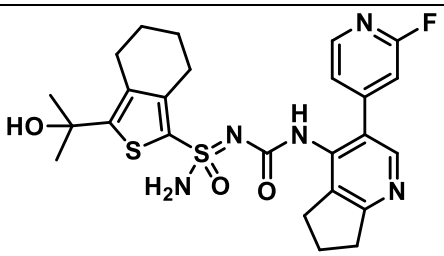
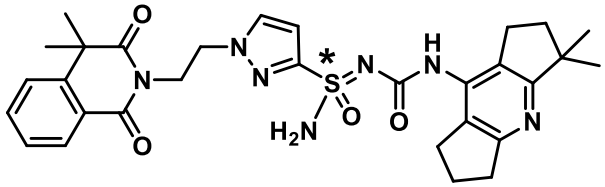
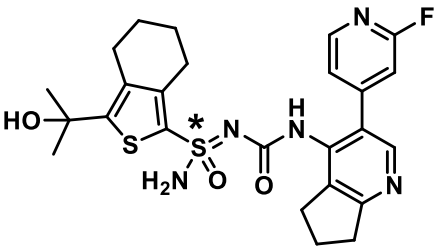
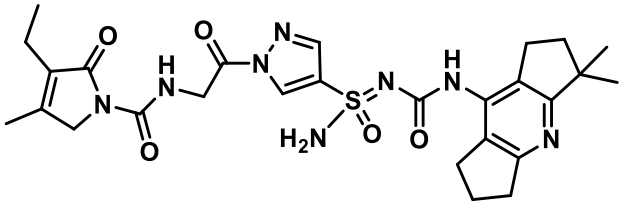
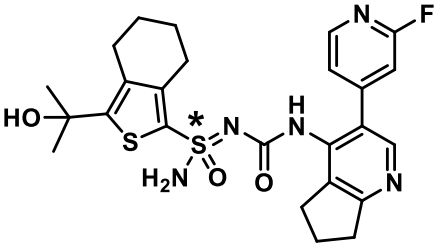
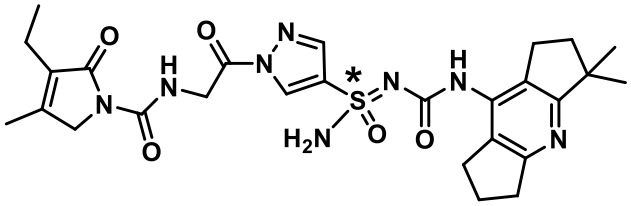
809b		**829c**	
810		**829d**	
811a		**830**	
811b		**830a**	
811		**830b**	

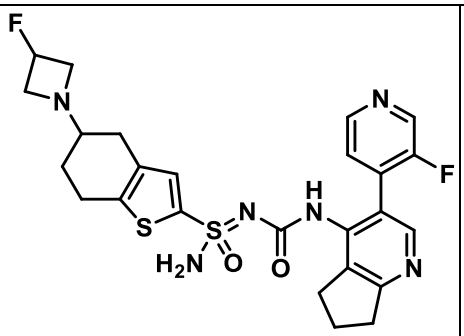
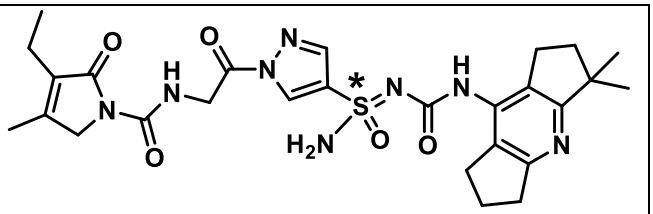
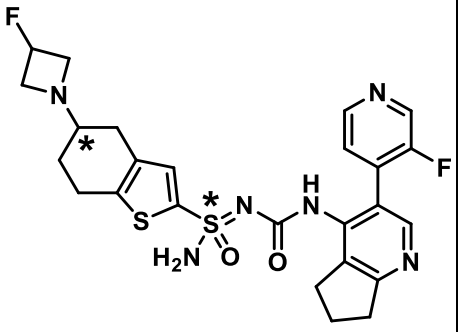
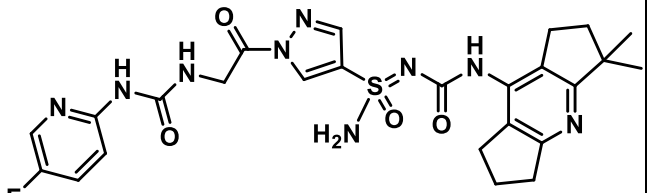
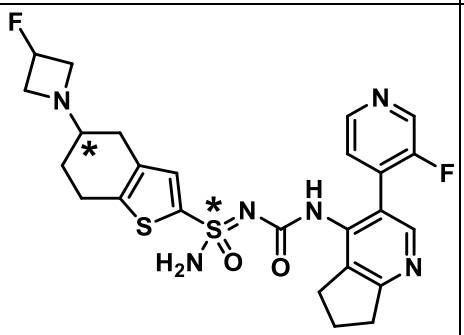
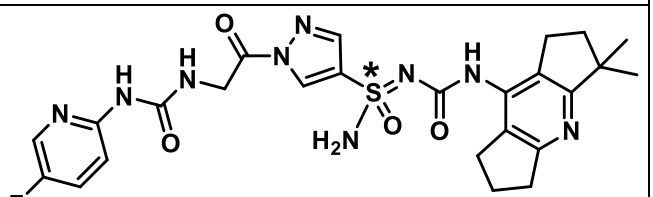
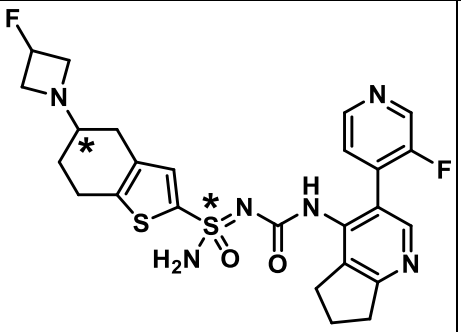
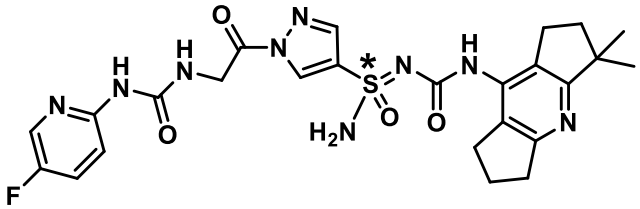
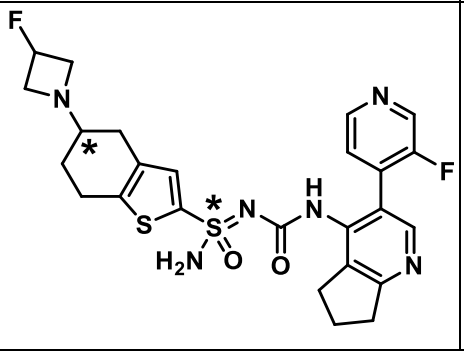
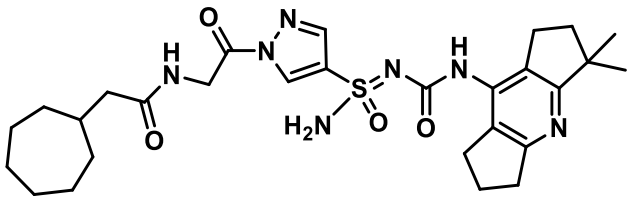
811a		**831**	
811b		**831a**	
812		**831b**	
812a		**832**	
812b		**832a**	
813		**832b**	

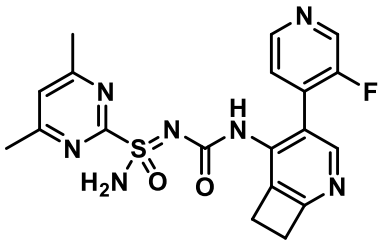
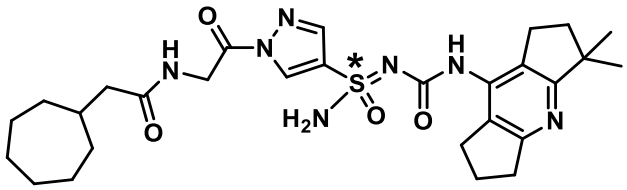
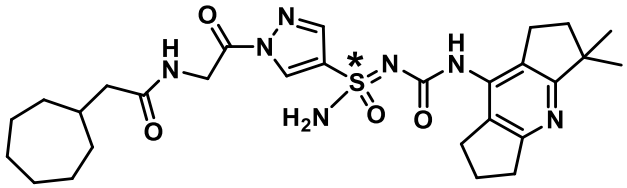
813a		**833**	
813b		**833a**	
814		**833b**	
814a		**834**	
814b		**834a**	
814c		**834b**	
814d		**835**	

815		835a	
815a		835b	
815d		836	
816		836a	
816a		836b	
816b		837	
816c		837a	

816d		**837b**	
817		**838**	
817a		**838a**	
817b		**838b**	
817c		**839**	
817d		**839a**	

818		839b	
818a		840	
818b		840a	
819		840b	
819a		841	
819b		841a	

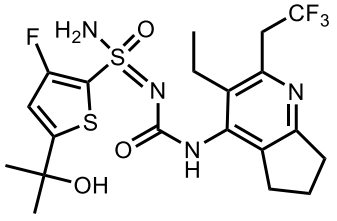
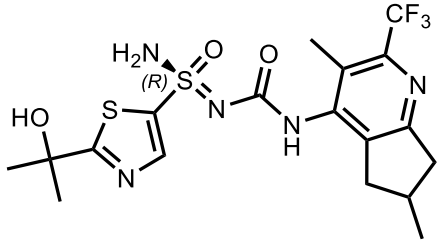
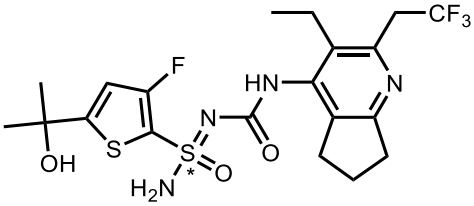
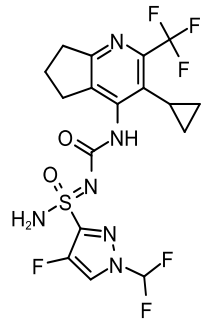
820		**841b**	
820a		**842**	
820b		**842a**	
820c		**842b**	
820d		**843**	

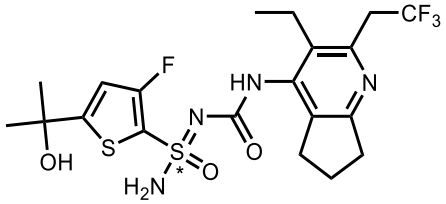
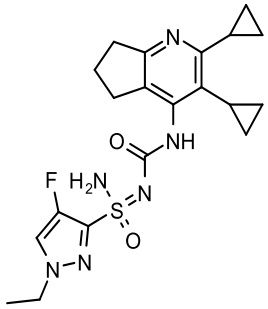
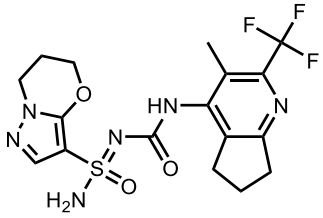
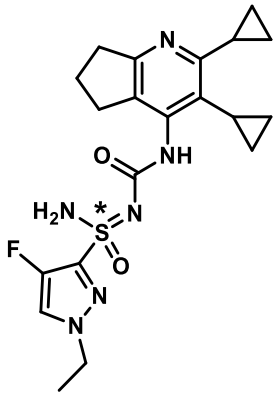
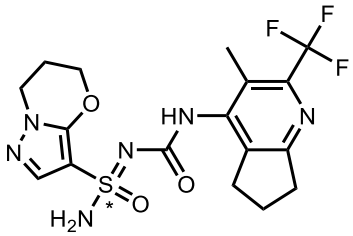
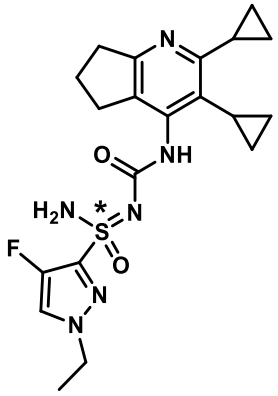
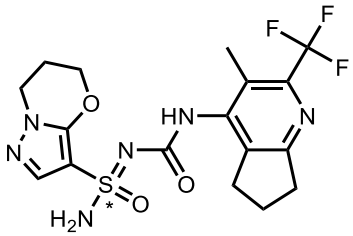
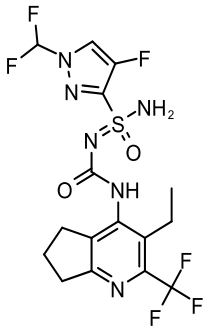
821		**843a**	
		843b	

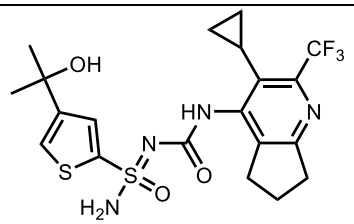
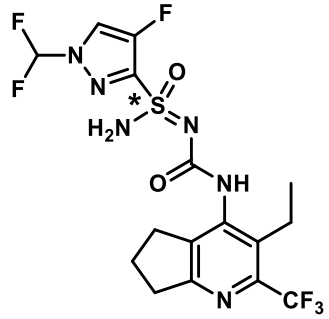
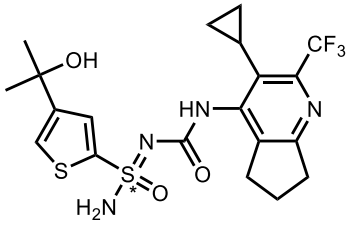
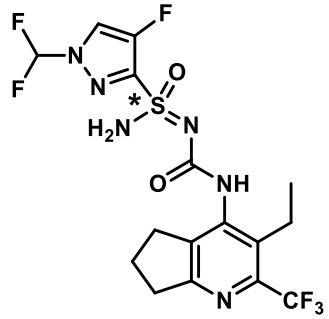
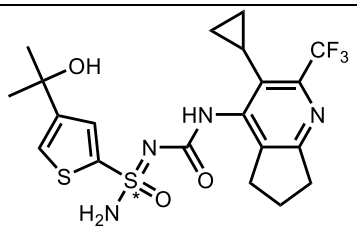
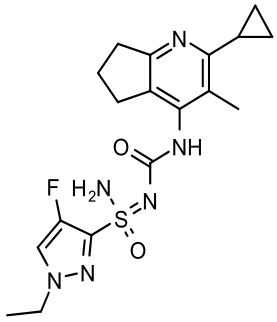
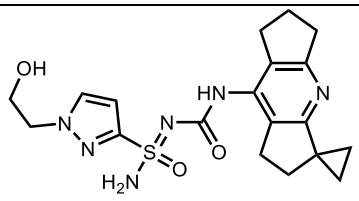
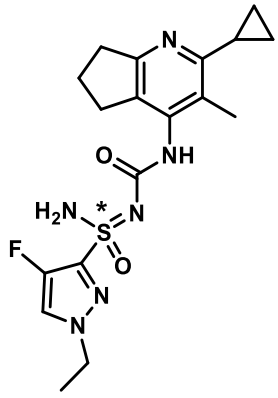
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

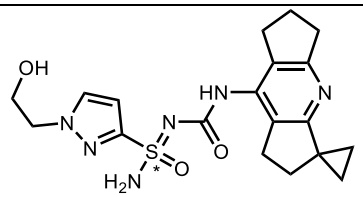
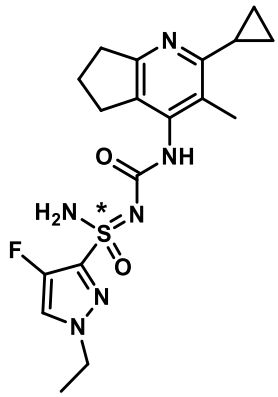
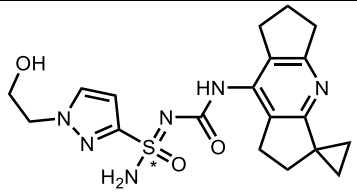
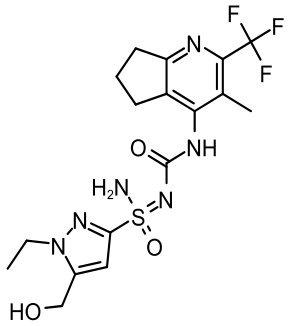
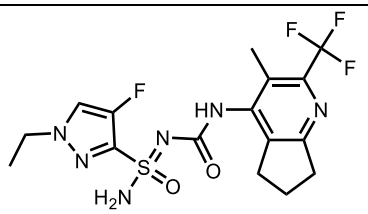
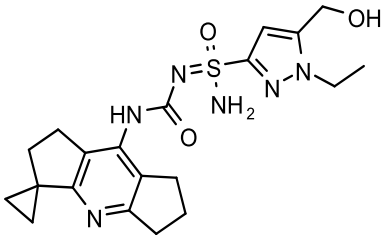
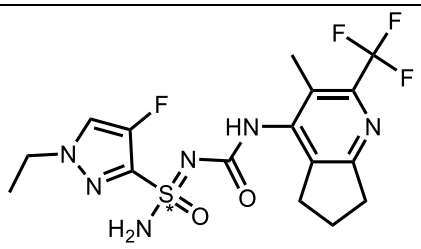
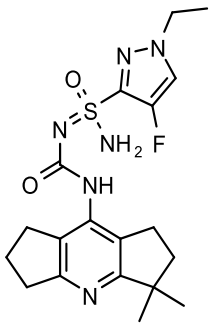
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en compuestos de la **Tabla 1E** a continuación.

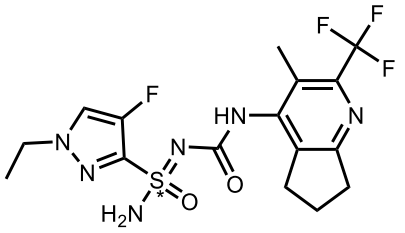
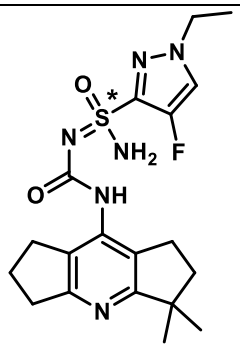
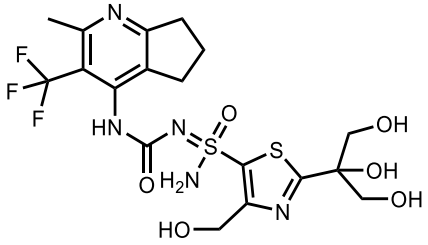
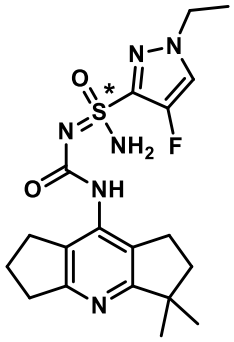
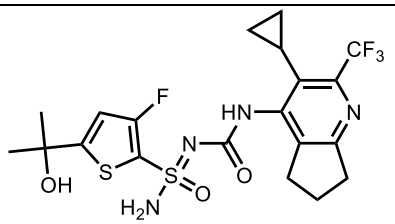
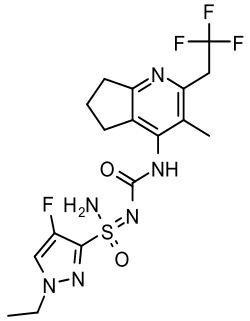
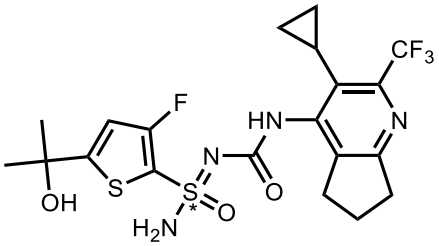
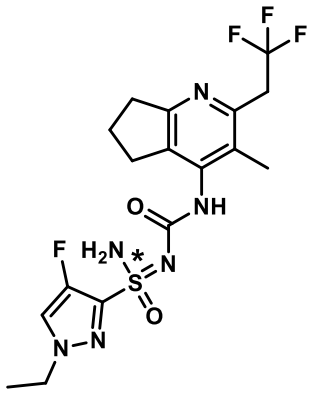
Tabla 1E.

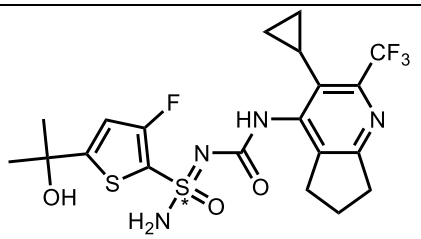
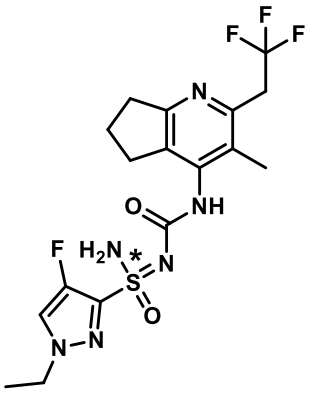
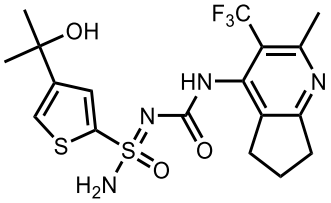
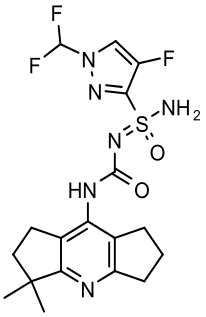
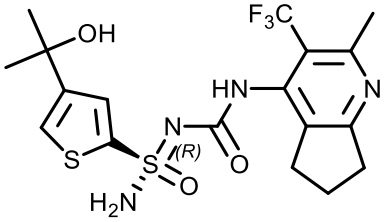
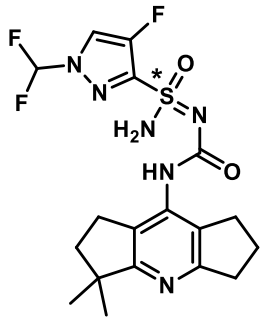
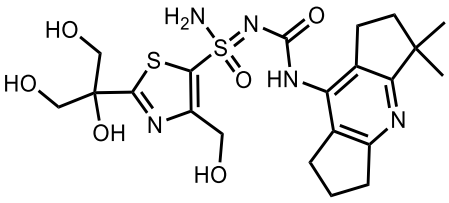
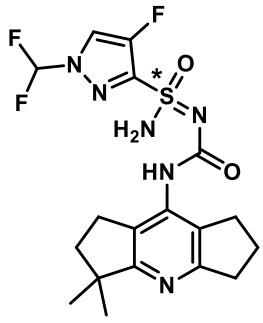
Comp. #	**Estructura**	**Comp. #**	**Estructura**
901		967b	
901a		968	

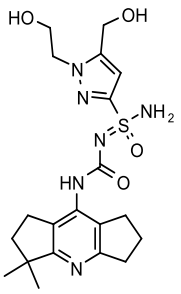
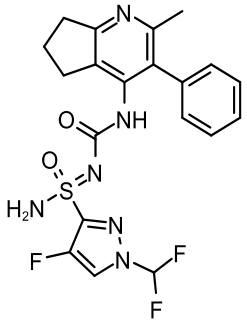
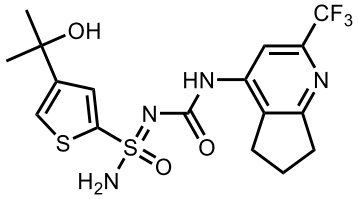
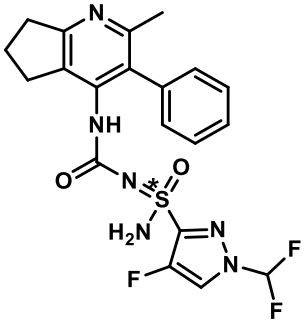
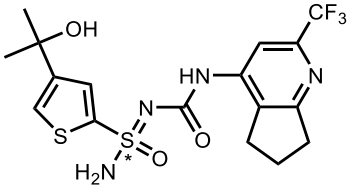
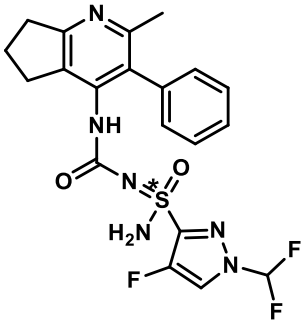
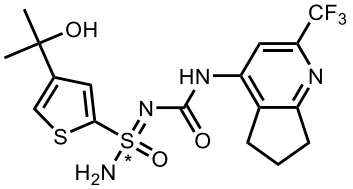
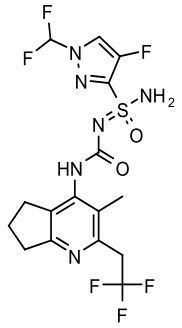
901b		969	
902		969a	
902a		969b	
902b		970	

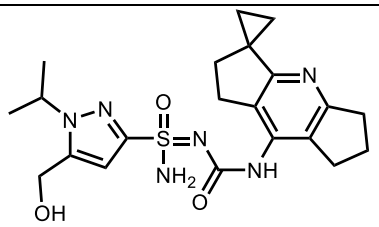
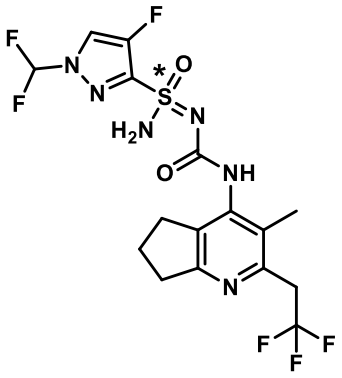
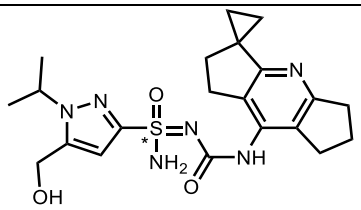
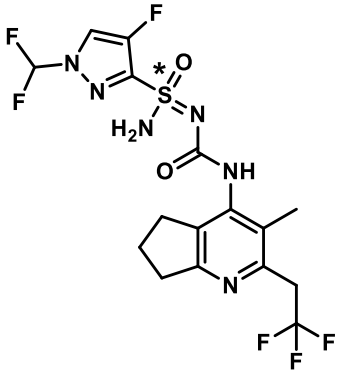
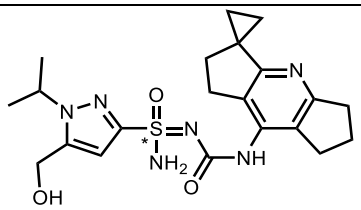
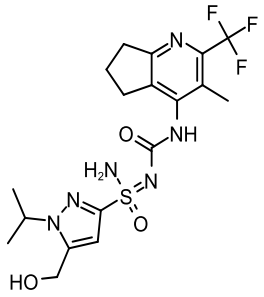
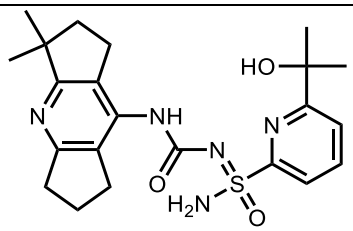
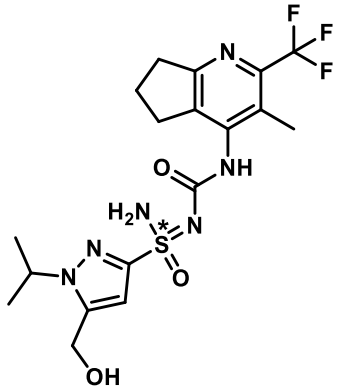
903		970a	
903a		970b	
903b		971	
904		971a	

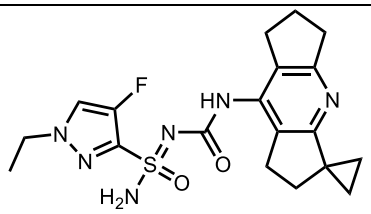
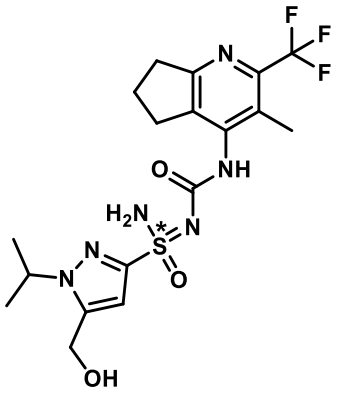
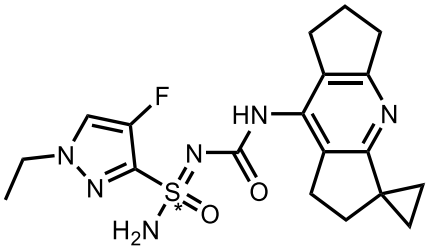
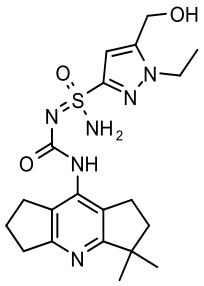
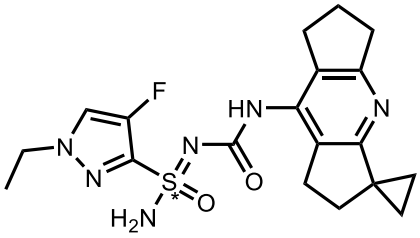
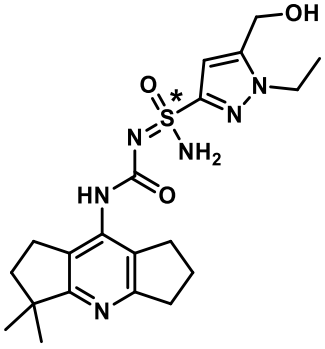
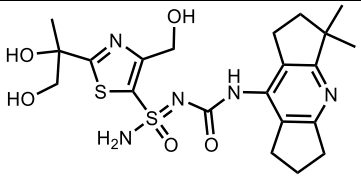
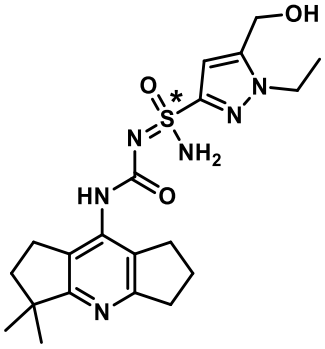
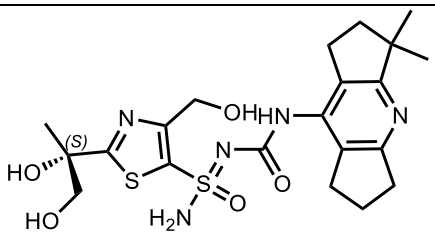
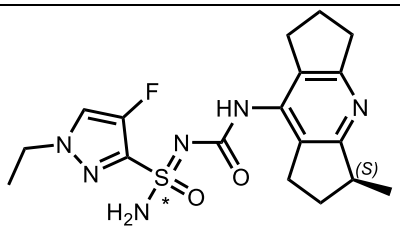
904a		971b	
904b		972	
905		973	
905a		974	

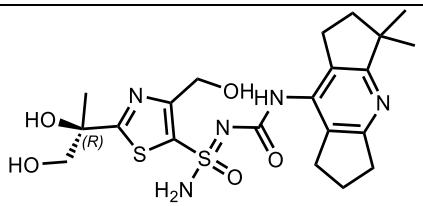
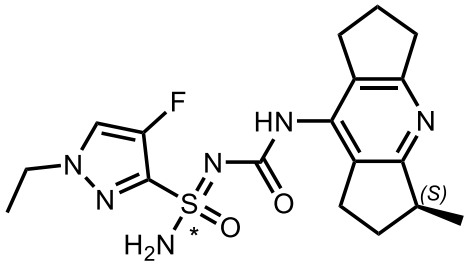
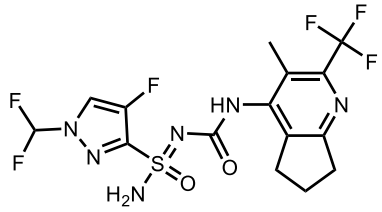
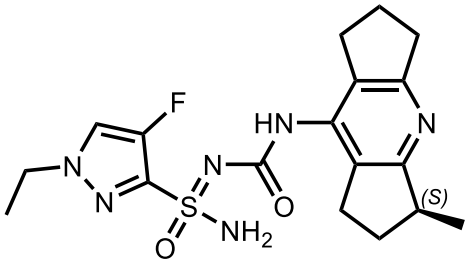
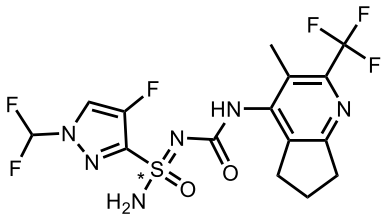
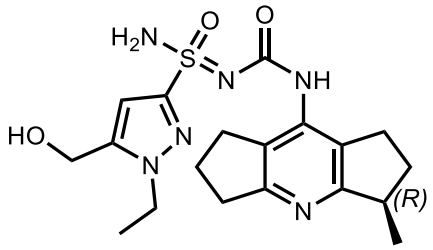
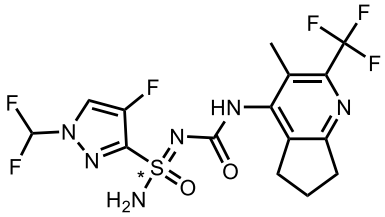
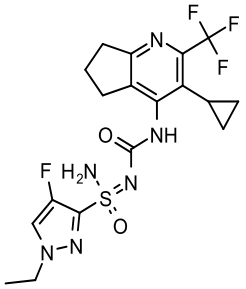
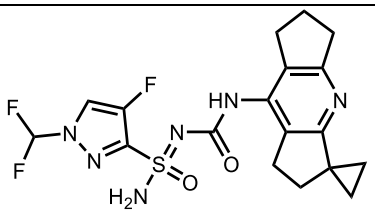
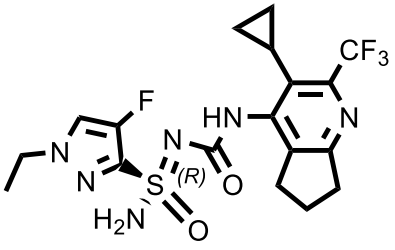
905b		974a	
906		974b	
907		975	
907a		975a	

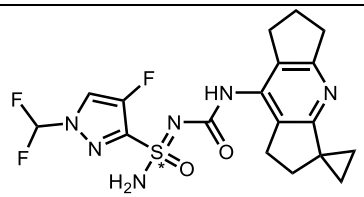
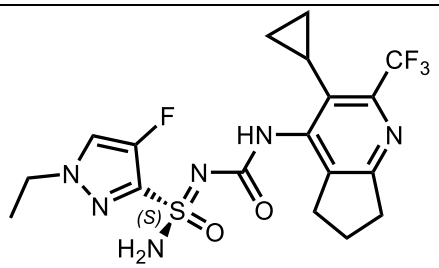
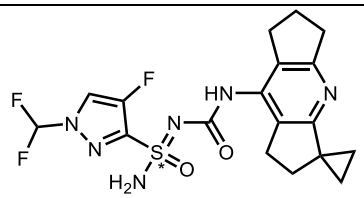
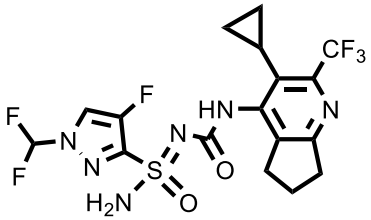
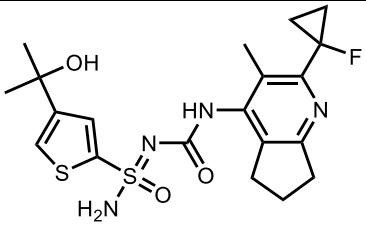
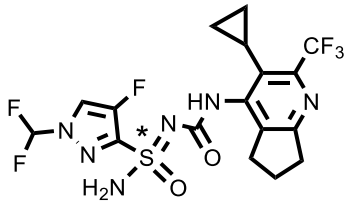
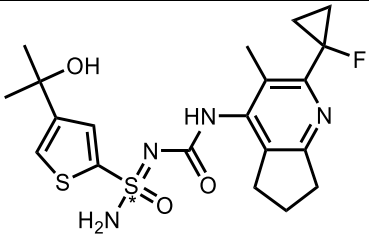
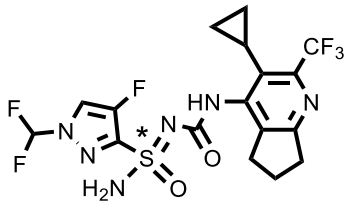
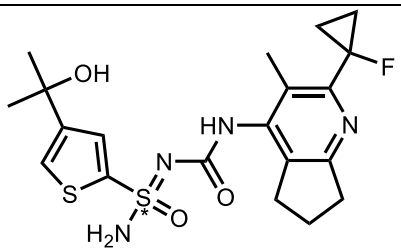
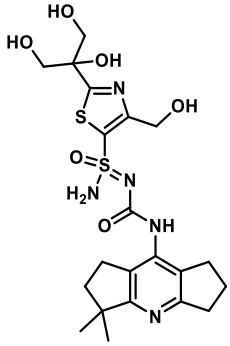
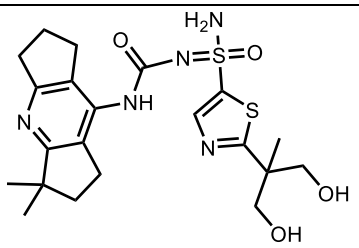
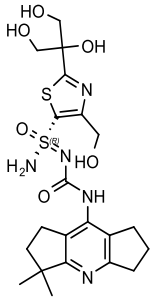
907b		975b	
908		976	
908a		976a	
909		976b	

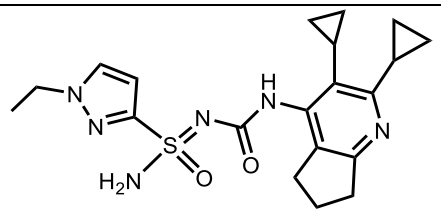
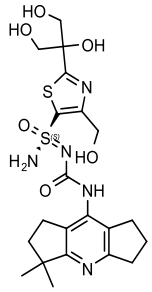
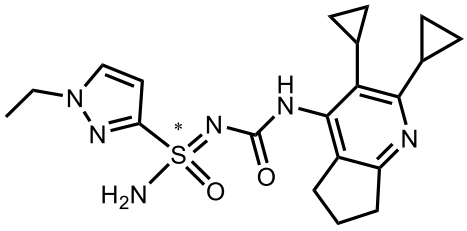
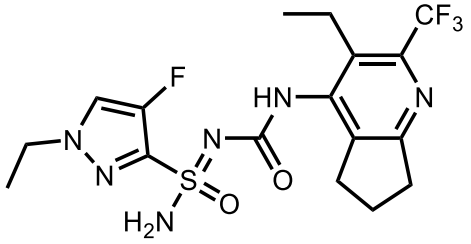
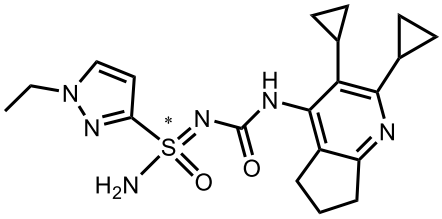
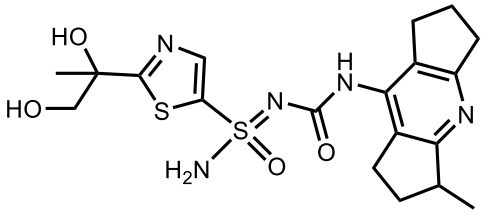
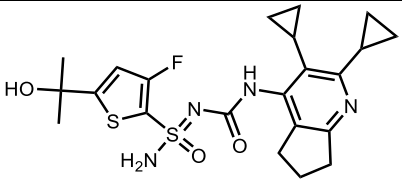
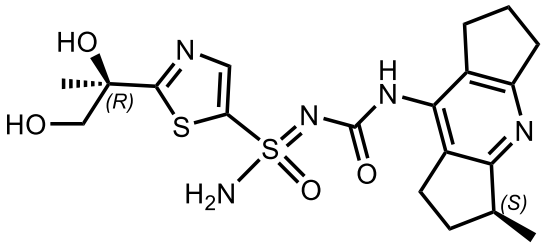
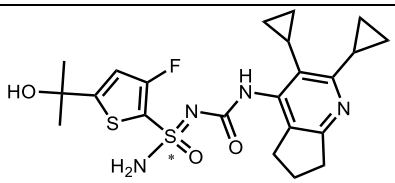
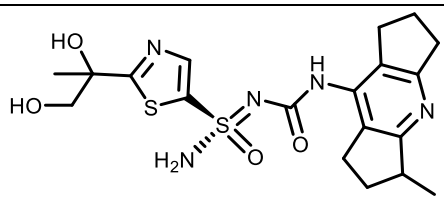
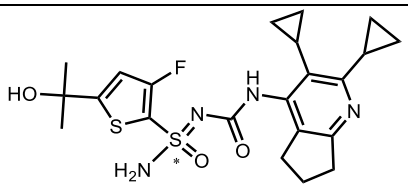
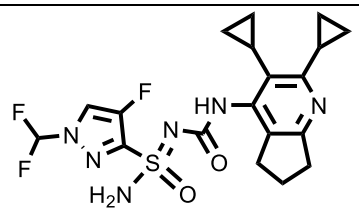
910		977	
911		977a	
911a		977b	
911b		978	

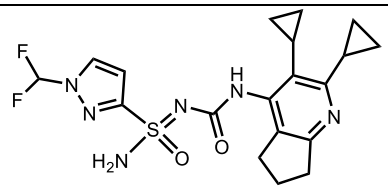
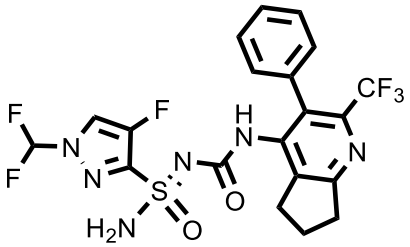
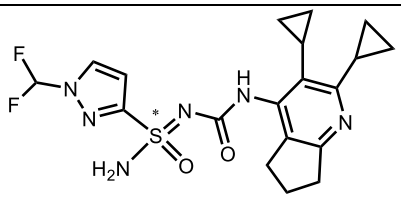
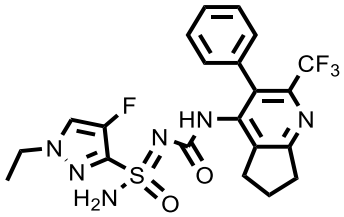
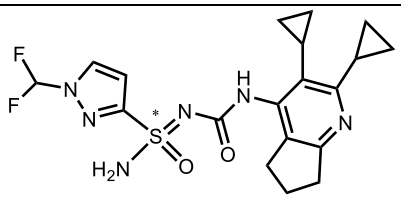
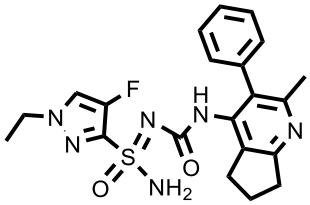
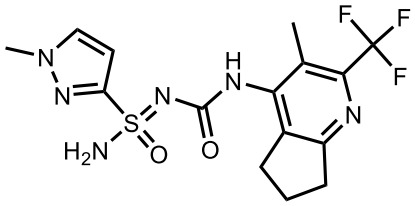
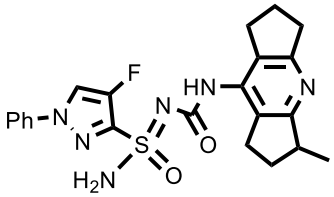
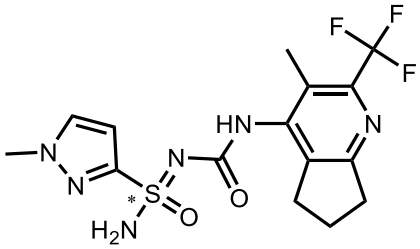
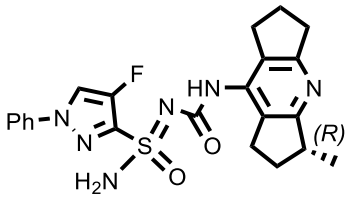
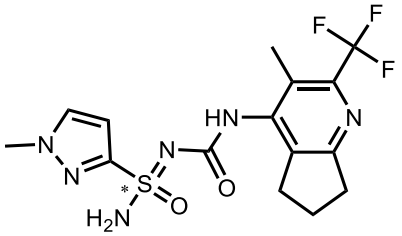
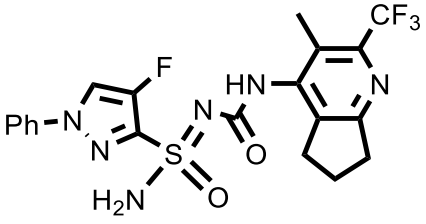
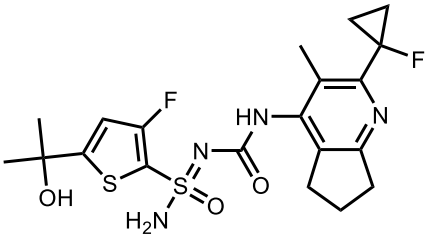
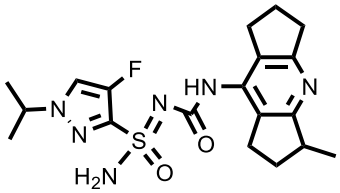
912		978a	
912a		978b	
912b		979	
913		979a	

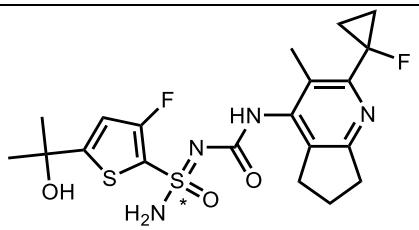
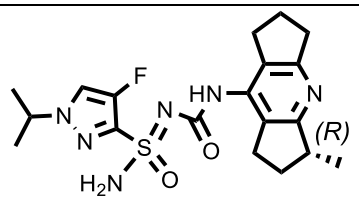
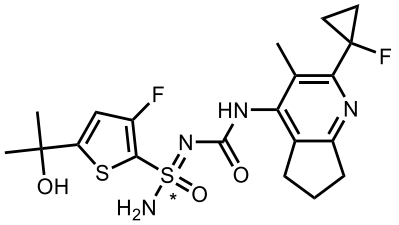
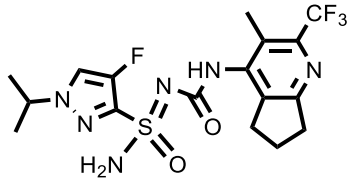
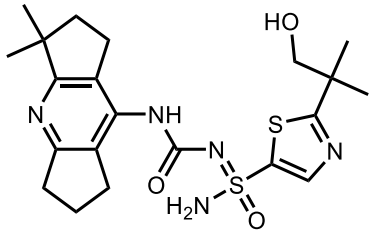
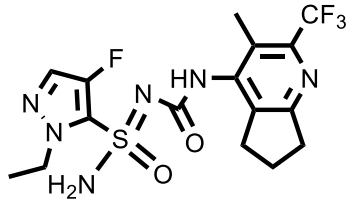
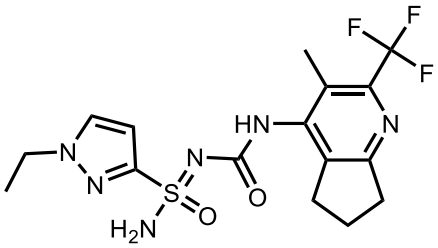
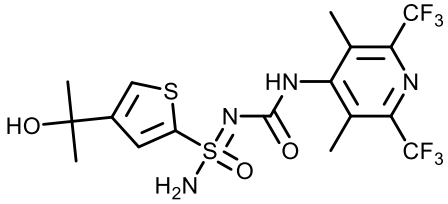
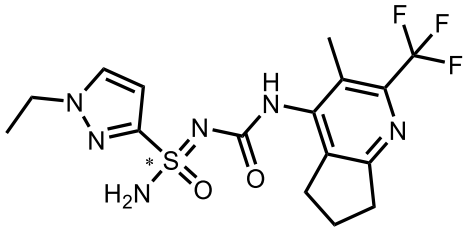
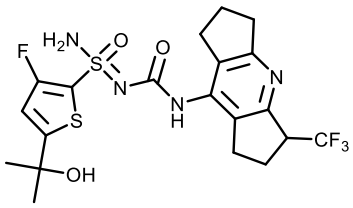
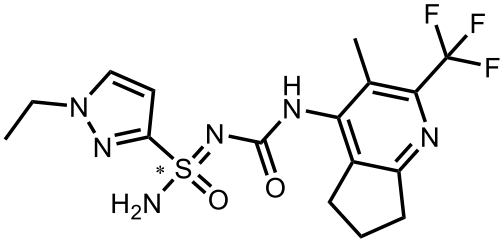
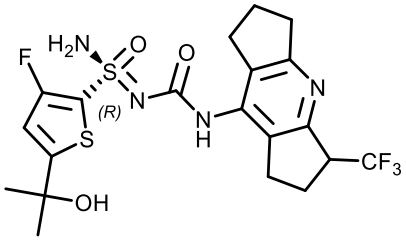
914		979b	
914a		980	
914b		980a	
915		980b	
915a		981a	

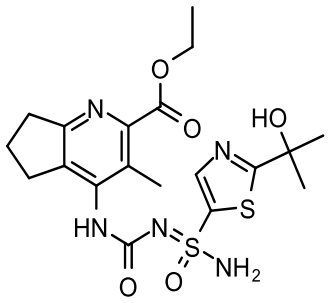
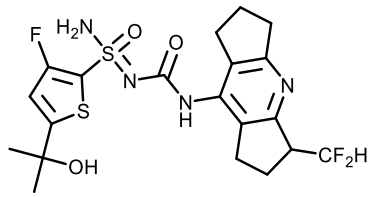
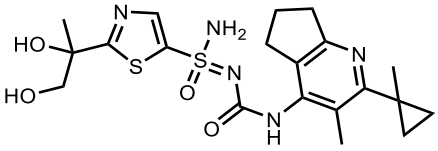
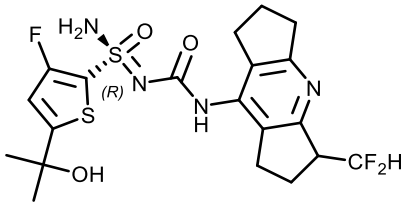
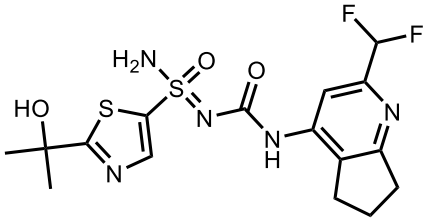
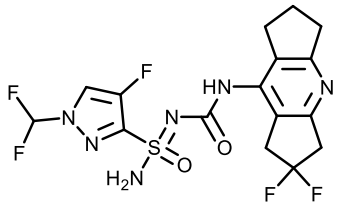
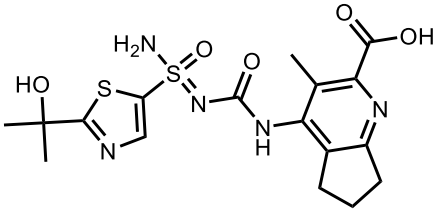
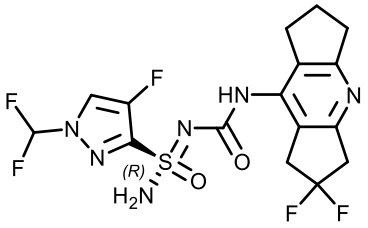
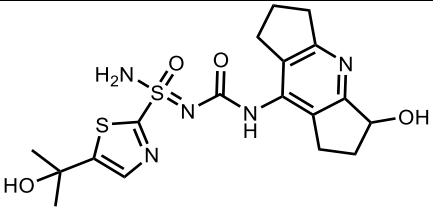
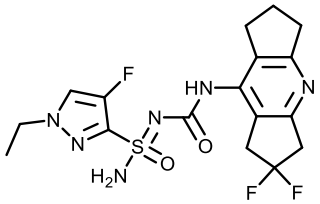
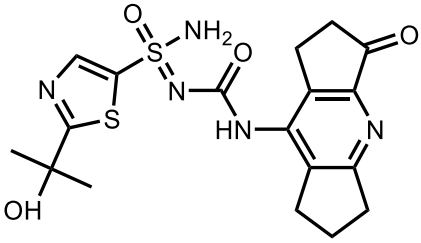
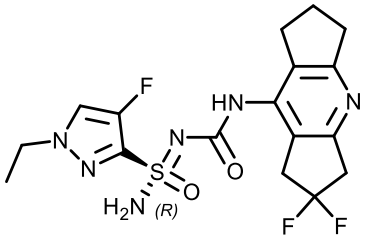
915b		981b	
916		981c	
916a		982a	
916b		983	
917		983a	

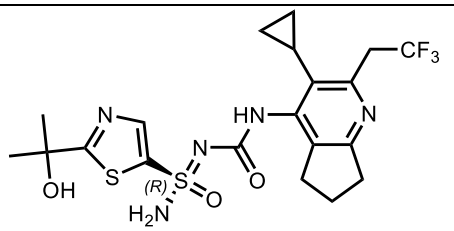
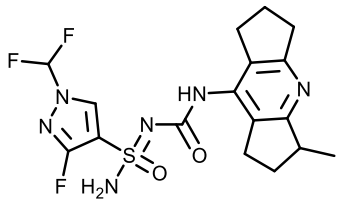
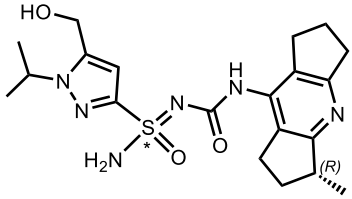
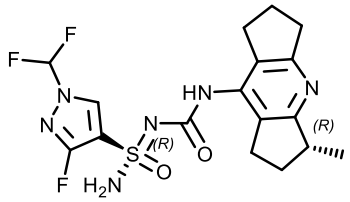
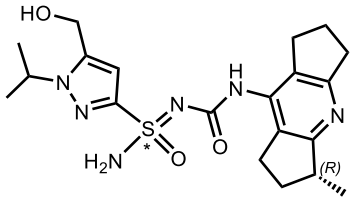
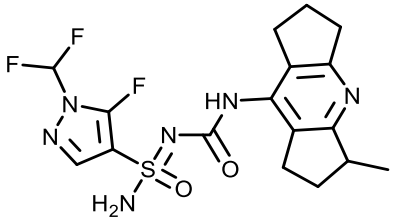
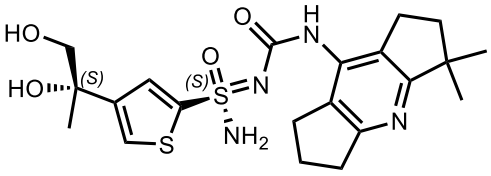
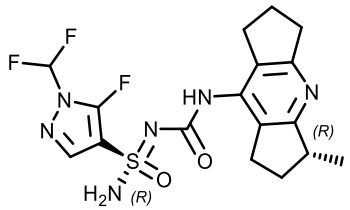
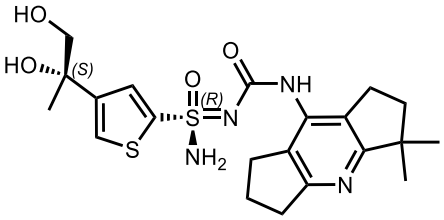
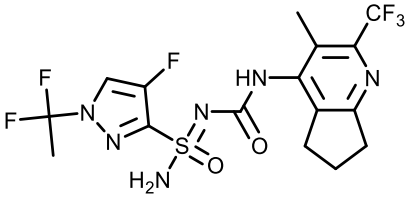
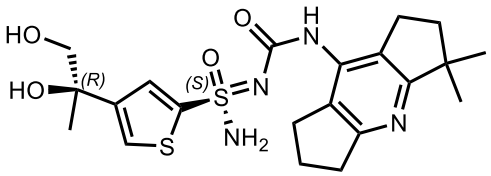
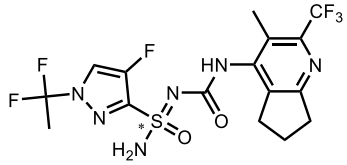
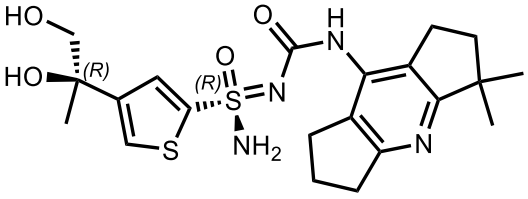
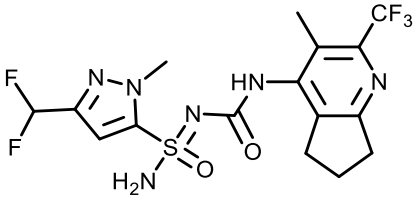
917a		983b	
917b		984	
918		984a	
918a		984b	
918b		985	
919		985a	

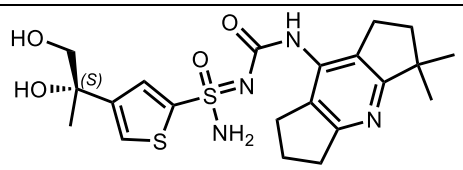
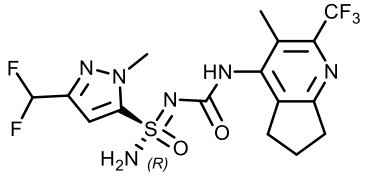
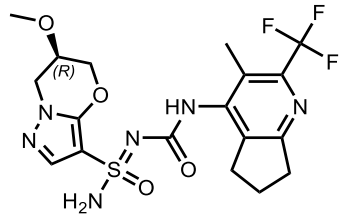
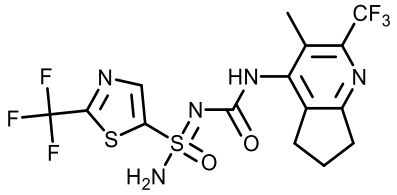
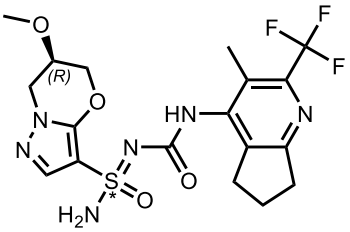
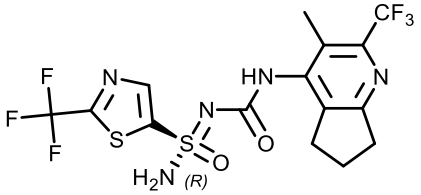
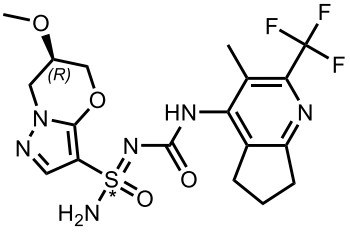
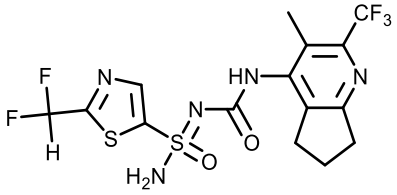
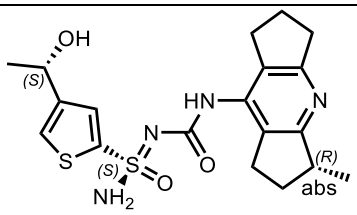
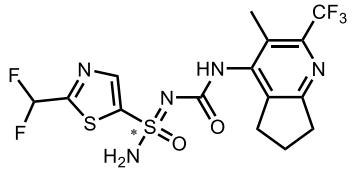
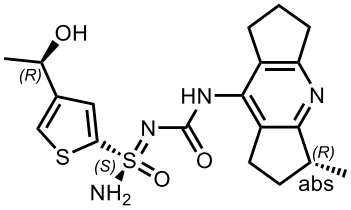
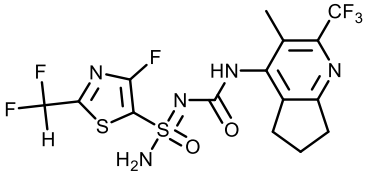
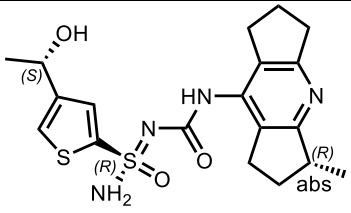
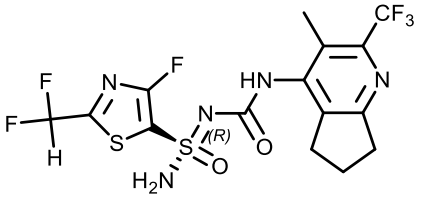
920		985b	
920a		986	
920b		987	
921		987a	
921a		987b	
921b		988	

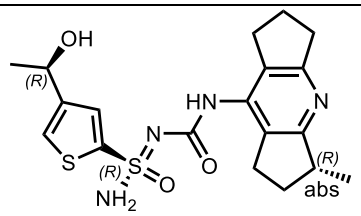
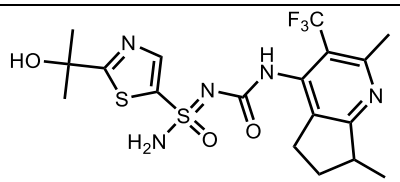
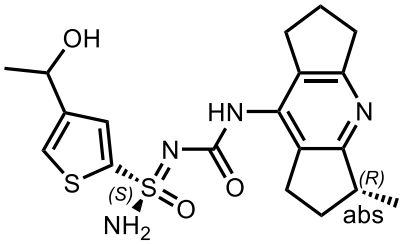
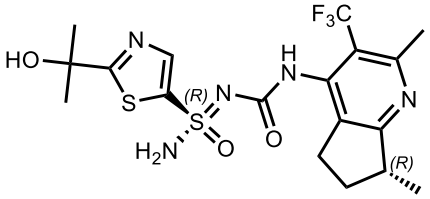
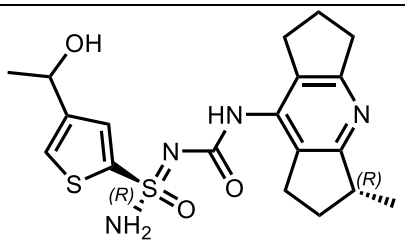
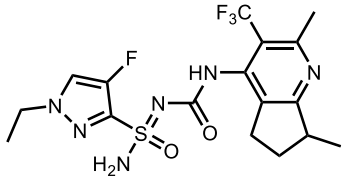
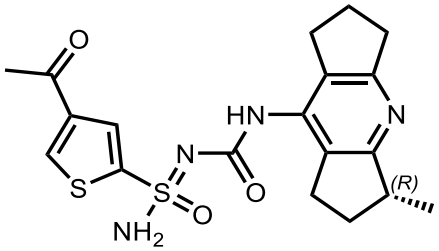
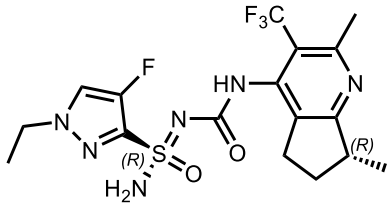
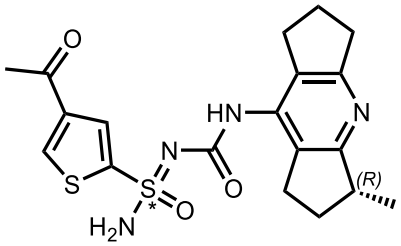
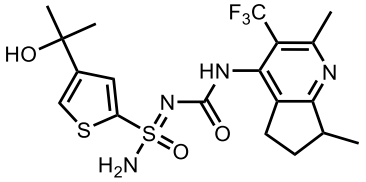
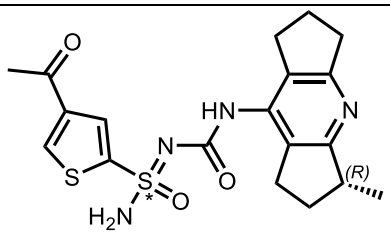
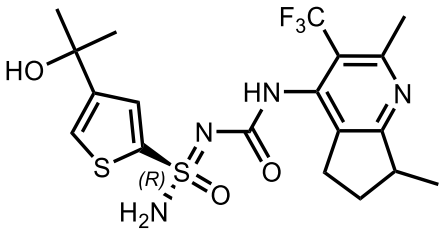
922		989	
922a		990	
922b		991	
923		992	
923a		992a	
923b		993	
924		994	

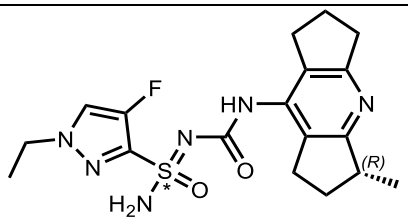
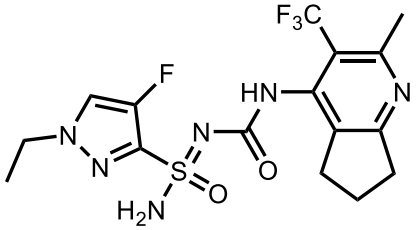
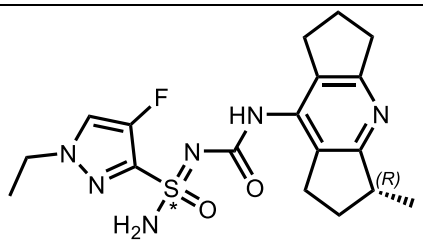
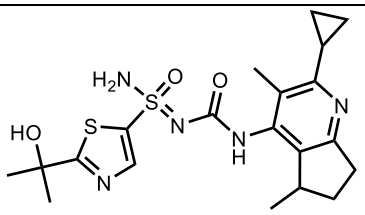
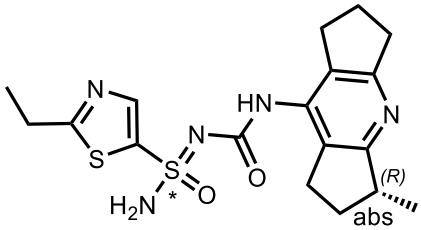
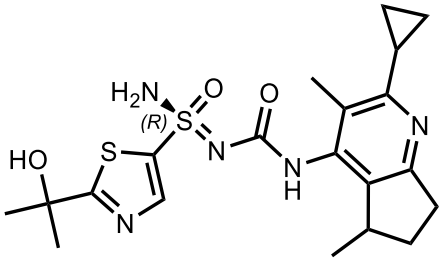
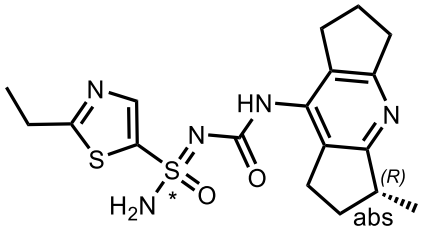
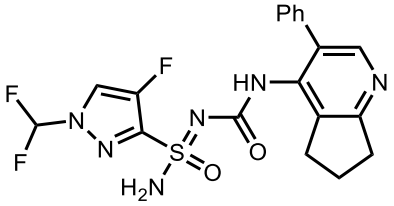
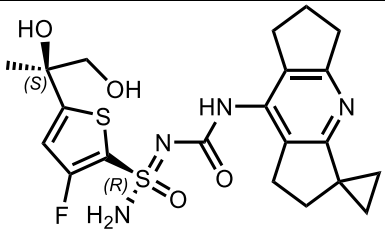
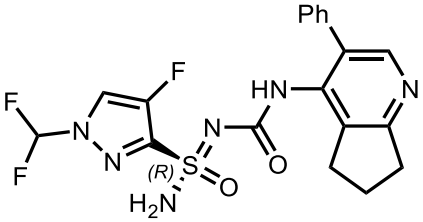
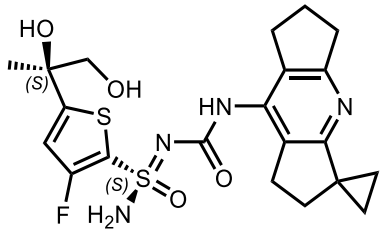
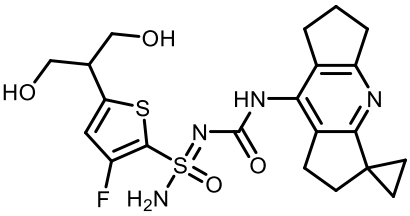
924a		994a	
924b		995	
925		996	
926		997	
926a		998	
926b		998a	

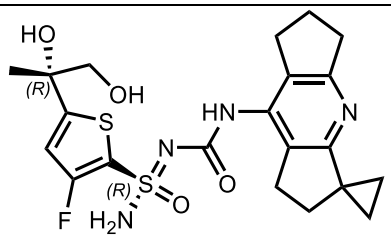
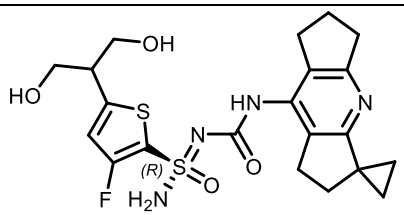
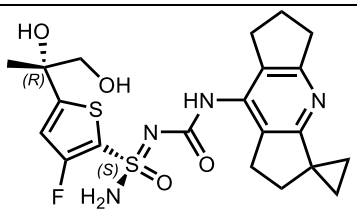
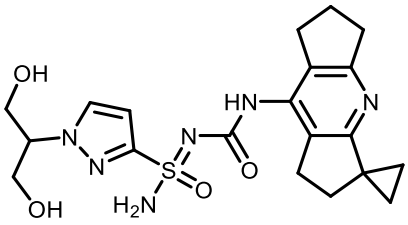
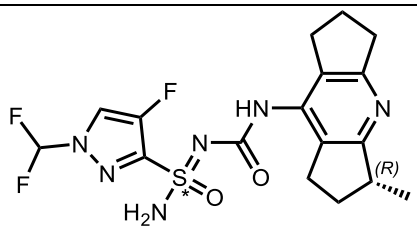
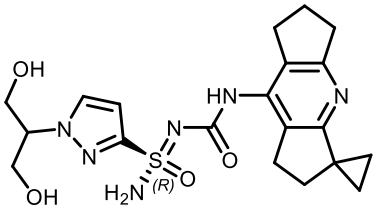
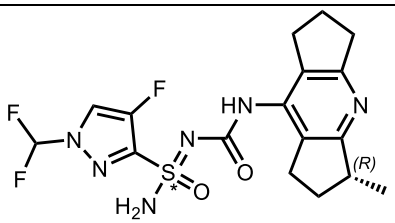
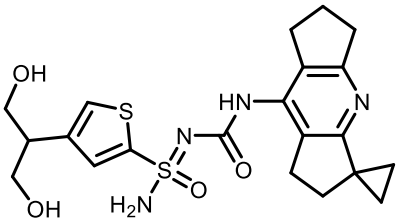
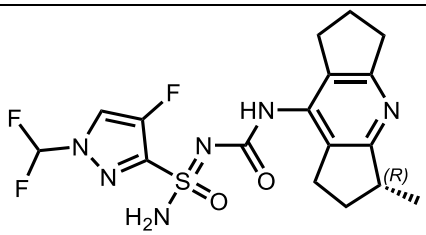
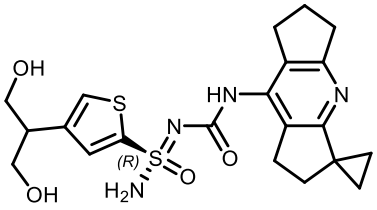
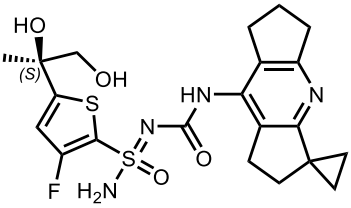
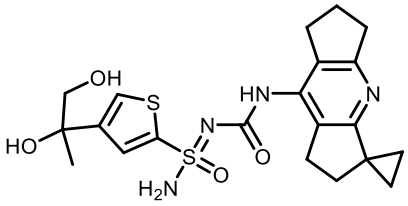
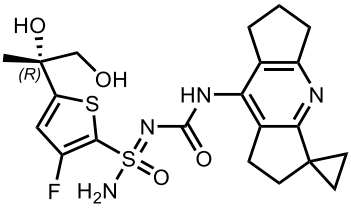
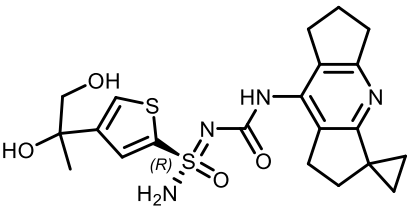
927		999	
928		999a	
929		1000	
930		1000a	
931		1001	
932		1001a	

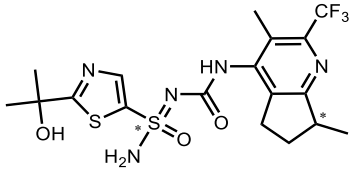
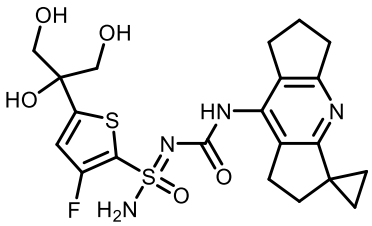
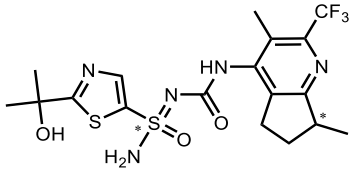
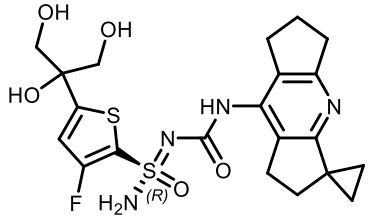
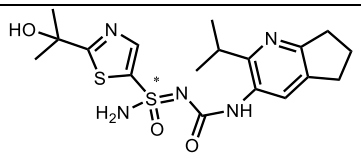
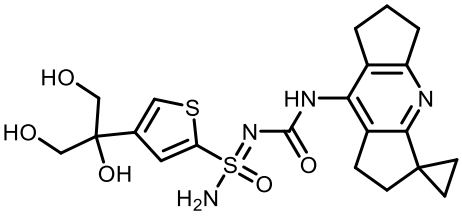
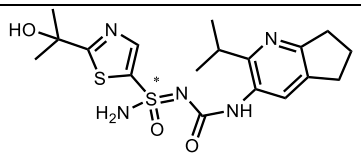
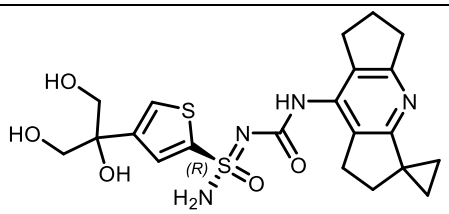
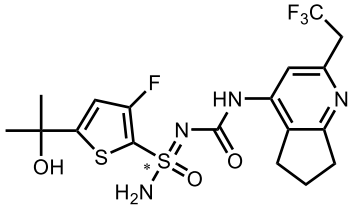
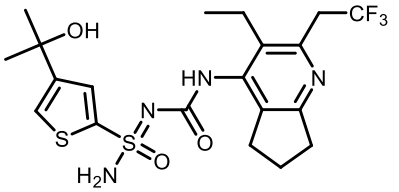
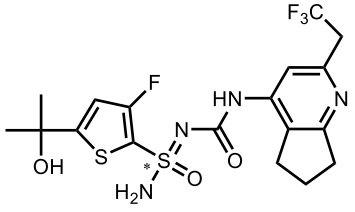
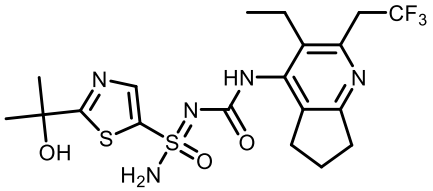
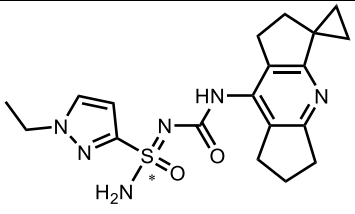
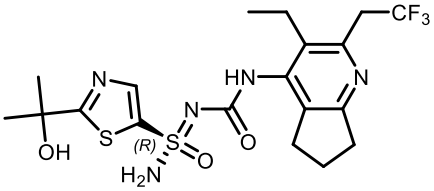
933a		1002	
934a		1002a	
934b		1003	
935a		1003a	
935b		1004	
935c		1004a	
935d		1005	

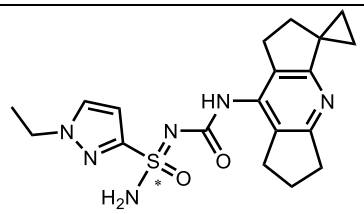
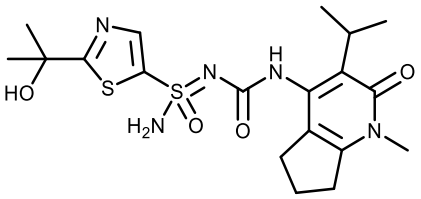
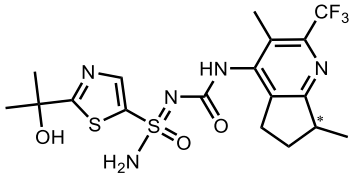
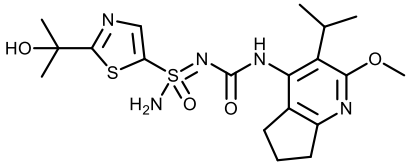
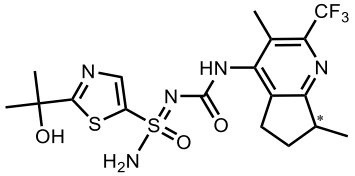
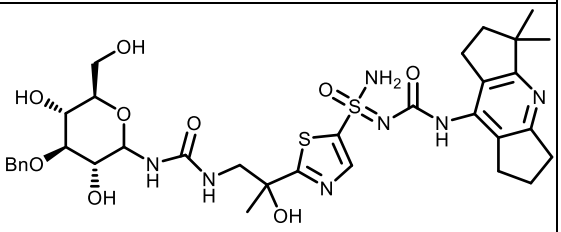
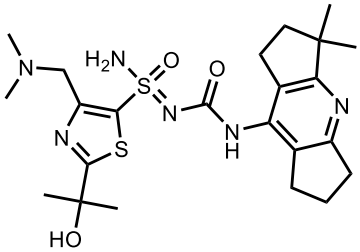
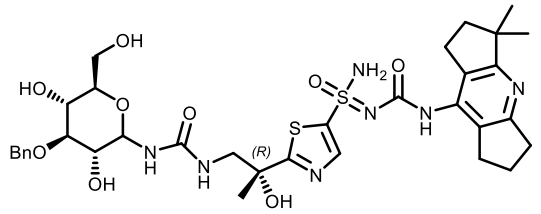
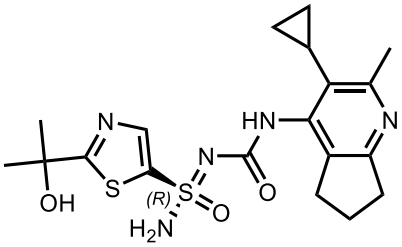
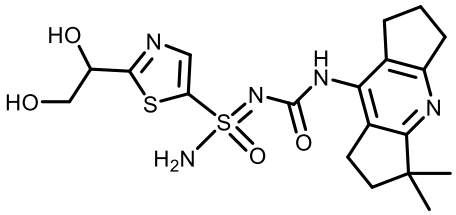
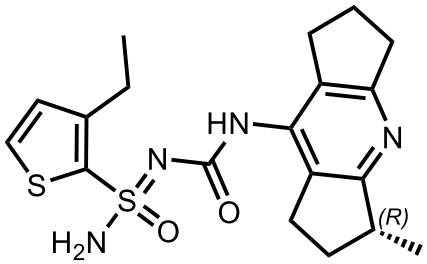
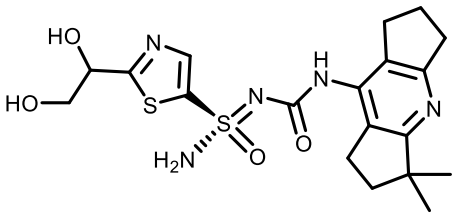
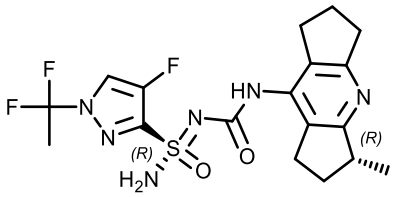
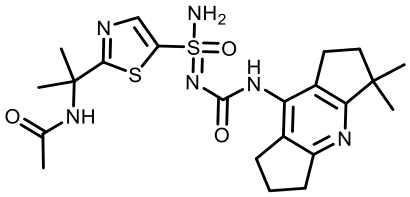
935e		1005a	
936a		1006	
936b		1006a	
936c		1007	
937a		1007a	
937b		1008	
937c		1008a	

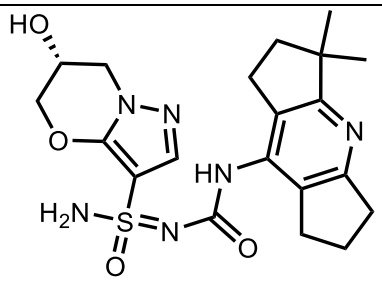
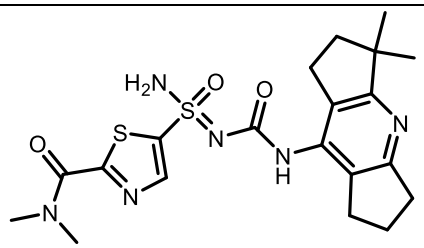
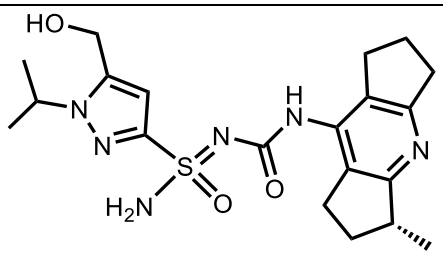
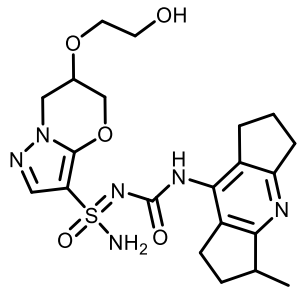
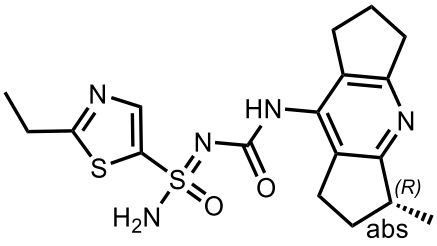
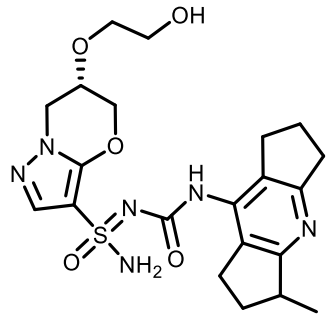
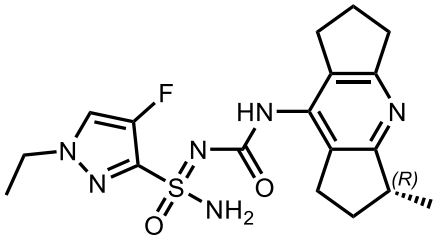
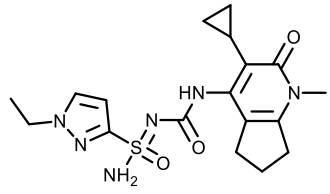
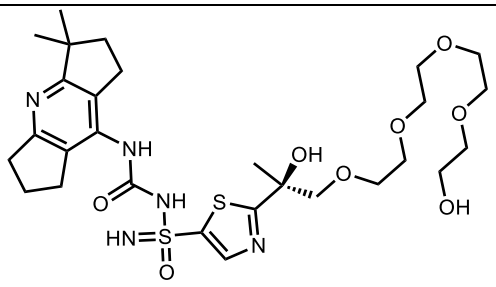
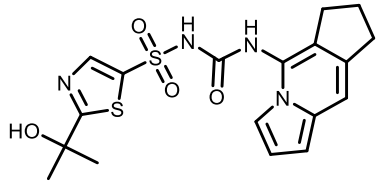
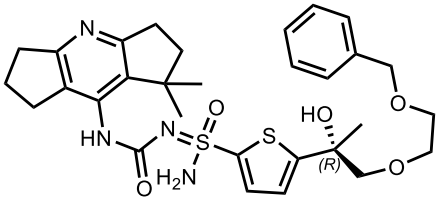
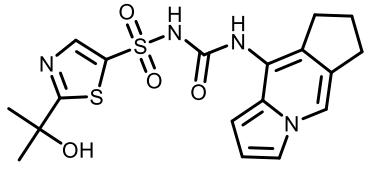
937d		1009	
937e		1009a	
937f		1010	
938a		1010a	
938b		1011	
938c		1011a	

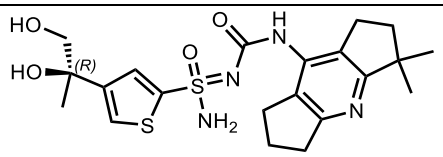
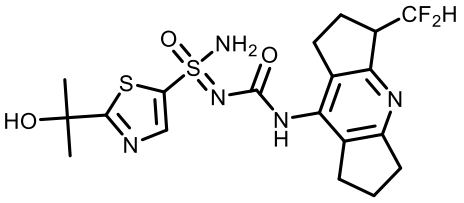
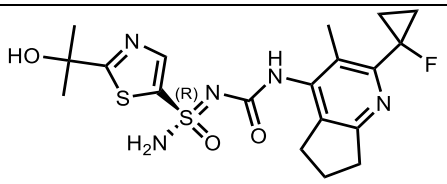
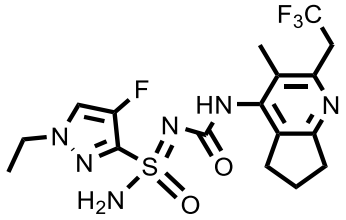
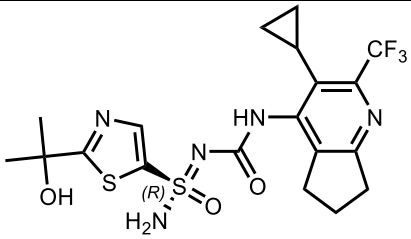
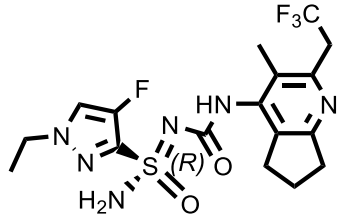
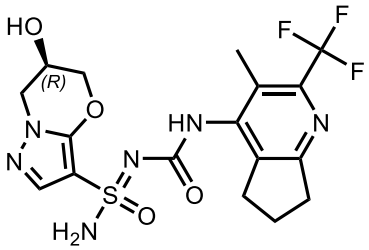
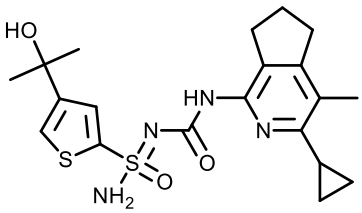
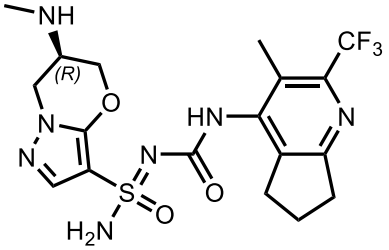
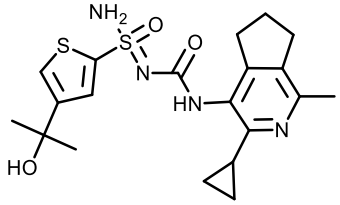
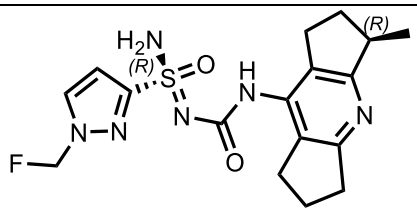
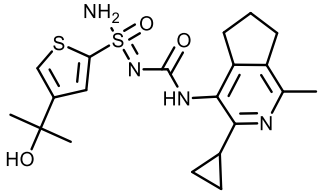
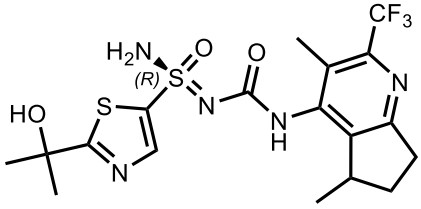
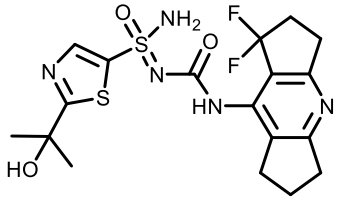
939a		1012	
939b		1013	
940a		1013a	
940b		1014	
941a		1014a	
941b		1015	

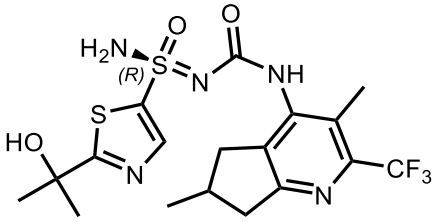
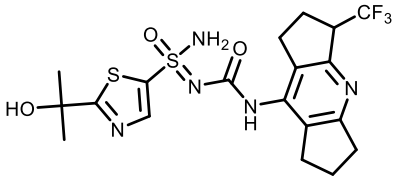
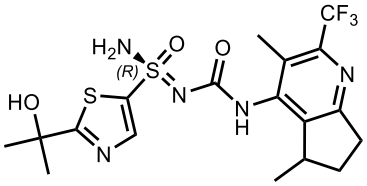
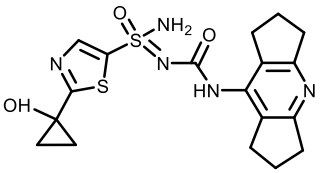
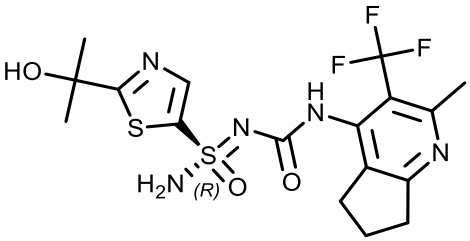
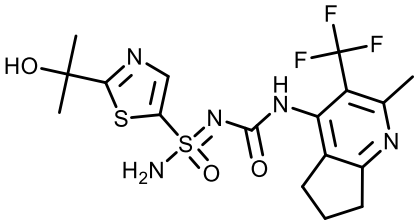
941c		1015a	
941d		1016	
942a		1016a	
942b		1017	
942c		1017a	
943a		1018	
943b		1018a	

944a		1019	
944b		1019a	
945a		1020	
945b		1020a	
946a		1021	
946b		1022	
947a		1022a	

947b		1023	
948a		1024	
948b		1025	
949a		1025a	
950a		1026	
951a		1026a	
952a		1027	

953a		1028	
954a		1029	
955a		1029a	
956a		1030	
957a		1031	
958a		1032	

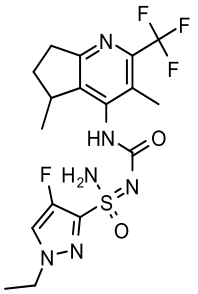
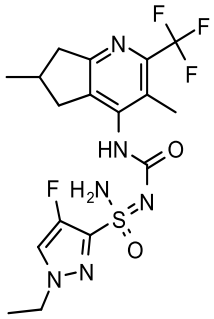
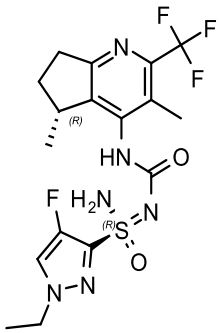
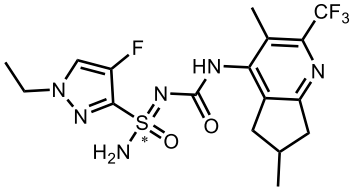
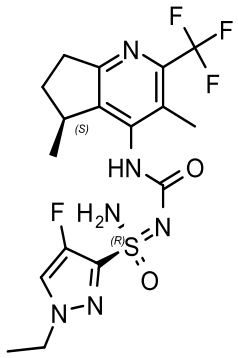
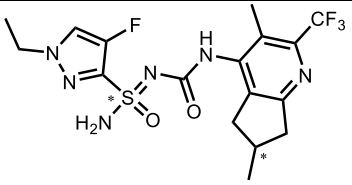
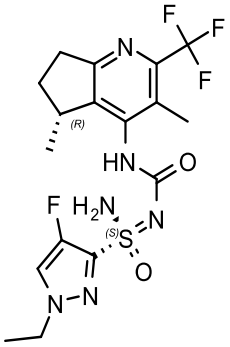
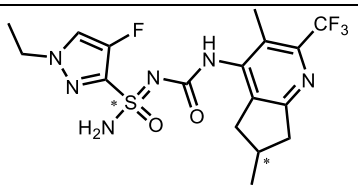
959a		1033	
960a		1034	
961a		1034a	
962a		1035	
963a		1036	
964a		1037	
965a		1038	

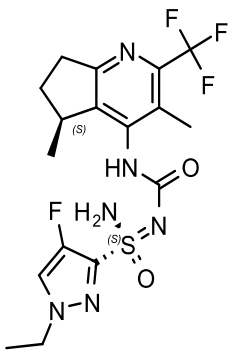
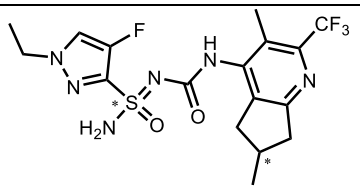
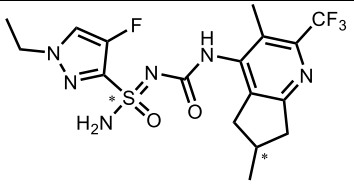
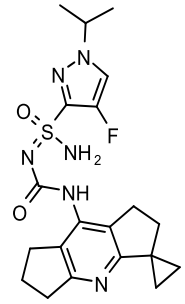
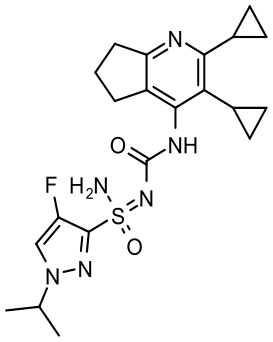
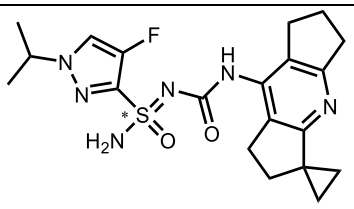
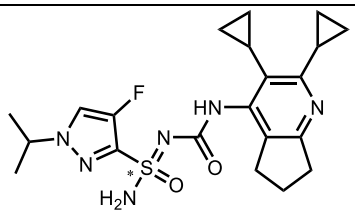
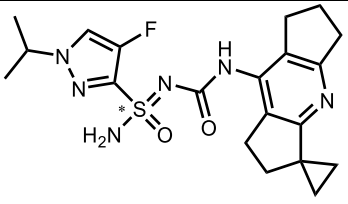
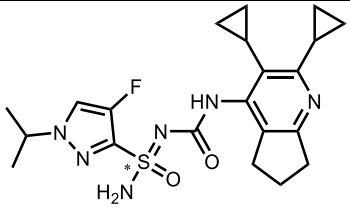
966a		1039	
967a		1040	
1041a		1041	

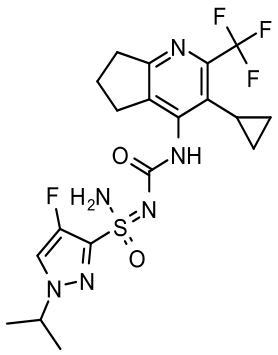
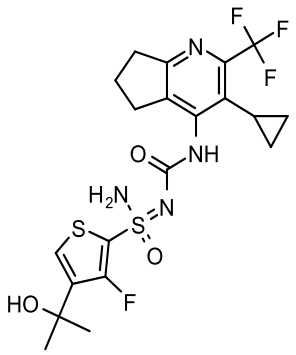
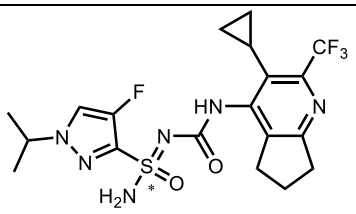
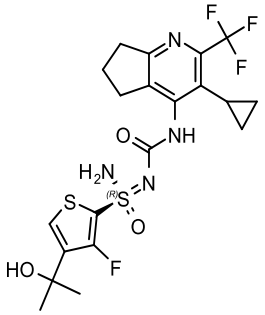
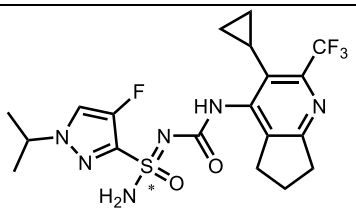
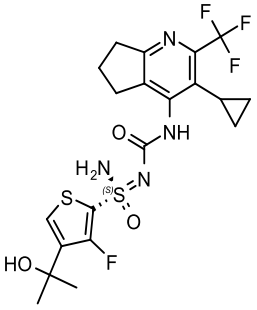
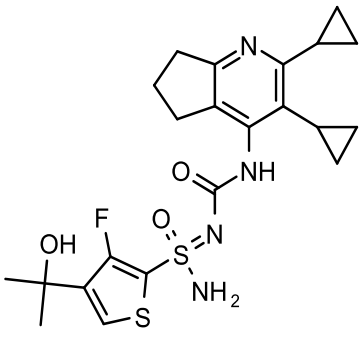
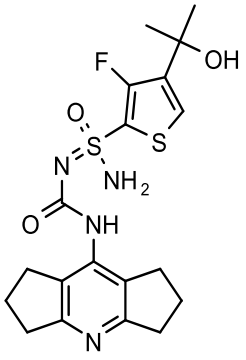
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

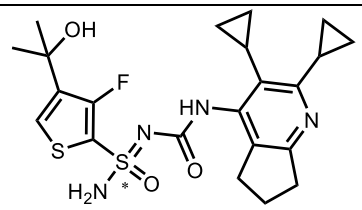
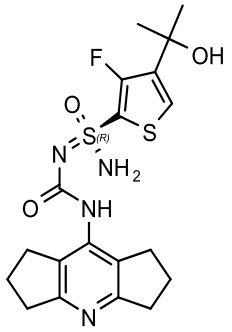
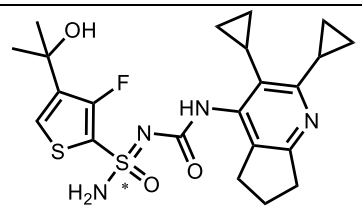
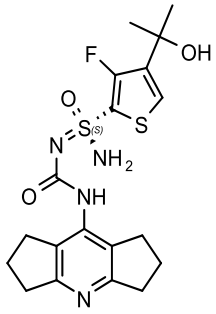
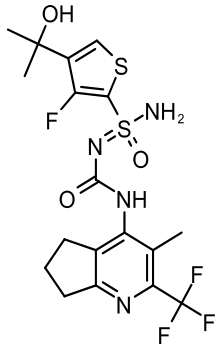
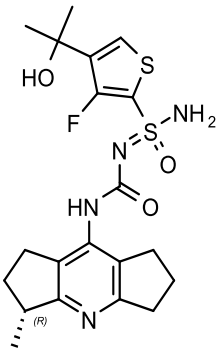
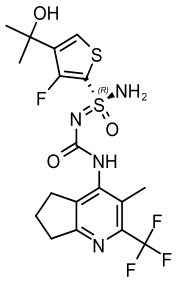
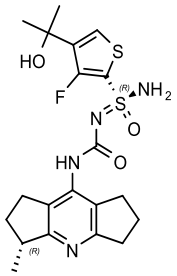
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de la **Tabla 1F** a continuación.

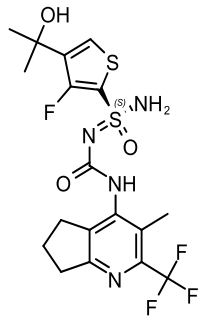
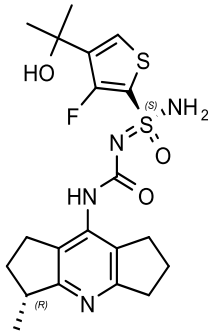
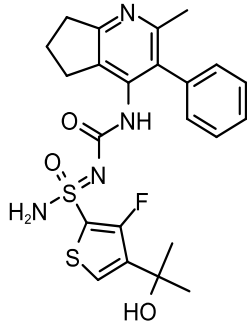
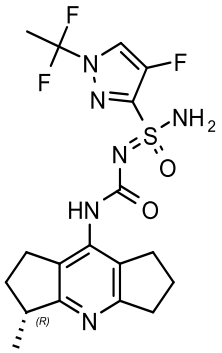
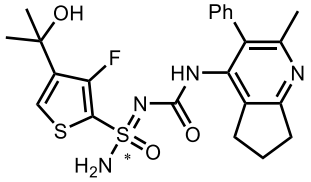
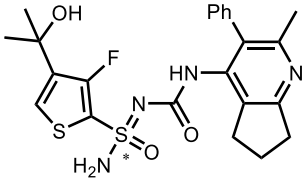
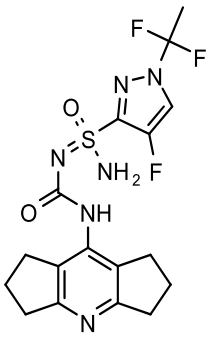
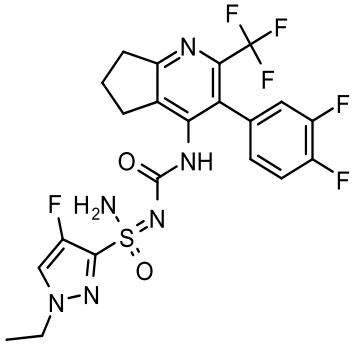
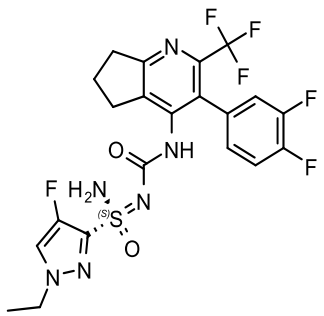
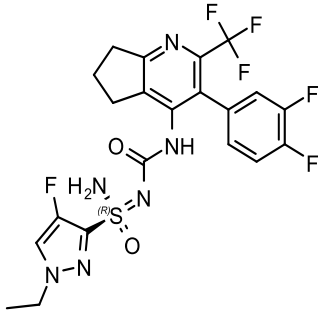
Tabla 1F

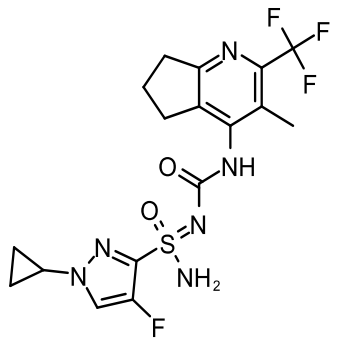
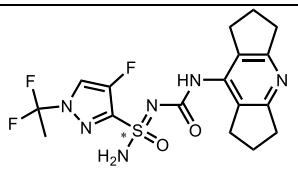
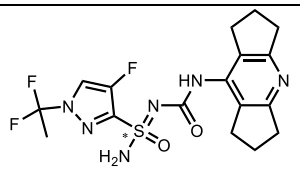
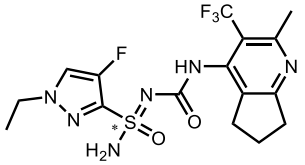
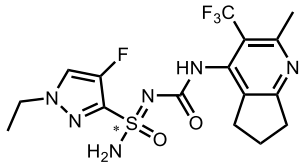
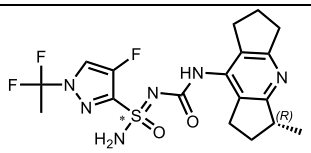
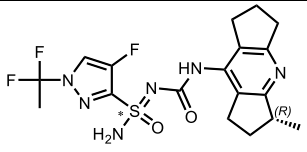
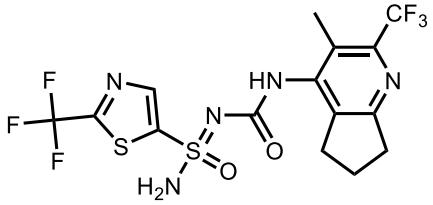
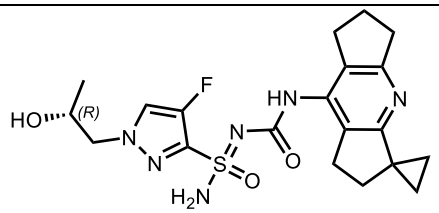
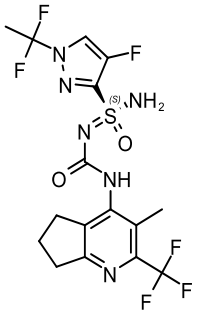
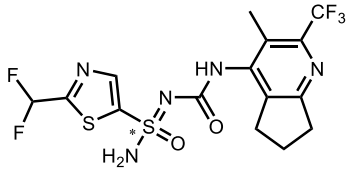
Comp. #	Estructura	Comp. #	Estructura
1100		1101	
1100a		1101a	
1100b		1101b	
1100c		1101c	

1100d		**1101d**	
		1101e	
1102		**1103**	
1102a		**1103a**	
1102b		**1103b**	

1104		**1105**	
1104a		**1105a**	
1104b		**1105b**	
1106		**1107**	

1106a		**1107a**	
1106b		**1107b**	
1108		**1109**	
1108a		**1109a**	

1108b		**1109b**	
1110		**1111**	
1110a		**1110b**	
1112		**1113**	
1113a		**1113b**	

1114		**1115a**	
1115b		**1116a**	
1116b		**1117a**	
1117b		**1118**	
1119		**1004b**	833 
1007b			

En una forma de realización, aquí se proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquier especie antagonista de NLRP3 definida aquí (por ejemplo, un

compuesto o ejemplo de las Tablas 1A, 1E, 1F, B1, B2, B3 y B4; por ejemplo, cualquiera de los ejemplos 1 a 794) y un agente anti–TNFα descripto en este documento. Preferentemente donde el agente anti–TNFα es Infliximab, Etanorcept, Certolizumab pegol, Golimumab o Adalimumab, más preferentemente donde el agente anti–TNFα es Adalimumab.

En una forma de realización, aquí se proporciona una combinación farmacéutica de cualquier especie antagonista de NLRP3 definida aquí (por ejemplo, un compuesto o ejemplo de las Tablas 1A, 1E, 1F, B1, B2, B3 y B4; por ejemplo, cualquiera de los ejemplos 1 a 794) y un agente anti–TNFα. Preferentemente donde el agente anti–TNFα es Infliximab, Etanorcept, Certolizumab pegol, Golimumab o Adalimumab, más preferentemente donde el agente anti–TNFα es Adalimumab.

Agentes anti–TNFα.

El término “agente anti–TNFα” se refiere a un agente que directa o indirectamente bloquea, regula descendentemente, deteriora, inhibe, deteriora o reduce la actividad y/o expresión de TNFα. En algunas formas de realización, un agente anti–TNFα es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, una proteína de fusión, un receptor de TNFα soluble (un miembro 1A de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral soluble (TNFR1) o superfamilia 1B del receptor del factor de necrosis tumoral soluble (TNFR2)), un ácido nucleico inhibidor o un antagonista de TNFα de molécula pequeña. En algunas formas de realización, el ácido nucleico inhibidor es una ribozima, un ARN de horquilla pequeño, un ARN de interferencia pequeño, un ácido nucleico antisentido o un aptámero.

Los agentes ejemplares anti–TNFα que bloquean, regulan descendentemente, deterioran, inhiben o reducen directamente la actividad y/o expresión de TNFα pueden, por ejemplo, inhibir o disminuir el nivel de expresión de TNFα o un receptor de TNFα (TNFR1 o TNFR2) en una célula (por ejemplo, una célula obtenida de un sujeto, una célula de mamífero), o inhibir o reducir la unión de TNFα a su receptor (TNFR1 y/o TNFR2). Ejemplos no limitantes de agentes anti–TNFα que bloquean, regulan descendentemente, deterioran, inhiben o reducen directamente la actividad y/o expresión de TNFα incluyen un anticuerpo o fragmento del mismo, una proteína de fusión, un receptor de TNFα soluble (p. ej., un TNFR1 soluble o TNFR2 soluble), ácidos nucleicos inhibidores (por ejemplo, cualquiera de los ejemplos de

ácidos nucleicos inhibidores descriptos en este documento) y un antagonista de TNFα de molécula pequeña.

Los agentes ejemplares anti–TNFα que pueden bloquear indirectamente, regular en forma descendente, alterar, inhibir y reducir la actividad y/o expresión de TNFα pueden, p. ej., inhibir o disminuir el nivel de señalización corriente descendente de un receptor de TNFα (p. ej., TNFR1 o TNFR2) en una célula de mamífero (p. ej., disminuir el nivel y/o la actividad de una o más de las siguientes proteínas de señalización: AP–1, proteína quinasa activada por mitógenos quinasa 5 (ASK1), inhibidor del factor nuclear kappa B (IKK), proteína quinasa activada por mitógenos 8 (JNK), proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), MEKK 1/4, MEKK 4/7, MEKK 3/6, factor nuclear kappa B (NF–κB), proteína quinasa 14 activada por mitógenos (NIK), serina/treonina quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIP), TNFRSF1A asociado a través del dominio de muerte (TRADD) y factor 2 asociado al receptor de TNF (TRAF2), en una célula) y/o disminuir el nivel de expresión génica inducida por TNFα en una célula de mamífero (por ejemplo, disminuir la transcripción de genes regulados por, por ejemplo, uno o más factores de transcripción seleccionados del grupo de factor de transcripción activador 2 (ATF2), c–Jun y NF–κB). Se proporciona una descripción de la señalización corriente descendente de un receptor de TNFα en Wajant et al., *Cell Death Differentiation* 10: 45–65, 2003 (incorporado aquí como referencia). Por ejemplo, tales agentes anti–TNFα indirectos pueden ser un ácido nucleico inhibidor que se dirige (disminuye la expresión) a un componente de señalización corriente descendente de un gen inducido por TNFα (por ejemplo, cualquier gen inducido por TNFα conocido en la técnica), un receptor de TNFα (por ejemplo, cualesquiera uno o más de los componentes de señalización corriente descendente de un receptor de TNFα descripto en este documento o conocido en la técnica), o un factor de transcripción seleccionado del grupo de NF–κB, c–Jun y ATF2.

En otros ejemplos, tales agentes anti–TNFα indirectos pueden ser un inhibidor de molécula pequeña de una proteína codificada por un gen inducido por TNFα (por ejemplo, cualquier proteína codificada por un gen inducido por TNFα conocido en la técnica), un inhibidor de molécula pequeña de un componente de señalización corriente descendente de un receptor de TNFα (por ejemplo, cualquiera de los componentes de señalización corriente descendente de un receptor de TNFα descripto en este documento o conocido en la técnica), y un inhibidor de molécula pequeña de un factor de transcripción seleccionado del grupo de ATF2, c–Jun y NF–κB.

En otras formas de realización, los agentes anti–TNFα que pueden bloquear indirectamente, regular en forma descendente, deteriorar o reducir uno o más componentes en una célula (por ejemplo, una célula obtenida de un sujeto, una célula de mamífero) que están involucrados en la vía de señalización que resulta en la transcripción de ARNm de TNFα, estabilización de ARNm de TNFα y traducción de ARNm de TNFα (p. ej., uno o más componentes seleccionados del grupo de CD14, c–Jun, ERK1/2, IKK, IκB, quinasa 1 asociada al receptor de interleuquina 1 (IRAK), JNK, proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, PKR, p38, AKT serina/treonina quinasa 1 (rac), raf quinasa (raf), ras, TRAF6, TTP). Por ejemplo, dichos agentes anti–TNFα indirectos pueden ser un ácido nucleico inhibidor que se dirige (disminuye la expresión) de un componente en una célula de mamífero que está involucrado en la vía de señalización que da como resultado la transcripción del ARNm de TNFα, la estabilización del ARNm de TNFα y la traducción del ARNm de TNFα (por ejemplo, un componente seleccionado del grupo de CD14, c–Jun, ERK1/2, IKK, IκB, IRAK, JNK, LBP, MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, IRAK, proteína de unión de lipopolisacáridos (LBP), PKR, p38, rac, raf, ras, TRAF6, TTP). En otros ejemplos, un agente anti–TNFα indirecto es un inhibidor de molécula pequeña de un componente en una célula de mamífero que está involucrado en la vía de señalización que da como resultado la transcripción del ARNm de TNFα, la estabilización del ARNm de TNFα y la traducción del ARNm de TNFα (p. ej., un componente seleccionado del grupo de CD14, c–Jun, ERK1/2, IKK, IκB, IRAK, JNK, proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), MEK1/2, MEK3/6, MEK4/7, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, IRAK, proteína de unión a lipopolisacárido (LBP), PKR, p38, rac, raf, ras, TRAF6, TTP).

Anticuerpos.

En algunas formas de realización, el agente anti–TNFα es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, un Fab o un scFv). En algunas formas de realización, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo descripto en el presente documento puede unirse específicamente a TNFα. En algunas formas de realización, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno descripto en el presente documento se une específicamente a cualquiera de TNFα, TNFR1 o TNFR2. En algunas formas de realización, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo

descripto en el presente documento puede unirse específicamente a un receptor de TNFα (TNFR1 o TNFR2).

En algunas formas de realización, el anticuerpo puede ser un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo multivalente o un fragmento del mismo. En algunas formas de realización, un anticuerpo puede ser un scFv–Fc, un dominio VHH, un dominio VNAR, un (scFv)2, un minicuerpo o un BiTE.

En algunas formas de realización, un anticuerpo puede ser un Crossmab, un diacuerpo, un scDiabody, un scDiabody–CH3, un Diabody–CH3, un DutaMab, un DT–IgG, un diacuerpo–Fc, un scDiabody–HAS, un anticuerpo de par de carga, un anticuerpo de intercambio de brazo Fab, un SEEDbody, un Triomab, un LUZ–Y, un Fcab, un kλ–cuerpo, un Fab ortogonal, un DVD–IgG, un IgG(H)–scFv, un scFv–(H)IgG, un IgG(L)–scFv, un scFv–(L)–IgG, un IgG (L,H)–Fc, un IgG(H)–V, u V(H)–IgG, un IgG(L)–V, un V(L)–IgG, un KIH IgG–scFab, un 2scFv–IgG, un IgG–2scFv, un scFv4–Ig, un Zybody, un DVI–IgG, un nanocuerpo, un nanocuerpo–HSA, un DVD–Ig, un anticuerpo de redireccionamiento de afinidad dual (DART), un triomab, un kih IgG con un LC común, un orto–Fab IgG, un 2–in–1–IgG, IgG–ScFv, scFv2–Fc, un bi–nanocuerpo, anticuerpo en tándem, un DART–Fc, un scFv–HAS–scFv, un DAF (dos en uno o cuatro en uno), un DNL–Fab3, LC común de nudos en orificio, conjunto de nudos en orificio, un TandAb, un Triple Body, un minianticuerpo, un minicuerpo, un TriBi minicuerpo, un scFv–CH3 KIH, un Fab–scFv, un scFv–CH–CL–scFv, un F(ab')2–scFV2, un scFv–KIH, un Fab–scFv–Fc, un HCAb tetravalente, un scDiabody–Fc, un scFv–Fc en tándem, un intracuerpo, un anticuerpo biespecífico de amarre y muelle, un ImmTAC, un HSAbody, un scFv en tándem, un IgG–IgG, un Cov–X–Body, y un scFv1–PEG–scFv2.

Los ejemplos no limitantes de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo incluyen un fragmento Fv, un fragmento Fab, un fragmento F(ab')2 y un fragmento Fab'. Ejemplos adicionales de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo es un fragmento de unión a antígeno de un fragmento de unión a antígeno de un IgA (p. ej., un fragmento de unión a antígeno de IgA1 o IgA2) (p. ej., un fragmento de unión a antígeno de una IgA humana o humanizada, por ejemplo, una IgA1 o IgA2 humana o humanizada); un fragmento de unión a antígeno de una IgD (por ejemplo, un fragmento de unión a antígeno de una IgD humana o humanizada); un fragmento de unión a antígeno de una IgE (por ejemplo, un fragmento de unión a antígeno de una IgE humana o humanizada); una IgG (por ejemplo, un fragmento de unión a antígeno de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4) (por ejemplo, un fragmento de unión a

antígeno de una IgG humana o humanizada, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana o humanizada); o un fragmento de unión a antígeno de una IgM (por ejemplo, un fragmento de unión a antígeno de una IgM humana o humanizada).

Los ejemplos no limitantes de agentes anti–TNFα que son anticuerpos que se unen específicamente a TNFα se describen en Ben–Horin et al., *Autoimmunity Rev.* 13(1): 24–30, 2014; Bongartz et al., *JAMA* 295(19): 2275–2285, 2006; Butler et al., *Eur. Cytokine Network* 6(4): 225–230, 1994; Cohen et al., *Canadian J. Gastroenterol. Hepatol.* 15(6): 376–384, 2001; Elliott et al., *Lancet* 1994; 344: 1125–1127, 1994; Feldmann et al., *Ann. Rev. Immunol.* 19(1): 163–196, 2001; Rankin et al., *Br. J. Rheumatol.* 2: 334–342, 1995; Knight et al., *Molecular Immunol.* 30(16): 1443–1453, 1993; Lorenz et al., *J. Immunol.* 156(4): 1646–1653, 1996; Hinshaw et al., *Circulatory Shock* 30(3): 279–292, 1990; Ordas et al., *Clin. Pharmacol. Therapeutics* 91(4): 635–646, 2012; Feldman, *Nature Reviews Immunol.* 2(5): 364–371, 2002; Taylor et al., *Nature Reviews Rheumatol.* 5(10):578–582, 2009; Garces et al., *Annals Rheumatic Dis.* 72(12): 1947–1955, 2013; Palladino et al., *Nature Rev. Drug Discovery* 2(9):736–746, 2003; Sandborn et al., *Inflammatory Bowel Diseases* 5(2):119–133, 1999; Atzeni et al., *Autoimmunity Reviews* 12(7):703–708, 2013; Maini et al., *Immunol. Rev.* 144(1):195–223, 1995; Wanner et al., *Shock* 11(6):391–395, 1999; y Patentes de los Estados Unidos Nros. 6.090.382; 6.258.562; y 6.509.015).

En ciertas formas de realización, el agente anti–TNFα puede incluir o es golimumab (golimumabTM), adalimumab (Humira™), infliximab (Remicade™), CDP571, CDP 870, o certolizumab pegol (Cimzia™). En ciertas formas de realización, el agente anti–TNFα puede ser un biosimilar de inhibidor de TNFα. Ejemplos de biosimilares de inhibidores de TNFα aprobados y en fase posterior incluyen, sin limitación, biosimilares de infliximab tales como Flixabi™ (SB2) de Samsung Bioepis, Inflectra® (CT–P13) de Celltrion/Pfizer, GS071 de Aprogen, Remsima™, PF–06438179 de Pfizer/Sandoz, NI–071 de Nichi–Iko Pharmaceutical Co., y ABP 710 de Amgen; biosimilares de adalimumab tales como Amgevita® (ABP 501) de Amgen y Exemptia™ de Zydus Cadila, BMO–2 o MILO–1401–A de Biocon/Miloan, CHS–1420 de Coherus, FKB327 de Kyowa Kirin, y BI 695501 de Boehringer Ingelheim;Solymbic®, SB5 de Samsung Bioepis, GP–2017 de Sandoz, ONS–3010 de Oncobiologics, M923 de Momenta, PF–06410293 de Pfizer, y biosimilares de etanorcept tales como Erelzi™ de Sandoz/Novartis, Brenzys™ (SB4) de Samsung Bioepis, GP2015 de Sandoz, TuNEX® de Mycenax, LBEC0101 de LG Life, y CHS–0214 de Coherus.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos que se describen aquí, el agente anti–TNFα se selecciona del grupo que consiste en: adalimumab, certolizumab, etanorcept, golimumab, infliximabm, CDP571, y CDP 870.

En algunas formas de realización, cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descriptos en este documento tiene una constante de disociación (K_D) de menos de 1×10^{-5} M (por ejemplo, menos de $0,5 \times 10^{-5}$ M, menos de 1×10^{-6} M, menos de $0,5 \times 10^{-6}$ M, menos de 1×10^{-7} M, menos de $0,5 \times 10^{-7}$ M, menos de 1×10^{-8} M, menos de $0,5 \times 10^{-8}$ M, menos de 1×10^{-9} M, menos de $0,5 \times 10^{-9}$ M, menos de 1×10^{-10} M, menos de $0,5 \times 10^{-10}$ M, menos de 1×10^{-11} M, menos de $0,5 \times 10^{-11}$ M, o menos de 1×10^{-12} M), por ejemplo, medida en solución salina tamponada con fosfato usando resonancia de plasmón de superficie (SPR, conforme a sus siglas en inglés).

En algunas formas de realización, cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que se describen en este documento tiene una K_D de alrededor de 1×10^{-12} M a alrededor de 1×10^{-5} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-5}$ M, alrededor de 1×10^{-6} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-6}$ M, alrededor de 1×10^{-7} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-7}$ M, alrededor de 1×10^{-8} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-8}$ M, alrededor de 1×10^{-9} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-9}$ M, alrededor de 1×10^{-10} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-10}$ M, alrededor de 1×10^{-11} M, o alrededor de $0,5 \times 10^{-11}$ M (inclusive); alrededor de $0,5 \times 10^{-11}$ M a alrededor de 1×10^{-5} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-5}$ M, alrededor de 1×10^{-6} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-6}$ M, alrededor de 1×10^{-7} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-7}$ M, alrededor de 1×10^{-8} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-8}$ M, alrededor de 1×10^{-9} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-9}$ M, alrededor de 1×10^{-10} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-10}$ M, o alrededor de 1×10^{-11} M (inclusive); alrededor de 1×10^{-11} M a alrededor de 1×10^{-5} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-5}$ M, alrededor de 1×10^{-6} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-6}$ M, alrededor de 1×10^{-7} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-7}$ M, alrededor de 1×10^{-8} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-8}$ M, alrededor de 1×10^{-9} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-9}$ M, alrededor de 1×10^{-10} M, o alrededor de $0,5 \times 10^{-10}$ M (inclusive); alrededor de $0,5 \times 10^{-10}$ M a alrededor de 1×10^{-5} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-5}$ M, alrededor de 1×10^{-6} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-6}$ M, alrededor de 1×10^{-7} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-7}$ M, alrededor de 1×10^{-8} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-8}$ M, alrededor de 1×10^{-9} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-9}$ M, o alrededor de 1×10^{-10} M (inclusive); alrededor de 1×10^{-10} M a alrededor de 1×10^{-5} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-5}$ M, alrededor de 1×10^{-6} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-6}$ M, alrededor de 1×10^{-7} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-7}$ M, alrededor de 1×10^{-8} M, alrededor de $0,5 \times 10^{-8}$ M, alrededor de 1×10^{-9} M, o alrededor de $0,5 \times 10^{-9}$ M (inclusive);

alrededor de 0,5 x 10^{-9} M a alrededor de 1 x 10^{-5} M, alrededor de 0,5 x 10^{-5} M, alrededor de 1 x 10^{-6} M, alrededor de 0,5 x 10^{-6} M, alrededor de 1 x 10^{-7} M, alrededor de 0,5 x 10^{-7} M, alrededor de 1 x 10^{-8} M, alrededor de 0,5 x 10^{-8} M, o alrededor de 1 x 10^{-9} M (inclusive); alrededor de 1 x 10^{-9} M a alrededor de 1 x 10^{-5} M, alrededor de 0,5 x 10^{-5} M, alrededor de 1 x 10^{-6} M, alrededor de 0,5 x 10^{-6} M, alrededor de 1 x 10^{-7} M, alrededor de 0,5 x 10^{-7} M, alrededor de 1 x 10^{-8} M, o alrededor de 0,5 x 10^{-8} M (inclusive); alrededor de 0,5 x 10^{-8} M a alrededor de 1 x 10^{-5} M, alrededor de 0,5 x 10^{-5} M, alrededor de 1 x 10^{-6} M, alrededor de 0,5 x 10^{-6} M, alrededor de 1 x 10^{-7} M, alrededor de 0,5 x 10^{-7} M, o alrededor de 1 x 10^{-8} M (inclusive); alrededor de 1 x 10^{-8} M a alrededor de 1 x 10^{-5} M, alrededor de 0,5 x 10^{-5} M, alrededor de 1 x 10^{-6} M, alrededor de 0,5 x 10^{-6} M, alrededor de 1 x 10^{-7} M, o alrededor de 0,5 x 10^{-7} M (inclusive); alrededor de 0,5 x 10^{-7} M a alrededor de 1 x 10^{-5} M, alrededor de 0,5 x 10^{-5} M, alrededor de 1 x 10^{-6} M, alrededor de 0,5 x 10^{-6} M, o alrededor de 1 x 10^{-7} M (inclusive); alrededor de 1 x 10^{-7} M a alrededor de 1 x 10^{-5} M, alrededor de 0,5 x 10^{-5} M, alrededor de 1 x 10^{-6} M, o alrededor de 0,5 x 10^{-6} M (inclusive); alrededor de 0,5 x 10^{-6} M a alrededor de 1 x 10^{-5} M, alrededor de 0,5 x 10^{-5} M, o alrededor de 1 x 10^{-6} M (inclusive); alrededor de 1 x 10^{-6} M a alrededor de 1 x 10^{-5} M o alrededor de 0,5 x 10^{-5} M (inclusive); o alrededor de 0,5 x 10^{-5} M a alrededor de 1 x 10^{-5} M (inclusive), por ejemplo, medida en solución salina tamponada con fosfato usando resonancia de plasmón de superficie (SPR).

En algunas formas de realización, cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que se describen en este documento tiene una K_{off} de alrededor de 1 x 10^{-6} s^{-1} a alrededor de 1 x 10^{-3} s^{-1}, alrededor de 0,5 x 10^{-3} s^{-1}, alrededor de 1 x 10^{-4} s^{-1}, alrededor de 0,5 x 10^{-4} s^{-1}, alrededor de 1 x 10^{-5} s^{-1}, o alrededor de 0,5 x 10^{-5} s^{-1} (inclusive); alrededor de 0,5 x 10^{-5} s^{-1} a alrededor de 1 x 10^{-3} s^{-1}, alrededor de 0,5 x 10^{-3} s^{-1}, alrededor de 1 x 10^{-4} s^{-1}, alrededor de 0,5 x 10^{-4} s^{-1}, o alrededor de 1 x 10^{-5} s^{-1} (inclusive); alrededor de 1 x 10^{-5} s^{-1} a alrededor de 1 x 10^{-3} s^{-1}, alrededor de 0,5 x 10^{-3} s^{-1}, alrededor de 1 x 10^{-4} s^{-1}, o alrededor de 0,5 x 10^{-4} s^{-1} (inclusive); alrededor de 0,5 x 10^{-4} s^{-1} a alrededor de 1 x 10^{-3} s^{-1}, alrededor de 0,5 x 10^{-3} s^{-1}, o alrededor de 1 x 10^{-4} s^{-1} (inclusive); alrededor de 1 x 10^{-4} s^{-1} a alrededor de 1 x 10^{-3} s^{-1}, o alrededor de 0,5 x 10^{-3} s^{-1} (inclusive); o alrededor de 0,5 x 10^{-5} s^{-1} a alrededor de 1 x 10^{-3} s^{-1} (inclusive), por ejemplo, medida en solución salina tamponada con fosfato usando resonancia de plasmón de superficie (SPR).

En algunas formas de realización, cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que se describen en este documento tiene una K_{on} de alrededor de 1 x 10^{2} $M^{-1}s^{-1}$ a

alrededor de 1 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 1 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 1 x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 1 x 10^3 $M^{-1}s^{-1}$, o alrededor de 0,5 x 10^3 $M^{-1}s^{-1}$ (inclusive); alrededor de 0,5 x 10^3 $M^{-1}s^{-1}$ a alrededor de 1 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 1 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 1 x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$, o alrededor de 1 x 10^3 $M^{-1}s^{-1}$ (inclusive); alrededor de 1 x 10^3 $M^{-1}s^{-1}$ a alrededor de 1 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 1 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 1 x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$, o alrededor de 0,5 x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$ (inclusive); alrededor de 0,5 x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$ a alrededor de 1 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 1 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$, o alrededor de 1 x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$ (inclusive); alrededor de 1 x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$ a alrededor de 1 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 1 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$, o alrededor de 0,5 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$ (inclusive); alrededor de 0,5 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$ a alrededor de 1 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, alrededor de 0,5 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, o alrededor de 1 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$ (inclusive); alrededor de 1 x 10^5 $M^{-1}s^{-1}$ a alrededor de 1 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, o alrededor de 0,5 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$ (inclusive); o alrededor de 0,5 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$ a alrededor de 1 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$ (inclusive), por ejemplo, medida en solución salina tamponada con fosfato usando resonancia de plasmón de superficie (SPR).

Proteínas de fusión.

En algunas formas de realización, el agente anti–TNFα es una proteína de fusión (por ejemplo, un dominio extracelular de un TNFR fusionado con un péptido compañero, por ejemplo, una región Fc de una inmunoglobulina, por ejemplo, IgG humana) (ver, por ejemplo, Deeg et al., *Leukemia* 16 (2): 162, 2002; Peppel et al., *J. Exp. Med.* 174 (6): 1483–1489, 1991), o un TNFR soluble (por ejemplo, TNFR1 o TNFR2) que se une específicamente a TNFα. En algunas formas de realización, el agente anti–TNFα incluye o es un receptor de TNFα soluble (por ejemplo, Bjornberg et al., *Lymphokine Cytokine Res.* 13(3): 203–211, 1994; Kozak et al., *Am. J. Physiol. Reg. Integrative Comparative Physiol.* 269 (1): R23–R29, 1995; Tsao et al., *Eur Respir J.* 14(3):490–495, 1999; Watt et al., *J Leukoc Biol.* 66 (6):1005–1013, 1999; Mohler et al., *J. Immunol.* 151(3):1548–1561, 1993; Nophar et al., *EMBO J.* 9(10):3269, 1990; Piguet et al., *Eur. Respiratory J.* 7(3):515–518, 1994; y Gray et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87(19):7380–7384, 1990). En algunas formas de realización, el agente anti–TNFα incluye o es etanorcept (Enbrel™) (ver, por ejemplo, WO 91/03553 y WO

09/406,476, incorporados por referencia en el presente documento). En algunas formas de realización, el agente anti–TNFα inhibidor incluye o es r–TBP–I (por ejemplo, Gradstein et al., *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 26(2): 111–117, 2001).

Ácidos nucleicos inhibidores.

Los ácidos nucleicos inhibidores que pueden disminuir la expresión de ARNm de AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP en una célula de mamífero incluyen moléculas de ácido nucleico antisentido, es decir, moléculas de ácido nucleico cuya secuencia de nucleótidos es completa o parcialmente complementaria a la totalidad o parte de un ARNm de AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP (por ejemplo, completa o parcialmente complementaria a la totalidad o parte de cualquiera de las secuencias que se presentan en la Tabla E).

Tabla E.

Gen humano	**ARNm Nros. de acceso GenBank**
Factor de necrosis tumoral (TNF, a.k.a. TNF–alfa)	NM_000594
Miembro de superfamilia de receptor de TNF 1A (TNFRSF1A) (a.k.a. TNFR1)	NM_001065 NM_001346091 NM_001346092
Miembro de superfamilia de receptor de TNF 1B (TNFRSF1B) (a.k.a. TNFR2)	NM_001066 XM_011542060 XM_011542063 XM_017002214 XM_017002215 XM_017002211

TNFRSF1A asociado mediante dominio de muerte (TRADD)	NM_003789 NM_001323552 XM_005256213 XM_017023815
Factor asociado a receptor de TNF 2 (TRAF2)	NM_021138 XM_011518976 XM_011518977 XM_011518974
JunD proto–oncogén, subunidad de factor de transcripción AP–1 (JUND)	NM_001286968 NM_005354
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 5 (MAP3K5) (a.k.a. ASK1)	NM_005923 XM_017010875 XM_017010872 XM_017010873 XM_017010877 XM_017010874 XM_017010871 XM_017010870 XM_017010876 XM_011535839
CD14	NM_000591 NM_001040021 NM_001174104 NM_001174105
Proteína quinasa activada por mitógeno 3 (MAPK3) (a.k.a. ERK1)	NM_001040056 NM_001109891 NM_002746
Proteína quinasa activada por mitógeno 1 (MAPK1) (a.k.a. ERK2)	NM_002745 NM_138957
Inhibidor de factor nuclear kappa B quinasa subunidad beta (IKBKB)	NM_001190720 NM_001242778

	NM_001556 XM_005273491 XM_005273496 XM_005273493 XM_005273498 XM_011544518 XM_005273492 XM_005273490 XM_005273494 12XM_017013396 XM_011544521 XM_011544522 XM_005273495 XM_011544517 XM_011544520 XM_011544519
NFKB inhibidor alfa (NFKBIA)	NM_020529
quinasa 1 asociada al receptor de interleuquina 1 (IRAK1)	NM_001025242 NM_001025243 NM_001569 XM_005274668
Proteína quinasa activada por mitógeno 8 (MAPK8) (a.k.a. JNK)	NM_001278547 NM_001278548 NM_001323302 NM_001323320 NM_001323321 NM_001323322 NM_001323323 NM_001323324 NM_001323325 NM_001323326

	NM_001323327 NM_001323328 NM_001323329 NM_001323330 NM_001323331 NM_139046 NM_139049 XM_024448079 XM_024448080
Proteína de unión a lipopolisacárido (LBP)	NM_004139
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 1 (MAP2K1) (a.k.a. MEK1)	NM_002755 XM_017022411 XM_011521783 XM_017022412 XM_017022413
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 2 (MAP2K2) (a.k.a. MEK2)	NM_030662 XM_006722799 XM_017026990 XM_017026989 XM_017026991
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 3 (MAP2K3) (a.k.a. MEK3)	NM_001316332 NM_002756 NM_145109 XM_017024859 XM_005256723 XM_017024857 XM_011523959 XM_017024858 XM_011523958
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 6 (MAP2K6) (a.k.a. MEK6)	NM_001330450 NM_002758

	XM_005257516 XM_011525027 XM_011525026 XM_006721975
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 1 (MAP3K1) (a.k.a. MEKK1)	NM_005921 XM_017009485 XM_017009484
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 3 (MAP3K3) (a.k.a. MEKK3)	NM_001330431 NM_001363768 NM_002401 NM_203351 XM_005257378
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 4 (MAP3K4) (a.k.a. MEKK4)	NM_001291958 NM_001301072 NM_001363582 NM_005922 NM_006724 XM_017010869
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 6 (MAP3K6) (a.k.a. MEKK6)	NM_001297609 NM_004672 XM_017002771 XM_017002772
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 7 (MAP3K7) (a.k.a. MEKK7)	NM_003188 NM_145331 NM_145332 NM_145333 XM_006715553 XM_017011226
Proteína quinasa 2 activada por MAPK (MAPKAPK2) (a.k.a. MK2)	NM_004759 NM_032960 XM_005273353

	XM_017002810
MYD88, adaptador de transducción de señal inmunitaria innata (MYD88)	NM_001172566 NM_001172567 NM_001172568 NM_001172569 NM_001365876 NM_001365877 NM_002468
Factor nuclear kappa B subunidad 1 (NFKB1)	NM_001165412 NM_001319226 NM_003998 XM_024454069 XM_024454067 XM_011532006 XM_024454068
Proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 14 (MAP3K14) (a.k.a. NIK)	NM_003954 XM_011525441
Proteína quinasa activada por mitógeno 14 (MAPK14) (a.k.a. p38)	NM_001315 NM_139012 NM_139013 NM_139014 XM_011514310 XM_017010300 XM_017010299 XM_017010301 XM_017010304 XM_017010303 XM_017010302 XM_006714998
Factor de iniciación de traducción eucariota 2 alfa quinasa 2 (EIF2AK2) (a.k.a. PKR)	NM_001135651 NM_001135652

	NM_002759 XM_011532987 XM_017004503
AKT serina/treonina quinasa 1 (AKT1) (a.k.a. RAC)	NM_001014431 NM_001014432 NM_005163
Dedos de zinc y homeocajas 2 (ZHX2) (a.k.a. RAF)	NM_001362797 NM_014943 XM_011516932 XM_005250836
KRAS protooncogén, GTPasa (KRAS)	NM_001369786 NM_001369787 NM_004985 NM_033360
NRAS protooncogén, GTPasa (NRAS)	NM_002524
Serina/treonina quinasa 1 de interacción de receptor (RIPK1) (a.k.a. RIP)	NM_001317061 NM_001354930 NM_001354931 NM_001354932 NM_001354933 NM_001354934 NM_003804 XM_017011405 XM_006715237 XM_017011403 XM_017011404
Factor 6 asociado a receptor de TNF (TRAF6)	NM_004620 NM_145803 XM_017018220
ZFP36 proteína de dedo de anillo (ZFP36) (a.k.a. TTP)	NM_003407

Una molécula de ácido nucleico antisentido puede ser completa o parcialmente complementaria a la totalidad o parte de una región no codificante de la hebra de codificación de una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP. Las regiones no codificantes (regiones no traducidas 5' y 3') son las secuencias 5' y 3' que flanquean la región codificante en un gen y no son traducidas en aminoácidos.

Sobre la base de las secuencias aquí divulgadas, el experto en la técnica puede seleccionar sin dificultad y sintetizar cualquiera de una cantidad de ácidos nucleicos antisentido apropiados para dirigir un ácido nucleico que codifica una proteína AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP como se describe en este documento. Los ácidos nucleicos antisentido que se dirigen a un ácido nucleico que codifica una proteína AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP pueden diseñarse usando el soporte lógico disponible en el sitio de Internet de Integrated DNA Technologies.

Un ácido nucleico antisentido puede ser, por ejemplo, de alrededor de 5, 10, 15, 18, 20, 22, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 35, 36, 38, 40, 42, 44, 45, 46, 48, o 50 nucleótidos o más de longitud. Puede construirse un oligonucleótido antisentido usando reacciones de ligación enzimática y síntesis química usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un ácido nucleico antisentido se puede sintetizar químicamente usando nucleótidos modificados de diversas formas o nucleótidos naturales diseñados para aumentar la estabilidad física de la dupla formada entre los ácidos nucleicos antisentido y sentido, por ejemplo, derivados de fosforotioato y nucleótidos sustituidos con acridina, o para aumentar la estabilidad biológica de las moléculas.

Ejemplos de nucleótidos modificados que se pueden usar para generar un ácido nucleico antisentido incluyen 1–metilguanina, 1–metilinosina, 2,2–dimetilguanina, 2–metiladenina, 2–metilguanina, 3–metilcitosina, 2–metiltio–N6–isopenteniladenina, ácido uracilo– 5–oxiacético

(v), wibutoxosina, pseudouracilo, queosina, 2–tiocitosina, 5–fluorouracilo, 5–bromouracilo, 5–clorouracilo, 5–yodouracilo, hipoxantina, xantina, 4–acetilcitosina, 5–(carboxihidroxilmetilo) uracilo, 5–carboximetilaminometil–2–tiouridina, 5–carboximetilaminometiluracilo, dihidrouracilo, beta–D–galactosilqueosina, inosina, N6–isopenteniladenina, 5–metilcitosina, N6–adenina, 7–metilguanina, 5–metilaminometilturacilo, 5–metoxiaminometil–2–tiouracilo, beta–D–manosilqueosina, 5'–metoxicarboximetiluracilo, 5–metoxiuracilo, 5–metil–2–tiouracilo, 2–tiouracilo, 4–tiouracilo, 5–metiluracilo, éster metílico del ácido uracil–5–oxiacético, ácido uracil–5–oxiacético (v), 5–metil–2–tiouracilo, 3–(3–amino–3–N–2–carboxipropil) uracilo, (acp3)w, y 2,6–diaminopurina. Alternativamente, el ácido nucleico antisentido se puede producir biológicamente usando un vector de expresión en el que se ha subclonado un ácido nucleico en una orientación antisentido (es decir, el ARN transcripto desde el ácido nucleico insertado tendrá una orientación antisentido a un ácido nucleico diana de interés).

Las moléculas de ácido nucleico antisentido descriptas en el presente documento pueden prepararse *in vitro* y administrarse a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano. Alternativamente, se pueden generar *in situ* de manera que se hibriden o se unan a ARNm celular y/o ADN genómico que codifica proteína AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP, para inhibir de ese modo la expresión, por ejemplo, inhibiendo la transcripción y/o traducción. La hibridación puede realizarse mediante complementariedades de nucleótidos convencionales para formar una dupla estable o, por ejemplo, en el caso de una molécula de ácido nucleico antisentido que se une a duplas de ADN, mediante interacciones específicas en el surco principal de la doble hélice. Las moléculas de ácido nucleico antisentido se pueden administrar a una célula de mamífero usando un vector (por ejemplo, un vector de adenovirus, un lentivirus o un retrovirus).

Un ácido nucleico antisentido puede ser una molécula de ácido nucleico α– anomérica. Una molécula de ácido nucleico α–anomérica forma híbridos bicatenarios específicos con ARN complementario en los que, contrariamente a las unidades β habituales, las hebras corren paralelas entre sí (Gaultier et al., Nucleic Acids Res. 15: 6625–6641 , 1987). El ácido nucleico antisentido también puede comprender un análogo de ARN–ADN quimérico (Inoue et al.,

FEBS Lett. 215: 327–330, 1987) o un 2'–O–metilrribonucleótido (Inoue et al., Nucleic Acids Res. 15: 6131–6148, 1987).

Otro ejemplo de un ácido nucleico inhibidor es una ribozima que tiene especificidad por un ácido nucleico que codifica ARNm de AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP, por ejemplo, especificidad para cualquiera de las secuencias presentadas en la Tabla E). Las ribozimas son moléculas de ARN catalítico con actividad ribonucleasa, que son capaces de escindir un ácido nucleico monocatenario, tal como un ARNm, con el que tienen una región complementaria. Por lo tanto, las ribozimas (por ejemplo, ribozimas de cabeza de martillo (descriptas en Haselhoff y Gerlach, Nature 334: 585–591, 1988)) se pueden usar para escindir catalíticamente las transcripciones de ARNm para inhibir de ese modo la traducción de la proteína codificada por el ARNm. Un ARNm de AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP puede usarse para seleccionar un ARN catalítico que tenga una actividad de ribonucleasa específica, de un grupo de moléculas de ARN. Ver, por ejemplo, Bartel et al., Science 261: 1411–1418, 1993.

Alternativamente, una ribozima que tiene especificidad para un ARNm de AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP puede diseñarse en función de la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las secuencias de ARNm de AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP que se divulgan en la presente solicitud (por ejemplo, en la Tabla E). Por ejemplo, puede construirse un derivado de un ARN de Tetrahymena L–19 IVS en el cual la secuencia de nucleótidos del sitio activo es complementaria a la secuencia de nucleótidos por escindir en un ARNm de AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP (ver, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos Nros. 4.987.071 y 5.116.742).

Un ácido nucleico inhibidor además puede ser una molécula de ácido nucleico que forma estructuras de triple hélice. Por ejemplo, la expresión de un polipéptido de AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP puede inhibirse al dirigir secuencias de nucleótidos complementarias a la región reguladora del gen que codifica al polipéptido de AP–1, ASK1, CD14, c–jun, ERK1/2, IκB, IKK, IRAK, JNK, LBP, MAPK, MEK1/2, MEKK1/4, MEKK4/7, MEKK 3/6, MK2, MyD88, NF–κB, NIK, p38, PKR, rac, ras, raf, RIP, TNFα, TNFR1, TNFR2, TRADD, TRAF2, TRAF6, o TTP (por ejemplo, el promotor y/o mejorador, por ejemplo, una secuencia que está por lo menos 1 kb, 2 kb, 3 kb, 4 kb, o 5 kb corriente ascendente del estado de comienzo de iniciación de transcripción) para formar estructuras de triple hélice que evitan la transcripción del gen en células objetivo. Ver, generalmente, Maher, *Bioassays* 14(12):807–15, 1992; Helene, *Anticancer Drug Des.* 6(6):569–84, 1991; y Helene, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 660:27–36, 1992.

En diversas formas de realización, los ácidos nucleicos inhibidores se pueden modificar en el resto de azúcar, el resto de base o el espinazo de fosfato para mejorar, por ejemplo, la solubilidad, estabilidad o hibridación de la molécula. Por ejemplo, el espinazo de desoxirribosa fosfato de los ácidos nucleicos puede modificarse para generar ácidos nucleicos peptídicos (véase, por ejemplo, Hyrup et al., Bioorganic Medicinal Chem. 4 (1): 5–23, 1996). Los ácidos nucleicos peptídicos (PNA, conforme a sus siglas en inglés) son imitadores de ácidos nucleicos, por ejemplo, imitadores de ADN, en los que el espinazo de desoxirribosa fosfato se reemplaza por un espinazo de pseudopéptido, y solo se retienen las cuatro nucleobases naturales. El espinazo neutro de los PNA permite la hibridación específica con ARN y ADN en condiciones de baja fuerza iónica. Los oligómeros de PNA se pueden sintetizar usando protocolos estándares de síntesis de péptidos en fase sólida (véase, por ejemplo, Perry–O'Keefe et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93: 14670–675, 1996). Los PNA pueden usarse como agentes antisentido o antigénicos para la modulación específica de secuencia de la expresión génica, por ejemplo, induciendo la detención de la transcripción o traducción o inhibiendo la replicación.

Moléculas Pequeñas.

En algunas formas de realización, el agente anti–TNFα es una molécula pequeña. En algunas formas de realización, la molécula pequeña es un inhibidor de la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral (TACE, conforme a sus siglas en inglés) (por ejemplo, Moss et al., Nature Clinical Practice Rheumatology 4: 300–309, 2008). En algunas formas de realización, el agente anti–TNFα es C87 (Ma et al., J. Biol. Chem. 289 (18): 12457–66, 2014). En algunas formas de realización, la molécula pequeña es LMP–420 (por ejemplo, Haraguchi et al., AIDS Res. Ther. 3: 8, 2006). En algunas formas de realización, el inhibidor de TACE es TMI–005 y BMS–561392. Se describen ejemplos adicionales de inhibidores de moléculas pequeñas en, por ejemplo, He et al., Science 310 (5750): 1022–1025, 2005.

En algunos ejemplos, el agente anti–TNFα es una molécula pequeña que inhibe la actividad de uno de AP–1, ASK1, IKK, JNK, MAPK, MEKK 1/4, MEKK4 /7, MEKK 3/6, NIK, TRADD, RIP, NF–κB y TRADD en una célula (por ejemplo, en una célula obtenida de un sujeto, una célula de mamífero).

En algunos ejemplos, el agente anti–TNFα es una molécula pequeña que inhibe la actividad de uno de CD14, MyD88 (ver, p. ej., Olson et al., Scientific Reports 5: 14246, 2015), ras (p. ej., Baker et al. , Nature 497: 577–578, 2013), raf (p. ej., Vemurafenib (PLX4032, RG7204), tosilato de sorafenib, PLX–4720, dabrafenib (GSK2118436), GDC–0879, RAF265 (CHIR–265), AZ 628, NVP– BHG712, SB590885, ZM 336372, sorafenib, GW5074, TAK–632, CEP–32496, encorafenib (LGX818), CCT196969, LY3009120, RO5126766 (CH5126766), PLX7904 y MLN2480).

En algunos ejemplos, el agente anti–TNFα inhibidor del TNFα es una molécula pequeña que inhibe la actividad de uno de MK2 (PF 3644022 y PHA 767491), JNK (por ejemplo, AEG 3482, BI 78D3, CEP 1347, péptido c–JUN, IQ 1S, JIP–1 (153–163), SP600125, SU 3327, y TCS JNK6o), c–jun (por ejemplo, AEG 3482, BI 78D3, CEP 1347, péptido c–JUN, IQ 1S, JIP–1 (153–163), SP600125, SU 3327, y TCS JNK6o), MEK3/6 (por ejemplo, Akinleye et al., *J. Hematol. Oncol.* 6:27, 2013), p38 (por ejemplo, AL 8697, AMG 548, BIRB 796, COMP.–1, DBM 1285 dihidrocloruro, EO 1428, JX 401, mL 3403, Org 48762–0, PH 797804, RWJ 67657, SB 202190, SB 203580, SB 239063, SB 706504, SCIO 469, SKF 86002, SX 011, TA 01, TA 02, TAK 715, VX 702, y VX 745), PKR (por ejemplo, 2–aminopurina o CAS 608512–97–6), TTP (por ejemplo, CAS 329907–28–0), MEK1/2 (por ejemplo, Facciorusso et al., *Expert Review Gastroentrol. Hepatol.* 9:993–1003, 2015), ERK1/2 (por ejemplo, Mandal et

al., *Oncogene* 35:2547–2561, 2016), NIK (por ejemplo, Mortier et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20:4515–4520, 2010), IKK (por ejemplo, Reilly et al., *Nature Med.* 19:313–321, 2013), IκB (por ejemplo, Suzuki et al., *Expert. Opin. Invest. Drugs* 20:395–405, 2011), NF–κB (por ejemplo, Gupta et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1799(10–12):775–787, 2010), rac (por ejemplo, Patente de los Estados Unidos Nro. 9.278.956), MEK4/7, IRAK (Chaudhary et al., *J. Med. Chem.* 58(1):96–110, 2015), LBP (ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos Nro. 5.705.398), y TRAF6 (por ejemplo, 3–[(2,5–Dimetilofenilo)amino]–1–fenilo–2–propen–1–ona). En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos que se describen en este documento, el ácido nucleico inhibidor puede ser de alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos (por ejemplo, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 35 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 30 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 28 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 26 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 25 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 24 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 22 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 20 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 18 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 16 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 14 nucleótidos, alrededor de 10 nucleótidos a alrededor de 12 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 35 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 30 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 28 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 26 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 25 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 24 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 22 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 20 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 18 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 16 nucleótidos, alrededor de 12 nucleótidos a alrededor de 14 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 35 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 30 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 28 nucleótidos,

alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 26 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 25 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 24 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 22 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 20 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 18 nucleótidos, alrededor de 15 nucleótidos a alrededor de 16 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 35 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 30 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 28 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 26 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 25 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 24 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 22 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 20 nucleótidos, alrededor de 16 nucleótidos a alrededor de 18 nucleótidos, alrededor de 18 nucleótidos a alrededor de 20 nucleótidos, alrededor de 20 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 20 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 20 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 20 nucleótidos a alrededor de 35 nucleótidos, alrededor de 20 nucleótidos a alrededor de 30 nucleótidos, alrededor de 20 nucleótidos a alrededor de 28 nucleótidos, alrededor de 20 nucleótidos a alrededor de 26 nucleótidos, alrededor de 20 nucleótidos a alrededor de 25 nucleótidos, alrededor de 20 nucleótidos a alrededor de 24 nucleótidos, alrededor de 20 nucleótidos a alrededor de 22 nucleótidos, alrededor de 24 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 24 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 24 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 24 nucleótidos a alrededor de 35 nucleótidos, alrededor de 24 nucleótidos a alrededor de 30 nucleótidos, alrededor de 24 nucleótidos a alrededor de 28 nucleótidos, alrededor de 24 nucleótidos a alrededor de 26 nucleótidos, alrededor de 24 nucleótidos a alrededor de 25 nucleótidos, alrededor de 26 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 26 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 26 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 26 nucleótidos a alrededor de 35 nucleótidos, alrededor de 26 nucleótidos a alrededor de 30 nucleótidos, alrededor de 26 nucleótidos a alrededor de 28 nucleótidos, alrededor de 28 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 28 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 28 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 28 nucleótidos a alrededor de 35 nucleótidos,

alrededor de 28 nucleótidos a alrededor de 30 nucleótidos, alrededor de 30 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 30 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 30 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 30 nucleótidos a alrededor de 38 nucleótidos, alrededor de 30 nucleótidos a alrededor de 36 nucleótidos, alrededor de 30 nucleótidos a alrededor de 34 nucleótidos, alrededor de 30 nucleótidos a alrededor de 32 nucleótidos, alrededor de 32 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 32 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 32 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 32 nucleótidos a alrededor de 35 nucleótidos, alrededor de 35 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 35 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 35 nucleótidos a alrededor de 40 nucleótidos, alrededor de 40 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 40 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, alrededor de 42 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos, alrededor de 42 nucleótidos a alrededor de 45 nucleótidos, o alrededor de 45 nucleótidos a alrededor de 50 nucleótidos) de longitud. El experto en la técnica apreciará que los inhibidores de ácido nucleico pueden comprender por lo menos un ácido nucleico modificado o bien en el extremo 5’ o 3’ de ADN o ARN.

En algunas formas de realización, el ácido nucleico inhibidor se puede formular en un liposoma, una micela (por ejemplo, una micela mixta), una nanoemulsión o una microemulsión, una nanopartícula sólida o una nanopartícula (por ejemplo, una nanopartícula que incluye uno o más polímeros sintéticos). En el documento US 2016/0090598 se describen características estructurales ejemplares adicionales de ácidos nucleicos inhibidores y formulaciones de ácidos nucleicos inhibidores.

En algunas formas de realización, el ácido nucleico inhibidor (por ejemplo, cualquiera de los ácidos nucleicos inhibidores descriptos en este documento) puede incluir una solución salina estéril (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato (PBS, conforme a sus siglas en inglés)). En algunas formas de realización, el ácido nucleico inhibidor (por ejemplo, cualquiera de los ácidos nucleicos inhibidores descriptos en este documento) puede incluir una molécula de suministro específica de tejido (por ejemplo, un anticuerpo específico de tejido).

Composiciones farmacéuticas y administración.

General.

En algunas formas de realización, una entidad química (p. ej., un compuesto que modula (p. ej., antagoniza NLRP3, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o hidrato y/o cocristal y/o combinación de fármacos de este) se administra como una composición farmacéutica que incluye la entidad química y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento.

En algunas formas de realización, las entidades químicas se pueden administrar en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d–α–tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno–polioxipropileno y grasa de lana. También pueden usarse ciclodextrinas tales como α–, β y γ–ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2– y 3–hidroxipropil–β–ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, para mejorar el suministro de los compuestos descriptos en este documento. Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contengan una entidad química como se describe en el presente documento en el rango de 0,005 % a 100 %, donde el resto está formado por un excipiente no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001 % – 100 % de una entidad química proporcionada aquí, en una forma de realización 0,1–95 %, en otra forma de realización 75–85 %, en una forma de realización adicional 20–80 %. Los métodos reales de preparación de tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 22ª edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

En algunas formas de realización, un antagonista de NLRP3 y/o un agente anti–TNFα descriptos en el presente documento se administran como una composición farmacéutica que incluye el antagonista de NLRP3 y/o el agente anti–TNFα y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describen en el presente documento. Preferentemente, la composición farmacéutica incluye un antagonista de NLRP3 y un agente anti–TNFα.

Preferentemente, las formas de realización de la composición farmacéutica anteriores comprenden un antagonista de NLRP3 descripto en el presente documento. Más preferentemente, las formas de realización de la composición farmacéutica anteriores comprenden un antagonista de NLRP3 y un agente anti–TNFα descriptos en el presente documento.

Vías de administración y componentes de composición.

En algunas formas de realización, las entidades químicas descriptas en el presente documento o una composición farmacéutica de las mismas se pueden administrar a un sujeto que lo necesita mediante cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, sin limitación, bucal, cutánea, endocervical, endosinusial, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameníngea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosal, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. En determinadas formas de realización, una vía de administración preferida es parenteral (por ejemplo, intratumoral).

Las composiciones pueden formularse para administración parenteral, por ejemplo, formularse para inyección por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o incluso intraperitoneal. Típicamente, tales composiciones se pueden preparar como inyectables, o bien como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para su uso en la preparación de soluciones o suspensiones luego de la adición

de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también se pueden emulsionar. Los expertos en la técnica conocerán la preparación de tales formulaciones a la luz de la presente divulgación.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiónes acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de maní o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiónes inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que pueda inyectarse fácilmente. También debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

El portador también puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede producirse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiónes se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

Las inyecciones intratumorales se discuten, por ejemplo, en Lammers, et al., *"Effect of Intratumoral Inyección on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer–Based Drug Delivery Systems" Neoplasia*. **2006,** *10*, 788–795.

En determinadas formas de realización, las entidades químicas descriptas en el presente documento o una composición farmacéutica de las mismas son adecuadas para la administración tópica local al tracto digestivo o gastrointestinal, por ejemplo, administración rectal. Las composiciones rectales incluyen, sin limitación, enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina y enemas (por ejemplo, enemas de retención).

Los excipientes farmacológicamente aceptables utilizables en la composición rectal como gel, crema, enema o supositorio rectal incluyen, sin limitación, cualesquiera de uno o más de glicéridos de manteca de cacao, polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG (como pomadas de PEG), glicerol, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón, sacarinato de sodio, mentol, aceite de almendras dulces, sorbitol, benzoato de sodio, anoxid SBN, aceite esencial de vainilla, aerosol, parabenos en fenoxietanol, metil p–oxibenzoato de sodio, propil p–oxibenzoato de sodio, dietilamina, carbómeros, carbopol, metiloxibenzoato, macrogol cetoestearil éter, cocoil caprilocaprato, alcohol isopropílico, propilenglicol, parafina líquida, goma de xantano, carboxi metabisulfito, edetato de sodio, benzoato de sodio, metabisulfito de potasio, extracto de semilla de pomelo, metil sulfonil metano (MSM), ácido láctico, glicina, vitaminas, tales como vitaminas A y E y acetato de potasio.

En ciertas formas de realización, los supositorios se pueden preparar mezclando las entidades químicas descriptas en este documento con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en la recto y liberan el compuesto activo. En otras formas de realización, las composiciones para administración rectal están en forma de enema.

En otras formas de realización, los compuestos descriptos en el presente documento o una composición farmacéutica de los mismos son adecuados para el suministro local al tracto digestivo o GI mediante administración oral (por ejemplo, formas de dosificación sólidas o líquidas).

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, la entidad química se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar–agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En una forma de realización, las composiciones tomarán la forma de una forma de dosificación unitaria, tal como una píldora o un comprimido y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con una entidad química proporcionada en este documento, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similar; y un aglutinante tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, se encapsula un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) en una cápsula (cápsula a base de gelatina o celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitarias en las que una o más entidades químicas proporcionadas en este documento o agentes activos adicionales están físicamente separados; por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. Además se contemplan las formas de dosificación oral de liberación retardada o con recubrimiento entérico.

Otros compuestos fisiológicamente aceptables incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Se conocen bien diversos conservantes que incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

En determinadas formas de realización, los excipientes son estériles y generalmente están libres de materias indeseables. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Para diversos excipientes de formas de dosificación oral, tales como comprimidos y cápsulas, no se requiere esterilidad. La norma USP/NF suele ser suficiente.

En determinadas formas de realización, las formas sólidas de dosificación oral pueden incluir además uno o más componentes que predisponen química y/o estructuralmente a la composición para el suministro de la entidad química al estómago o al tracto GI inferior; por ejemplo, el colon ascendente y/o el colon transversal y/o el colon distal y/o el intestino delgado. Se describen técnicas de formulación ejemplares en, por ejemplo, Filipski, K. J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13, 776–802, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Los ejemplos incluyen técnicas de dirección al tracto gastrointestinal superior, por ejemplo, Accordion Pill (Intec Pharma), cápsulas flotantes y materiales capaces de adherirse a las paredes mucosas.

Otros ejemplos incluyen técnicas de dirección al tracto GI inferior. Para dirigirse a diversas regiones del tracto intestinal, se encuentran disponibles varios recubrimientos entéricos/sensibles al pH y excipientes. Estos materiales son típicamente polímeros que están diseñados para disolverse o erosionarse en rangos de pH específicos, seleccionados en función de la región GI de liberación de fármaco deseada. Estos materiales también funcionan para proteger los fármacos lábiles a los ácidos contra el líquido gástrico, o limitar la exposición en los casos en que el ingrediente activo puede irritar el tracto gastrointestinal superior (p. ej., serie de ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, Coatoric (ftalato de acetato de polivinilo), ftalato de acetato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, serie Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico–metacrilato de metilo) y Marcoat). Otras técnicas incluyen formas de dosificación que responden a la flora local en el tracto GI, cápsula de suministro al colon controlada por presión y Pulsincap.

Las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de cualquiera de los siguientes: viscógenos (por ejemplo, carboximetilcelulosa, glicerol, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); estabilizadores (por ejemplo, Pluronic (copolímeros de tribloque), ciclodextrinas); conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, ETDA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo de oxicloro estabilizado; Allergan, Inc.)).

Las composiciones tópicas pueden incluir pomadas y cremas. Las pomadas son preparaciones semisólidas que típicamente son a base de vaselina u otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen el agente activo seleccionado son típicamente emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, a menudo, del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las bases en crema son típicamente lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también denominada a veces fase "interna", generalmente se compone de vaselina y un alcohol graso tal como el alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa habitualmente, aunque no necesariamente, excede en volumen a la fase oleosa y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. Al igual que con otros portadores o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

En cualquiera de las formas de realización anteriores, las composiciones farmacéuticas descriptas en el presente documento pueden incluir uno o más de uno o más de los siguientes: lípidos, vesículas multilaminares reticuladas entre dos capas, nanopartículas y micropartículas a base de poli(ácido D,L–láctico–co–glicólico) [PLGA] o polianhídrido biodegradables, y bicapas lipídicas soportadas por partículas nanoporosas.

Formulaciones de enemas.

En algunas formas de realización, las formulaciones de enema que contienen las entidades químicas descriptas en el presente documento se proporcionan en forma "lista para usar".

En algunas formas de realización, las formulaciones de enema que contienen las entidades químicas descriptas en este documento se proporcionan en uno o más equipos o paquetes. En ciertas formas de realización, el equipo o paquete incluye dos o más componentes contenidos/empaquetados por separado, p. ej., dos componentes, que cuando se mezclan, proporcionan la formulación deseada (por ejemplo, como una suspensión). En algunas de

estas formas de realización, el sistema de dos componentes incluye un primer componente y un segundo componente, en donde: (i) el primer componente (por ejemplo, contenido en un saché) incluye la entidad química (como se describe en cualquier lugar de este documento) y opcionalmente uno o excipientes más farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, formulados juntos como una preparación sólida, por ejemplo, formulados juntos como una preparación sólida granulada en húmedo); y (ii) el segundo componente (por ejemplo, contenido en un vial o una botella) incluye uno o más líquidos y opcionalmente uno o más de otros excipientes farmacéuticamente aceptables que forman juntos un portador líquido. Antes del uso (por ejemplo, inmediatamente antes del uso), los contenidos de (i) y (ii) se combinan para formar la formulación de enema deseada, por ejemplo, como una suspensión. En otras formas de realización, cada uno de los componentes (i) y (ii) se proporciona en su propio equipo o paquete separado.

En algunas formas de realización, cada uno de los uno o más líquidos es agua, o un solvente fisiológicamente aceptable, o una mezcla de agua y uno o más solventes fisiológicamente aceptables. Tales solventes típicos incluyen, sin limitación, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y polipropilenglicol. En determinadas formas de realización, cada uno de los uno o más líquidos es agua. En otras formas de realización, cada uno de los uno o más líquidos es un aceite, p. ej. aceites naturales y/o sintéticos que se utilizan habitualmente en preparaciones farmacéuticas.

Otros excipientes y portadores farmacéuticos que pueden usarse en los productos farmacéuticos aquí descriptos se enumeran en diversos manuales (por ejemplo, D. E. Bugay y W. P. Findlay (Eds) Pharmaceutical excipients (Marcel Dekker, Nueva York, 1999), E–M Hoepfner, A. Reng y P. C. Schmidt (Eds) Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas (Edición Cantor, Munich, 2002) y H. P. Fielder (Ed) Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete (Edición Cantor Aulendorf, 1989)).

En algunas formas de realización, cada uno de los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se puede seleccionar independientemente de espesantes, agentes mejoradores de la viscosidad, agentes de carga, agentes mucoadhesivos, mejoradores de la penetración, tampones, conservantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, desintegrantes, cargas, agentes solubilizantes, agentes modificadores del pH, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes de suspensión,

pigmentos, colorantes, agentes isotónicos, agentes quelantes, emulsionantes y agentes de diagnóstico.

En determinadas formas de realización, cada uno de los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables puede seleccionarse independientemente de espesantes, agentes mejoradores de la viscosidad, agentes mucoadhesivos, tampones, conservantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, desintegrantes y cargas.

En determinadas formas de realización, cada uno de los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se puede seleccionar independientemente de espesantes, agentes mejoradores de la viscosidad, agentes de volumen, agentes mucoadhesivos, tampones, conservantes y cargas.

En determinadas formas de realización, cada uno de los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables puede seleccionarse independientemente de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes y desintegrantes.

Ejemplos de espesantes, agentes mejoradores de la viscosidad y agentes mucoadhesivos incluyen, sin limitación: gomas, p. ej., goma xantano, goma guar, goma de algarrobilla, goma de tragacanto, goma de karaya, goma ghatti, goma cholla, goma de semilla de psyllium y goma arábiga; polímeros a base de poli(ácido carboxílico), tales como ácido poli(acrílico, maleico, itacónico, citracónico, hidroxietilmetacrílico o metacrílico) que tienen fuertes grupos de enlaces de hidrógeno, o derivados de los mismos tales como sales y ésteres; derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, metiletilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietiletilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o ésteres o éteres de celulosa o derivados o sales de los mismos; arcillas tales como arcillas de manomorillonita, p. ej., Veegun, arcilla de atapulgita; polisacáridos tales como dextrano, pectina, amilopectina, agar, manano o ácido poligalactónico o almidones como hidroxipropil almidón o carboximetil almidón; polipéptidos tales como caseína, gluten, gelatina, cola de fibrina; quitosano, p. ej. lactato o glutamato o carboximetil quitina; glicosaminoglicanos tales como ácido hialurónico; metales o sales solubles en agua de ácido algínico tales como alginato de sodio o alginato de magnesio; escleroglucano; adhesivos que contienen óxido de bismuto u óxido de aluminio; aterocolágeno; polímeros de polivinilo tales como polímeros de carboxivinilo; polivinilpirrolidona (povidona); alcohol de polivinilo; acetatos de polivinilo, éteres de polivinilmetilo, cloruros de polivinilo, polivinilidenos y/o similares; polímeros de vinilo policarboxilados tales como ácido poliacrílico como se

mencionó anteriormente; polisiloxanos; poliéteres; óxidos de polietileno y glicoles; polialcoxis y poliacrilamidas y sus derivados y sales. Los ejemplos preferidos pueden incluir derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, metiletilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietil etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o ésteres o éteres de celulosa o sus derivados o sales (p. ej., metil celulosa); y polímeros de polivinilo tales como polivinilpirrolidona (povidona).

Los ejemplos de conservantes incluyen, sin limitación: cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de sepazonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de domifeno (Bradosol®), tiomersal, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, bencil alcohol, alcohol feniletílico, clorohexidina, polihexametileno biguanida, perborato de sodio, imidazolidinil urea, ácido sórbico, Purite®), Polyquart®) y perborato de sodio tetrahidratado y similares.

En determinadas formas de realización, el conservante es un parabeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, el parabeno es un 4–hidroxibenzoato sustituido con alquilo, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas formas de realización, el alquilo es un alquilo C1–C4. En determinadas formas de realización, el conservante es 4–hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, 4–hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno) o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos.

Los ejemplos de tampones incluyen, sin limitación: sistema tampón de fosfato (dihidrógeno fosfato de sodio dehidrato, fosfato disódico dodecahidrato, fosfato de sodio bibásico, fosfato de sodio monobásico anhidro), sistema de tampón de bicarbonato y sistema de tampón de bisulfato.

Los ejemplos de desintegrantes incluyen, sin limitación: carmelosa cálcica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L–HPC), carmelosa, croscarmelosa sódica, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón seco, carboximetil almidón sódico, crospovidona, polisorbato 80 (polioxietilensorbitano oleato), almidón, glicolato de almidón sódico, almidón pregelatinizado con hidroxipropilcelulosa, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros reticulados, tales como PVP reticulado (Polyplasdone XL de GAF Chemical Corp). En determinadas formas de realización, el desintegrante es crospovidona.

Los ejemplos de deslizantes y lubricantes (inhibidores de la agregación) incluyen, sin limitación: talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, sílice coloidal, ácido esteárico, dióxido de silicio acuoso, silicato de magnesio sintético, óxido de silicio granulado fino, almidón, laurilsulfato de sodio, ácido bórico, óxido de magnesio, ceras, aceite hidrogenado, polietilenglicol, benzoato de sodio, behenato de glicerol de ácido esteárico, polietilenglicol y aceite mineral. En determinadas formas de realización, el deslizante/lubricante es estearato de magnesio, talco y/o sílice coloidal; por ejemplo, estearato de magnesio y/o talco.

Ejemplos de diluyentes, también denominados "cargas" o "agentes de volumen" incluyen, sin limitación: fosfato dicálcico dihidrato, sulfato de calcio, lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato), sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro de sodio , almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicona, óxido de titanio, silicato de magnesio y aluminio y azúcar en polvo. En determinadas formas de realización, el diluyente es lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato).

Ejemplos de aglutinantes incluyen, sin limitación: almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (incluidas sacarosa, glucosa, dxtrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, celulosa de alginato de sodio celulosa, incluidas hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y veegum, y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico y polivinilpirrolidona (povidona). En determinadas formas de realización, el aglutinante es polivinilpirrolidona (povidona).

En algunas formas de realización, las formulaciones de enemas que contienen las entidades químicas descriptas en este documento incluyen agua y uno o más (por ejemplo, todos) de los siguientes excipientes:

• uno o más (p. ej., uno, dos o tres) espesantes, agentes mejoradores de la viscosidad, aglutinantes y/o agentes mucoadhesivos (p. ej., celulosa o ésteres o éteres de celulosa o derivados o sales de los mismos (p. ej., metil celulosa); y polímeros de polivinilo tales como polivinilpirrolidona (povidona);

• uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., dos) conservantes, tales como un parabeno, p. ej., 4–hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, 4–hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos;

• uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., dos) tampones, tales como el sistema tampón de fosfato (p. ej., dihidrógeno fosfato de sodio dehidrato, fosfato disódico dodecahidrato);

• uno o más (por ejemplo, uno o dos, por ejemplo, dos) deslizantes y/o lubricantes, tales como estearato de magnesio y/o talco;

• uno o más (por ejemplo, uno o dos; por ejemplo, uno) desintegrantes, tales como crospovidona; y

• uno o más (por ejemplo, uno o dos; por ejemplo, uno) diluyentes, como lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato).

En ciertas de estas formas de realización, la entidad química es un compuesto de Fórmula AA, o una sal y/o hidrato y/o cocristal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En determinadas formas de realización, las formulaciones de enema que contienen las entidades químicas descriptas en este documento incluyen agua, metilcelulosa, povidona, metilparabeno, propilparabeno, dihidrógeno fosfato de sodio dehidrato, fosfato de disodio dodecahidrato, crospovidona, lactosa monohidrato, estearato de magnesio y talco. En algunas de estas formas de realización, la entidad química es un compuesto de Fórmula AA, o una sal y/o hidrato y/o cocristal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En determinadas formas de realización, las formulaciones de enema que contienen las entidades químicas descriptas en el presente documento se proporcionan en uno o más equipos o paquetes. En ciertas formas de realización, el equipo o paquete incluye dos componentes contenidos/empaquetados por separado, que cuando se mezclan, proporcionan la formulación deseada (por ejemplo, como una suspensión). En algunas de estas formas de realización, el sistema de dos componentes incluye un primer componente y un segundo componente, en donde: (i) el primer componente (por ejemplo, contenido en un saché) incluye la entidad química (como se describe en cualquier lugar de este documento) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, formulados juntos como una preparación sólida, por ejemplo, formulados juntos como una preparación sólida granulada en húmedo); y (ii) el segundo componente (por ejemplo, contenido en un vial o una botella) incluye uno o más líquidos y uno o más de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que forman juntos un portador líquido. En otras formas de realización, cada uno de los componentes (i) y (ii) se proporciona en su propio equipo o paquete separado.

En algunas de estas formas de realización, el componente (i) incluye la entidad química (por ejemplo, un compuesto de Fórmula AA, o una sal y/o hidrato y/o cocristal farmacéuticamente

aceptable del mismo; por ejemplo, un compuesto de Fórmula AA) y uno o más (por ejemplo, todos) de los siguientes excipientes:

(a) uno o más (por ejemplo, uno) aglutinantes (por ejemplo, un polímero de polivinilo, tal como polivinilpirrolidona (povidona);

(b) uno o más (por ejemplo, uno o dos, por ejemplo, dos) deslizantes y/o lubricantes, tales como estearato de magnesio y/o talco;

(c) uno o más (por ejemplo, uno o dos; por ejemplo, uno) desintegrantes, tales como crospovidona; y

(d) uno o más (por ejemplo, uno o dos; por ejemplo, uno) diluyentes, tales como lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato).

En ciertas formas de realización, el componente (i) incluye desde alrededor de 40 por ciento en peso hasta alrededor de 80 por ciento en peso (por ejemplo, desde alrededor de 50 por ciento en peso hasta alrededor de 70 por ciento en peso, desde alrededor de 55 por ciento en peso hasta alrededor de 70 por ciento en peso; desde alrededor de 60 por ciento en peso hasta alrededor de 65 por ciento en peso, por ejemplo, alrededor de 62,1 por ciento en peso) de la entidad química (por ejemplo, un compuesto de Fórmula AA, o una sal y/o hidrato y/o cocristal del mismo farmacéuticamente aceptable).

En determinadas formas de realización, el componente (i) incluye desde alrededor de 0,5 por ciento en peso hasta alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, desde alrededor de 1,5 por ciento en peso hasta alrededor de 4,5 por ciento en peso, desde alrededor de 2 por ciento en peso hasta alrededor de 3,5 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 2,76 por ciento en peso) del aglutinante (por ejemplo, povidona).

En ciertas formas de realización, el componente (i) incluye de alrededor de 0,5 por ciento en peso a alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,5 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso, de alrededor de 1 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso; alrededor de 2 por ciento en peso, por ejemplo, alrededor de 1,9 por ciento en peso) del desintegrante (por ejemplo, crospovidona).

En ciertas formas de realización, el componente (i) incluye desde alrededor de 10 por ciento en peso hasta alrededor de 50 por ciento en peso (p. ej., desde alrededor de 20 por ciento en peso hasta alrededor de 40 por ciento en peso, desde alrededor de 25 por ciento en peso hasta alrededor de 35 por ciento en peso; p. ej., alrededor de 31,03 por ciento en peso) del diluyente (por ejemplo, lactosa, por ejemplo, lactosa monohidrato).

En ciertas formas de realización, el componente (**i**) incluye de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso) de los deslizantes y/o lubricantes.

En ciertas formas de realización (por ejemplo, cuando el componente (**i**) incluye uno o más lubricantes, tales como estearato de magnesio), el componente (**i**) incluye de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 1 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 1 por ciento en peso; de alrededor de 0,1 por ciento en peso a alrededor de 1 por ciento en peso; de alrededor de 0,1 por ciento en peso a alrededor de 0,5 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 0,27 por ciento en peso) del lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio).

En ciertas formas de realización (cuando el componente (**i**) incluye uno o más lubricantes, tales como talco), el componente (**i**) incluye de alrededor de 0,5 por ciento en peso a alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,5 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso, de alrededor de 1 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso; de alrededor de 1,5 por ciento en peso a alrededor de 2,5 por ciento en peso; de alrededor de 1,8 por ciento en peso a alrededor de 2,2 por ciento en peso; alrededor de 1,93 por ciento en peso) del lubricante (por ejemplo, talco).

En ciertas de estas formas de realización, cada uno de (**a**), (**b**), (**c**), y (**d**) anteriores está presente.

En ciertas formas de realización, el componente (**i**) incluye los ingredientes y las cantidades que se muestra en la Tabla A.

Tabla A.

Ingrediente	Por ciento en peso
Un compuesto de la Fórmula AA	40 por ciento en peso a alrededor de 80 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 50 por ciento en peso a alrededor de 70 por ciento en peso, de alrededor de 55 por ciento en peso a alrededor de 70 por ciento en peso; de alrededor de 60 por ciento en peso a alrededor de 65 por ciento en peso; por

	ejemplo, alrededor de 62,1 por ciento en peso)
Crospovidona (Kollidon CL)	0,5 por ciento en peso a alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,5 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso, de alrededor de 1 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso; alrededor de 1,93 por ciento en peso
lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	alrededor de 10 por ciento en peso a alrededor de 50 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 20 por ciento en peso a alrededor de 40 por ciento en peso, de alrededor de 25 por ciento en peso a alrededor de 35 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 31,03 por ciento en peso
Povidona (Kollidon K30)	alrededor de 0,5 por ciento en peso a alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 1,5 por ciento en peso a alrededor de 4,5 por ciento en peso, de alrededor de 2 por ciento en peso a alrededor de 3,5 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 2,76 por ciento en peso
talco	0,5 por ciento en peso a alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,5 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso, de alrededor de 1 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso; de

	alrededor de 1,5 por ciento en peso a alrededor de 2,5 por ciento en peso; de alrededor de 1,8 por ciento en peso a alrededor de 2,2 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 1,93 por ciento en peso
Estearato de magnesio	alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 1 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 1 por ciento en peso; de alrededor de 0,1 por ciento en peso a alrededor de 1 por ciento en peso; de alrededor de 0,1 por ciento en peso a alrededor de 0,5 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 0,27 por ciento en peso

En ciertas formas de realización, el componente (**i**) incluye los ingredientes y las cantidades que se muestran en la Tabla B.

Tabla B.

Ingrediente	Por ciento en peso
Un compuesto de la Fórmula AA	Alrededor de 62,1 por ciento en peso)
Crospovidona (Kollidon CL)	Alrededor de 1,93 por ciento en peso
lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	Alrededor de 31,03 por ciento en peso
Povidona (Kollidon K30)	Alrededor de 2,76 por ciento en peso
talco	Alrededor de 1,93 por ciento en peso
Estearato de magnesio	Alrededor de 0,27 por ciento en peso

En determinadas formas de realización, el componente (i) se formula como una preparación sólida granulada en húmedo. En algunas de estas formas de realización, una fase interna de

ingredientes (la entidad química, el desintegrante y el diluyente) se combinan y mezclan en un granulador de alto cizallamiento. Se disuelve un aglutinante (por ejemplo, povidona) en agua para formar una solución de granulación. Esta solución se agrega a la mezcla de la fase interna para producir el desarrollo de gránulos. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, se cree que el desarrollo de gránulos se ve facilitado por la interacción del aglutinante polimérico con los materiales de la fase interna. Una vez que se forma y se seca la granulación, se agrega una fase externa (por ejemplo, uno o más lubricantes, que no es un componente intrínseco de la granulación seca) a la granulación seca. Se cree que la lubricación de la granulación es importante para la fluidez de la granulación, en particular, para el envasado.

En algunas de las formas de realización anteriores, el componente (ii) incluye agua y uno o más (por ejemplo, todos) de los siguientes excipientes:

(a') uno o más (p. ej., uno, dos; p. ej., dos) espesantes, agentes mejoradores de la viscosidad, aglutinantes y/o agentes mucoadhesivos (p. ej., celulosa o ésteres o éteres de celulosa o derivados o sales de los mismos (p. ej., metilcelulosa) y polímeros de polivinilo tales como polivinilpirrolidona (povidona);

(b') uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., dos) conservantes, tales como un parabeno, p. ej., 4–hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, 4–hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos; y

(c') uno o más (p. ej., uno o dos; p. ej., dos) tampones, tales como el sistema tampón de fosfato (p. ej., dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, fosfato disódico dodecahidrato);

En algunas de las formas de realización anteriores, el componente (ii) incluye agua y uno o más (por ejemplo, todos) de los siguientes excipientes:

(a'') un primer espesante, agente mejorador de la viscosidad, aglutinante y/o agente mucoadhesivo (por ejemplo, un éster o éter de celulosa o celulosa o un derivado o una sal de estos (por ejemplo, metilcelulosa));

(a''') un segundo espesante, agente mejorador de la viscosidad, aglutinante y/o agente mucoadhesivo (por ejemplo, un polímero de polivinilo, tal como polivinilpirrolidona (povidona));

(b'') un primer conservante, tal como un parabeno, por ejemplo, 4–hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b'') un segundo conservante, tal como un parabeno, por ejemplo, 4–hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo,

(c'') un primer tampón, tal como un sistema tampón de fosfato (p. ej., fosfato disódico dodecahidrato);

(c''') un segundo tampón, tal como el sistema tampón de fosfato (p. ej., dihidrógeno fosfato de sodio dehidrato).

En ciertas formas de realización, el componente (**ii**) incluye de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso, de alrededor de 0,1 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 1,4 por ciento en peso) de (**a''**).

En ciertas formas de realización, el componente (ii) incluye de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso, de alrededor de 0,1 por ciento en peso a alrededor de 2 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 1,0 por ciento en peso) de (**a'''**).

En ciertas formas de realización, el componente (ii) incluye de alrededor de 0,005 por ciento en peso a alrededor de 0,1 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,005 por ciento en peso a alrededor de 0,05 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 0,02 por ciento en peso) de (**b''**).

En ciertas formas de realización, el componente (ii) incluye de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 1 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 0,5 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 0,20 por ciento en peso) de (**b'''**).

En ciertas formas de realización, el componente (ii) incluye de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 1 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 0,5 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 0,15 por ciento en peso) de (**c''**).

En ciertas formas de realización, el componente (ii) incluye de alrededor de 0,005 por ciento en peso a alrededor de 0,5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,005 por ciento en peso a alrededor de 0,3 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 0,15 por ciento en peso) de (**c'''**).

En ciertas de estas formas de realización, cada uno de (**a''**) – (**c'''**) está presente.

En ciertas formas de realización, el componente (ii) incluye agua (hasta 100 %) y los ingredientes y las cantidades que se muestran en la Tabla C.

Tabla C.

Ingrediente	Por ciento en peso
metil celulosa (Metocel A15C premium)	0,05 por ciento en peso a alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso, de alrededor de 0,1 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 1,4 por ciento en peso
Povidona (Kollidon K30)	0,05 por ciento en peso a alrededor de 5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 3 por ciento en peso, de alrededor de 0,1 por ciento en peso a alrededor de 2 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 1,0 por ciento en peso
propil 4–hidroxibenzoato	alrededor de 0,005 por ciento en peso a alrededor de 0,1 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,005 por ciento en peso a alrededor de 0,05 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 0,02 por ciento en peso)
metil 4–hidroxibenzoato	alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 1 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 0,5 por

	ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 0,20 por ciento en peso)
fosfato disódico dodecahidrato	alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 1 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,05 por ciento en peso a alrededor de 0,5 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 0,15 por ciento en peso)
dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato	alrededor de 0,005 por ciento en peso a alrededor de 0,5 por ciento en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,005 por ciento en peso a alrededor de 0,3 por ciento en peso; por ejemplo, alrededor de 0,15 por ciento en peso)

En ciertas formas de realización, el componente (ii) incluye agua (hasta 100 %) y los ingredientes y las cantidades que se muestran en la Tabla D.

Tabla D.

Ingrediente	Por ciento en peso
metil celulosa (Metocel A15C premium)	alrededor de 1,4 por ciento en peso
Povidona (Kollidon K30)	alrededor de 1,0 por ciento en peso
propil 4–hidroxibenzoato	alrededor de 0,02 por ciento en peso
metilo 4–hidroxibenzoato	alrededor de 0,20 por ciento en peso
fosfato disódico dodecahidrato	alrededor de 0,15 por ciento en peso
dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato	alrededor de 0,15 por ciento en peso

Las enemas listas para usar se proporcionan generalmente en un recipiente de plástico o vidrio, sellado y desechable de un solo uso. Los que están formados de un material polimérico preferentemente tienen suficiente flexibilidad para facilitar su uso por parte de un paciente sin ayuda. Los recipientes de plástico típicos pueden ser de polietileno. Estos recipientes pueden

comprender una punta para la introducción directa en el recto. Dichos recipientes también pueden comprender un tubo entre el recipiente y la punta. La punta está preferentemente provista de un escudo protector que se retira antes de su uso. Opcionalmente la punta tiene un lubricante para mejorar el cumplimiento del paciente.

En algunas formas de realización, la formulación de enema (por ejemplo, suspensión) se vierte en una botella para el suministro después de haber sido preparada en un recipiente separado. En ciertas formas de realización, la botella es una botella de plástico (por ejemplo, flexible para permitir el suministro apretando la botella), que puede ser una botella de polietileno (por ejemplo, de color blanco). En algunas formas de realización, la botella es una botella de una sola cámara, que contiene la suspensión o solución. En otras formas de realización, la botella es una botella de varias cámaras, donde cada cámara contiene una mezcla o solución separada. En otras formas de realización más, la botella puede incluir además una punta o una cánula rectal para la introducción directa en el recto.

Dosificaciones.

Las dosificaciones se pueden variar de acuerdo con las necesidades del paciente, la gravedad de la afección que se esté tratando y el compuesto particular que se esté empleando. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular puede ser determinada por un experto en la técnica médica. La dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día, o por medios que proporcionen un suministro continuo.

En algunas formas de realización, los compuestos descriptos en este documento se administran en una dosificación de alrededor de 0,001 mg/Kg a alrededor de 500 mg/Kg (por ejemplo, de alrededor de 0,001 mg/Kg a alrededor de 200 mg/Kg; de alrededor de 0,01 mg/Kg a alrededor de 200 mg/Kg; de alrededor de 0,01 mg/Kg a alrededor de 150 mg/Kg; de alrededor de 0,01 mg/Kg a alrededor de 100 mg/Kg; de alrededor de 0,01 mg/Kg a alrededor de 50 mg/Kg; de alrededor de 0,01 mg/Kg a alrededor de 10 mg/Kg; de alrededor de 0,01 mg/Kg a alrededor de 5 mg/Kg; de alrededor de 0,01 mg/Kg a alrededor de 1 mg/Kg; de alrededor de 0,01 mg/Kg a alrededor de 0,5 mg/Kg; de alrededor de 0,01 mg/Kg a alrededor de 0,1 mg/Kg; de alrededor de 0, 1 mg/Kg a alrededor de 200 mg/Kg; de alrededor de 0, 1 mg/Kg a alrededor de 150 mg/Kg; de alrededor de 0, 1 mg/Kg a alrededor de 100 mg/Kg; de alrededor de 0,1 mg/Kg a alrededor de 50 mg/Kg; de alrededor de 0, 1 mg/Kg a alrededor de 10 mg/Kg; de

alrededor de 0, 1 mg/Kg a alrededor de 5 mg/Kg; de alrededor de 0, 1 mg/Kg a alrededor de 1 mg/Kg; de alrededor de 0, 1 mg/Kg a alrededor de 0,5 mg/Kg).

En algunas formas de realización, las formulaciones de enema incluyen de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 2500 mg (por ejemplo, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 400 mg, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 300 mg, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 200 mg; por ejemplo, de alrededor de 5 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 5 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 5 mg a alrededor de 1000 mg; de alrededor de 5 mg a alrededor de 750 mg; de alrededor de 5 mg a alrededor de 600 mg; de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg; de alrededor de 5 mg a alrededor de 400 mg; de alrededor de 5 mg a alrededor de 300 mg; de alrededor de 5 mg a alrededor de 200 mg; por ejemplo, de alrededor de 50 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 400 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 200 mg; por ejemplo, de alrededor de 100 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 700 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg; por ejemplo, de alrededor de 150 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 700 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 400 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 200 mg; por ejemplo, de alrededor de 150 mg a alrededor de 500 mg; por ejemplo, de alrededor de 300 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 700 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 600 mg; por ejemplo, de alrededor de 400 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 400 mg a alrededor de 2000

mg, de alrededor de 400 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 400 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 400 mg a alrededor de 700 mg, de alrededor de 400 mg a alrededor de 600 de alrededor de 400 mg a alrededor de 500 mg; por ejemplo, 150 mg o 450 mg) de la entidad química en de alrededor de 1 mL a alrededor de 3000 mL (por ejemplo, de alrededor de 1 mL a alrededor de 2000 mL, de alrededor de 1 mL a alrededor de 1000 mL, de alrededor de 1 mL a alrededor de 500 mL, de alrededor de 1 mL a alrededor de 250 mL, de alrededor de 1 mL a alrededor de 100 mL, de alrededor de 10 mL a alrededor de 1000 mL, de alrededor de 10 mL a alrededor de 500 mL, de alrededor de 10 mL a alrededor de 250 mL, de alrededor de 10 mL a alrededor de 100 mL, de alrededor de 30 mL a alrededor de 90 mL, de alrededor de 40 mL a alrededor de 80 mL; de alrededor de 50 mL a alrededor de 70 mL; por ejemplo, alrededor de 1 mL, alrededor de 5 mL, alrededor de 10 mL, alrededor de 15 mL, alrededor de 20 mL, alrededor de 25 mL, alrededor de 30 mL, alrededor de 35 mL, alrededor de 40 mL, alrededor de 45 mL, alrededor de 50 mL, alrededor de 55 mL, alrededor de 60 mL, alrededor de 65 mL, alrededor de 70 mL, alrededor de 75 mL, alrededor de 100 mL, alrededor de 250 mL, o alrededor de 500 mL, o alrededor de 1000 mL, o alrededor de 2000 mL, o alrededor de 3000 mL; por ejemplo, 60 mL) del portador líquido.

En ciertas formas de realización, las formulaciones de enema incluyen de alrededor de 50 mg a alrededor de 250 mg (por ejemplo, de alrededor de 100 mg a alrededor de 200; por ejemplo, alrededor de 150 mg) de la entidad química en de alrededor de 10 mL a alrededor de 100 mL (por ejemplo, de alrededor de 20 mL a alrededor de 100 mL, de alrededor de 30 mL a alrededor de 90 mL, de alrededor de 40 mL a alrededor de 80 mL; de alrededor de 50 mL a alrededor de 70 mL) del portador líquido. En ciertas formas de realización, las formulaciones de enema incluyen alrededor de 150 mg de la entidad química en alrededor de 60 mL del portador líquido. En ciertas de estas formas de realización, la entidad química es un compuesto de la Fórmula AA, o una sal y/o un hidrato y/o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, las formulaciones de enema can incluyen alrededor de 150 mg de un compuesto de la Fórmula AA in alrededor de 60 mL del portador líquido.

En ciertas formas de realización, las formulaciones de enema incluyen de alrededor de 350 mg a alrededor de 550 mg (por ejemplo, de alrededor de 400 mg a alrededor de 500; por ejemplo, alrededor de 450 mg) de la entidad química en de alrededor de 10 mL a alrededor de 100 mL (por ejemplo, de alrededor de 20 mL a alrededor de 100 mL, de alrededor de 30 mL a alrededor de 90 mL, de alrededor de 40 mL a alrededor de 80 mL; de alrededor de 50 mL a

alrededor de 70 mL) del portador líquido. En ciertas formas de realización, las formulaciones de enema incluyen alrededor de 450 mg de la entidad química en alrededor de 60 mL del portador líquido. En ciertas de estas formas de realización, la entidad química es un compuesto de la Fórmula AA, o una sal y/o un hidrato y/o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, las formulaciones de enema pueden incluir alrededor de 450 mg de un compuesto de la Fórmula AA en alrededor de 60 mL del portador líquido.

En algunas formas de realización, las formulaciones de enema incluyen de alrededor de alrededor de 0,01 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL (por ejemplo, de alrededor de 0,01 mg/mL a alrededor de 25 mg/mL; de alrededor de 0,01 mg/mL a alrededor de 10 mg/mL; de alrededor de 0,01 mg/mL a alrededor de 5 mg/mL; de alrededor de 0,1 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL; de alrededor de 0,01 mg/mL a alrededor de 25 mg/mL; de alrededor de 0,1 mg/mL a alrededor de 10 mg/mL; de alrededor de 0,1 mg/mL a alrededor de 5 mg/mL; de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 10 mg/mL; de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 5 mg/mL; de alrededor de 5 mg/mL a alrededor de 10 mg/mL; por ejemplo, alrededor de 2,5 mg/mL o alrededor de 7,5 mg/mL) de la entidad química en un portador líquido. En ciertas de estas formas de realización, la entidad química es un compuesto de la Fórmula AA, o una sal y/o un hidrato y/o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, las formulaciones de enema pueden incluir alrededor de 2,5 mg/mL o alrededor de 7,5 mg/mL de un compuesto de la Fórmula AA en un portador líquido.

Regímenes.

Las dosificaciones anteriores se pueden administrar diariamente (p. ej., como una dosis única o como dos o más dosis divididas), o en forma no diaria (p. ej., día por medio, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana, dos veces por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes).

En algunas formas de realización, el período de administración de un compuesto descripto en este documento es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 1 1 meses, 12 meses, o más. En una forma de realización adicional, un período durante el cual se detiene la administración es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 1 1 días, 12 días, 13

días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En una forma de realización, se administra un compuesto terapéutico a un individuo durante un período de tiempo seguido de un período de tiempo separado. En otra forma de realización, se administra un compuesto terapéutico durante un primer período y un segundo período después del primer período, donde la administración es detenida durante el segundo período, seguido de un tercer período en el que se inicia la administración del compuesto terapéutico, y luego, un cuarto período después del tercer período en el que se detiene la administración. En un aspecto de esta forma de realización, el período de administración de un compuesto terapéutico seguido de un período en el que se detiene la administración se repite durante un período de tiempo determinado o indeterminado. En una forma de realización adicional, un período de administración es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En una forma de realización adicional, un período durante el cual se detiene la administración es durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más.

Métodos de tratamiento.

En algunas formas de realización, se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene una afección, enfermedad o un trastorno en donde una disminución o un aumento de la actividad de NLRP3 (p. ej., un aumento, p. ej., la señalización de NLRP3) contribuye a la patología y/o los síntomas y/o la progresión de la afección, enfermedad o el trastorno, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una entidad química descripta en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descripto genérica o específicamente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que lo contengan).

Indicaciones.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno se selecciona de: respuestas inapropiadas del huésped a enfermedades infecciosas en las que existe una infección activa en cualquier sitio del cuerpo, tales como choque septicémico, coagulación intravascular diseminada y/o síndrome de dificultad respiratoria del adulto; inflamación aguda o crónica debida al depósito de antígeno, anticuerpo y/o complemento; afecciones inflamatorias que incluyen artritis, colangitis, colitis, encefalitis, endocarditis, glomerulonefritis, hepatitis, miocarditis, pancreatitis, pericarditis, lesión por reperfusión y vasculitis, enfermedades de base inmunitaria tales como hipersensibilidad aguda y retardada, rechazo de injerto y enfermedad de rechazo de injerto contra huésped; enfermedades autoinmunitarias que incluyen diabetes mellitus tipo 1 y esclerosis múltiple. Por ejemplo, la afección, enfermedad o el trastorno puede ser un trastorno inflamatorio como artritis reumatoide, artrosis, choque septicémico, EPOC y enfermedad peryodontal.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es una enfermedad autoinmunitaria. Los ejemplos no limitantes incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD, conforme a sus siglas en inglés) que comprenden enfermedad de Crohn (CD) y colitis ulcerosa (UC), que son afecciones inflamatorias crónicas con susceptibilidad poligénica. En determinadas formas de realización, la afección es una enfermedad inflamatoria intestinal. En determinadas formas de realización, la afección es enfermedad de Crohn, colitis autoinmunitaria, colitis autoinmunitaria iatrogénica, colitis ulcerosa, colitis inducida por uno o más agentes quimioterapéuticos, colitis inducida por tratamiento con terapia celular adoptiva, colitis asociada con una o más enfermedades aloinmunitarias (tales como rechazo de injerto contra huésped, por ejemplo, enfermedad aguda de rechazo de injerto contra huésped y enfermedad crónica de rechazo de injerto contra huésped), enteritis por radiación, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis microscópica y enteritis por radiación. En algunas de estas formas de realización, la afección es enfermedad aloinmunitaria (tal como enfermedad de rechazo de injerto contra huésped, por ejemplo, enfermedad aguda de rechazo de injerto contra huésped y enfermedad crónica de rechazo de injerto contra huésped), enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, lupus, esclerodermia, psoriasis, linfoma cutáneo de células T, uveítis y mucositis (p. ej., mucositis oral, mucositis esofágica o mucositis intestinal).

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno se selecciona de eventos cardiovasculares adversos mayores tales como muerte cardiovascular, infarto de

miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal en pacientes con un ataque cardíaco previo y ateroesclerosis inflamatoria (ver, por ejemplo, NCT01327846).

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno se selecciona de trastornos metabólicos tales como diabetes tipo 2, ateroesclerosis, obesidad y gota, así como enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson, enfermedad pulmonar, tal como asma, EPOC y fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad hepática, tal como síndrome NASH, hepatitis viral y cirrosis, enfermedad pancreática, tal como pancreatitis aguda y crónica, enfermedad renal, tal como lesión renal aguda y crónica, enfermedad intestinal tal como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedad cutánea tal como psoriasis, enfermedad musculoesquelética tal como esclerodermia, trastornos de los vasos, tal como arteritis de células gigantes, trastornos de los huesos, tales como trastornos de artrosis, osteoporosis y osteopetrosis, enfermedad ocular, tal como glaucoma y degeneración macular, enfermedad causada por infección viral tal como el VIH y el SIDA, enfermedad autoinmunitaria tal como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, cáncer y envejecimiento.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es una indicación cardiovascular. En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es infarto de miocardio. En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es accidente cerebrovascular.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es la obesidad.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es diabetes tipo 2.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es NASH.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es la enfermedad de Alzheimer.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es gota.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es SLE.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es artritis reumatoide.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es IBD.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es la esclerosis múltiple.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es EPOC.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es asma.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es la esclerodermia.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es fibrosis pulmonar.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es la degeneración macular relacionada con la edad (AMD, conforme a sus siglas en inglés).

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es fibrosis quística.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es el síndrome de Muckle Wells.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS).

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno es síndrome articular y cutáneo neurológico crónico.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno se selecciona de: síndromes mielodisplásicos (MDS, conforme a sus siglas en inglés); cáncer de pulmón de células no pequeñas, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes portadores de una mutación o sobreexpresión de NLRP3; leucemia linfoblástica aguda (ALL, conforme a sus siglas en inglés), tal como ALL en pacientes resistentes al tratamiento con glucocorticoides; histiocitosis de células de Langerhan (LCH, conforme a sus siglas en inglés); mieloma múltiple; leucemia promielocítica; leucemia mieloide aguda (AML, conforme a sus siglas en inglés) leucemia mieloide crónica (CML, conforme a sus siglas en inglés); cáncer gástrico; y metástasis de cáncer de pulmón.

En algunas formas de realización, la afección, enfermedad o el trastorno se selecciona de: síndromes mielodisplásicos (MDS); cáncer de pulmón de células no pequeñas, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes portadores de una mutación o sobreexpresión de NLRP3; leucemia linfoblástica aguda (ALL), tal como ALL en pacientes resistentes al tratamiento con glucocorticoides; histiocitosis de células de Langerhan (LCH); mieloma múltiple; leucemia promielocítica; cáncer gástrico; y metástasis de cáncer de pulmón.

En algunas formas de realización, la indicación es MDS.

En algunas formas de realización, la indicación es cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes que portan una mutación o sobreexpresión de NLRP3.

En algunas formas de realización, la indicación es ALL en pacientes resistentes al tratamiento con glucocorticoides.

En algunas formas de realización, la indicación es LCH.

En algunas formas de realización, la indicación es mieloma múltiple.

En algunas formas de realización, la indicación es leucemia promielocítica.

En algunas formas de realización, la indicación es cáncer gástrico.

En algunas formas de realización, la indicación es metástasis de cáncer de pulmón.

Terapia de combinación.

Esta divulgación contempla tanto los regímenes de monoterapia como los regímenes de terapia combinada.

En algunas formas de realización, los métodos descriptos en el presente documento pueden incluir además la administración de una o más terapias adicionales (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o uno o más regímenes terapéuticos) en combinación con la administración de los compuestos descriptos en el presente documento.

En ciertas formas de realización, el segundo agente o régimen terapéutico se administra al sujeto antes de contactar o administrar la entidad química (por ejemplo, alrededor de una hora antes, o alrededor de 6 horas antes, o alrededor de 12 horas antes, o alrededor de 24 horas antes, o alrededor de 48 horas antes, o alrededor de 1 semana antes, o alrededor de 1 mes antes).

En otras formas de realización, el segundo agente o régimen terapéutico se administra al sujeto aproximadamente al mismo tiempo que el contacto o la administración de la entidad química. A modo de ejemplo, el segundo agente o régimen terapéutico y la entidad química se proporcionan al sujeto simultáneamente en la misma forma de dosificación. Como otro ejemplo, el segundo agente o régimen terapéutico y la entidad química se proporcionan al sujeto al mismo tiempo en formas de dosificación separadas.

En otras formas de realización más, el segundo agente o régimen terapéutico se administra al sujeto después del contacto o la administración de la entidad química (por ejemplo, alrededor de una hora después, o alrededor de 6 horas después, o alrededor de 12 horas después, o alrededor de 24 horas después, o alrededor de 48 horas después, o alrededor de 1 semana después, o alrededor de 1 mes después).

Selección de pacientes.

En algunas formas de realización, los métodos descriptos en el presente documento incluyen además el paso de identificar a un sujeto (por ejemplo, un paciente) que necesita tratamiento

para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como una indicación relacionada con el polimorfismo de NLRP3.

En algunas formas de realización, los métodos descriptos en este documento incluyen además el paso de identificar a un sujeto (por ejemplo, un paciente) que necesita tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como una indicación relacionada con NLRP3 donde el polimorfismo es una ganancia de función.

En algunas formas de realización, los métodos descriptos en este documento incluyen además el paso de identificar a un sujeto (por ejemplo, un paciente) que necesita tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como una indicación relacionada con el polimorfismo de NLRP3 que se encuentra en los síndromes CAPS.

En algunas formas de realización, los métodos descriptos en el presente documento incluyen además el paso de identificar a un sujeto (por ejemplo, un paciente) que necesita tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como un polimorfismo de NLRP3 relacionado con una indicación donde el polimorfismo es VAR_014104 (R262W)

En algunas formas de realización, los métodos descriptos en el presente documento incluyen además el paso de identificar un sujeto (por ejemplo, un paciente) que necesita tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como un polimorfismo de NLRP3 relacionado con una indicación donde el polimorfismo es una variante natural descripta en http://www.uniprot.org/uniprot/Q96P20.

En algunas formas de realización, los métodos descriptos en el presente documento incluyen además el paso de identificar a un sujeto (por ejemplo, un paciente) que necesita tratamiento para una indicación relacionada con la actividad de NLRP3, tal como una indicación relacionada con una mutación puntual de la señalización de NLRP3.

Preparación de compuestos y ensayos biológicos.

Como puede apreciar el experto en la técnica, los métodos para sintetizar los compuestos de las fórmulas de la presente solicitud serán evidentes para los expertos en la técnica. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descriptos en el presente documento son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descriptas en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and RGM. Wuts, Protective

Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), y sus ediciones posteriores.

Ejemplos preparativos.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

ACN = acetonitrilo
Ac = acetilo
$(BnS)_2$ = 1,2–dibencildisulfano
BTC = triclorometil cloroformiato
Boc = *t*–butiloxi carbonilo
reactivo de Burgess = 1–Metoxi–N–trietiloamoniosulfonilo–metanimidato
CDI = N,N'–carbonildiimidazol
m–CPBA = ácido 3–cloroperbenzoico
DAST= trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM = diclorometano
DEA = dietilamina
DMAP = N,N–dimetilopiridin–4–amina
DME = 1,2–dimetoxietano
DMF = *N,N*–dimetilformamida
DMSO = sulfóxido de dimetilo
DIEA = *N,N*–diisopropiletilamina
DPPA = difenilfosforilo azida
EtOH = etanol
EtOAc = etil acetato
HATU = 2–(3H–[1,2,3]triazolo[4,5–b]piridin–3–ilo)–1,1,3,3–tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V)
Hex = hexano
HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
KHMDS = bis(trimetilsililo)amida de potasio

LC–MS = cromatografía líquida – espectrometría de masas

LiHMDS = bis(trimetilsililo)amida de litio

LDA = diisopropilamida de litio

Me = metilo

MeOH = metanol

MSA = ácido metanosulfónico

Mts–*S, R, R*–Aux = (2R,3aS,8aR)–3–(mesitilosulfonilo)–3,3a,8,8a–tetrahidroindeno[1,2–d][1,2,3]oxatiazol 2–óxido

NBS = *N*–bromosuccinimida

NCS = *N*–clorosuccinimida

NMP = 1–metilpirrolidin–2–ona

RMN = resonancia magnética nuclear

Pd(dppf)Cl_2 = dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio

Pd(dtbpf)Cl_2 = [1,1'–Bis(di–ter–butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)

PE = éter de petróleo

Ph = fenilo

PPh_3Cl_2 = diclorotrifenilfosforano

Py = piridina

T. A. = temperatura ambiente

Rt = tiempo de retención

RuPhos = 2–diciclohexilofosfino–2',6'–di–i–propoxi–1,1'–bifenilo

Sat. = saturado

SEM–Cl = (2–(clorometoxi)etilo)trimetilsilano

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

TBS = ter–butildimetilsililo

TBSCl = cloruro de ter–butildimetilsililo

TBDPSCl = cloruro de ter–butildifenilsililo

t–BuOK = 2–metilpropan–2–olato de potasio

t–BuOLi = 2–metilpropan–2–olato de litio

TCCA = ácido tricloroisocianúrico

TEA = trietilamina

TFA = trifluoroácido acético

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa delgada

TMAD = (E)–N1,N1,N2,N2–tetrametildiazeno–1,2–dicarboxamida

TsOH = ácido 4–metilbencenosulfónico

UV = ultravioleta

Xphos Pd G_2 = cloro(2–diciclohexilfosfino–2',4',6'–triisopropilo–1,1'–bifenilo)[2–(2'–amino–1,1'–bifenilo)]paladium(II)

DMA = dimetilacetamida

Davephos = 2–Diciclohexilfosfino–2'–(N,N–dimetilamino)bifenilo

KHMDS = bis(trimetilsililo)amida de potasio

KF = Kart Fischer

NMO = 4–Metilomorfolina N–óxido

Pd(dtbpf)Cl_2 = 1,1'–Bis(di–t–butilfosfino)ferroceno paladio dicloruro

Sphos = 2–diciclohexilofosfino–2',6'–dimetoxibifenilo

TLC = cromatografía de capa delgada

T3P = 2,4,6–tripropilo–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosfinano 2,4,6–trióxido

General.

El progreso de las reacciones con frecuencia se monitoreó por TLC o LC–MS. La identidad de los productos se confirmó con frecuencia por LC–MS. La LC–MS se registró usando uno de los siguientes métodos.

Método A: Shim–pack XR–ODS, C18, 3 x 50 mm, columna 2,5 µm, 1,0 µL inyección, 1,5 mL/min caudal, 90–900 amu rango de barrido, 190–400 nm rango de UV, 5–100 % (1,1 min), 100 % (0,6 min) gradiente con ACN (0,05 % TFA) y agua (0,05 % TFA), 2–minutos total tiempo de ejecución.

Método B: Kinetex EVO, C18, 3 x 50 mm, 2,2 um columna, 1,0 µL inyección, 1,5 mL/min caudal, 90–900 amu rango de barrido, 190–400 nm rango de UV, 10–95 % (1,1 min), 95 % (0,6 min) gradiente con ACN y agua (0,5 % NH_4HCO_3), 2 minutos total tiempo de ejecución.

Método C: Shim–pack XR–ODS, C18, 3 x 50 mm, columna 2,5 µm, 1,0 µL inyección, 1,5 mL/min caudal, 90–900 amu rango de barrido , 190–400 nm rango de UV, 5–100 % (2.1 min), 100 % (0,6 min) gradiente con ACN (0,05 % TFA) y agua (0,05 % TFA), 3 minutos total tiempo de ejecución.

Método D: Kinetex EVO, C18, 3 x 50 mm, 2,2 um columna, 1,0 µL inyección, 1,5 mL/min caudal, 90–900 amu rango de barrido, 190–400 nm rango de UV, 10–95 % (2,1 min), 95 % (0,6 min) gradiente con ACN y agua (0,5 % NH_4HCO_3), 3 minutos total tiempo de ejecución.

Método F: Phenomenex, CH0–7644, Onyx Monolithic C18, 50 x 4,6 mm, 10,0 µL inyección, 1,5 mL/min caudal, 100–1500 amu rango de barrido , 220 y 254 nm UV detection, 5 % con ACN (0,1 % TFA) a 100 % agua (0,1 % TFA) durante 9,5 min, con una permanencia a 100 % (ACN, 0,1 % TFA) durante 1 min, luego equilibrio a 5 % (ACN, 0,1 % TFA) durante 1,5 min.

Los objetivos finales se purificaron por Prep–HPLC. La Prep–HPLC se llevó a cabo usando el siguiente método.

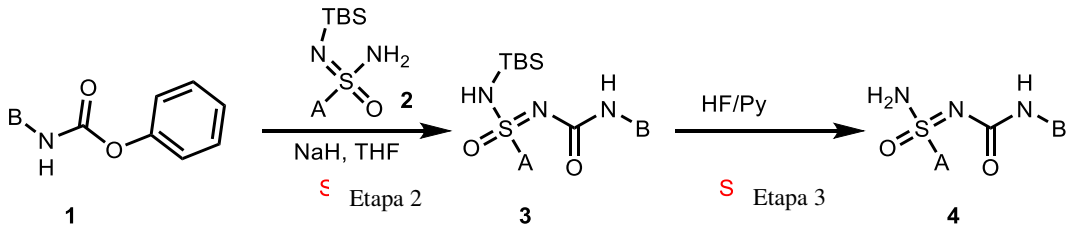
Método E: Prep–HPLC: Columna, XBridge Shield RP18 OBD (19 x 250 mm, 10 um); fase móvil, Agua (10 mM NH_4HCO_3) y ACN, detección de UV 254/210 nm.

Método G: Prep–HPLC: Higgins Analytical Proto 200, C18 Columna, 250 x 20 mm, 10 µm; fase móvil, Agua (0,1 % TFA) y ACN (0,1 % TFA), detección de UV 254/210 nm.

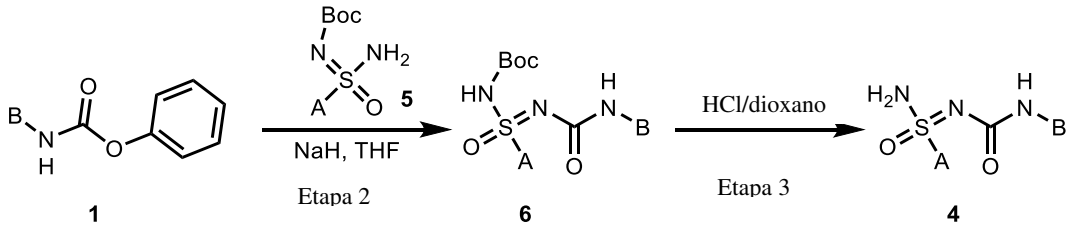
La RMN se registró en un instrumento BRUKER RMN 300.03 MHz, DUL–C–H, ULTRASHIELD™300, AVANCE II 300 B–ACS™120 o BRUKER RMN 400.13 MHz, BBFO, ULTRASHIELD™400, AVANCE III 400, B–ACS™120.

Esquema para objetivos finales: Los Esquemas 1–7 a continuación ilustran varias condiciones usadas para el acoplamiento de sulfonimidamida e isocianato a fin de lograr aminocarbonilo sulfonimidamida.

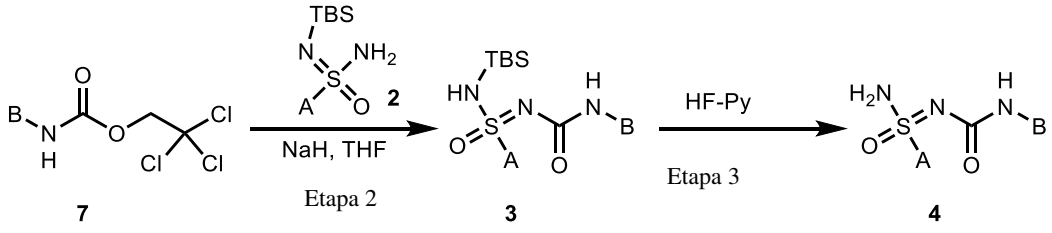
Esquema 1:



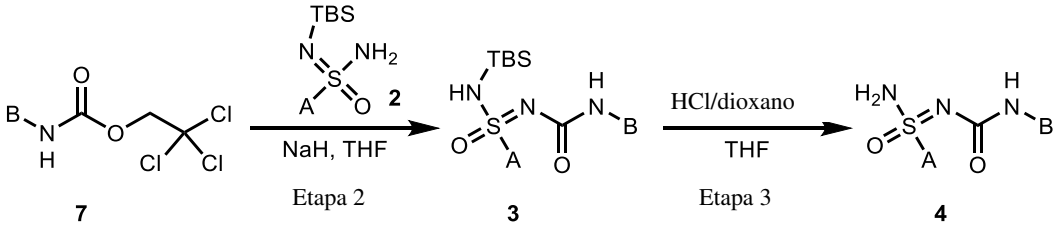
Esquema 1A:



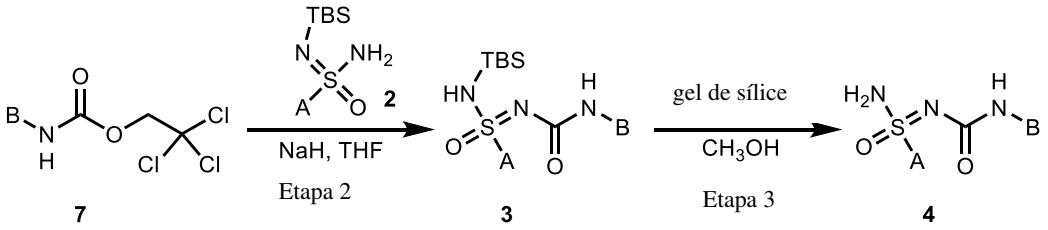
Esquema 2:



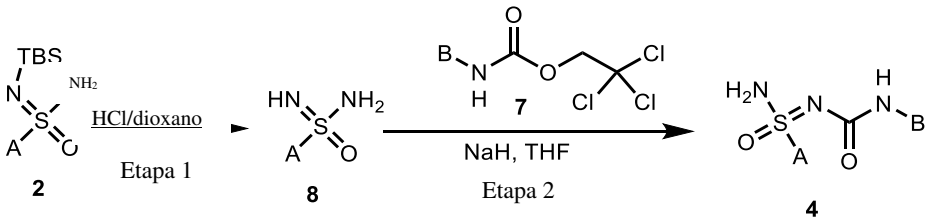
Esquema 2A:



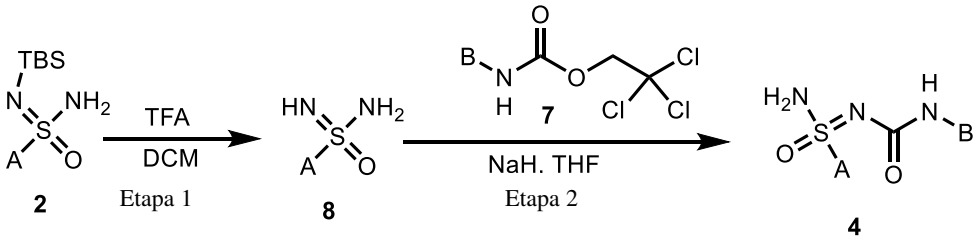
Esquema 2B:



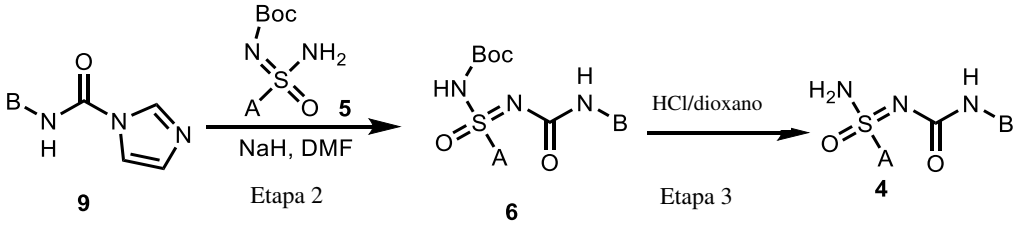
Esquema 3:



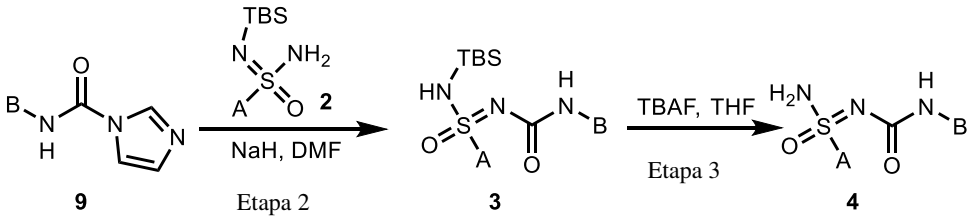
Esquema 3A:



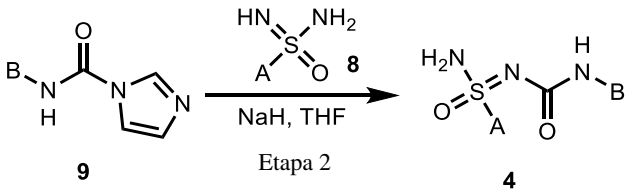
Esquema 4:



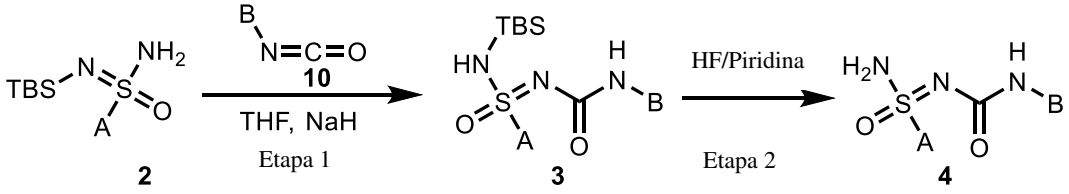
Esquema 4A:



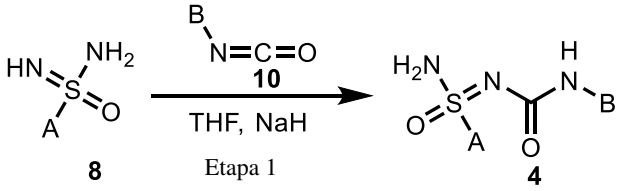
Esquema 5:



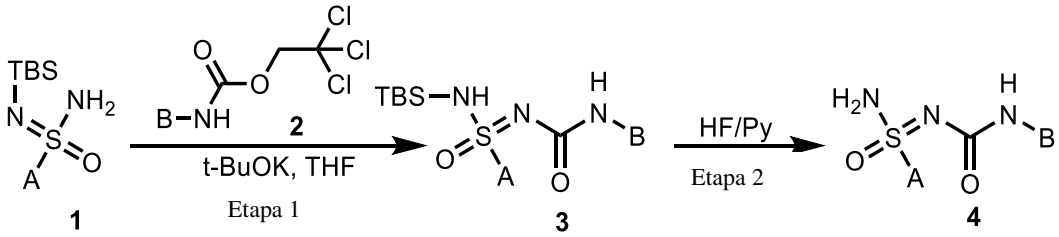
Esquema 6:



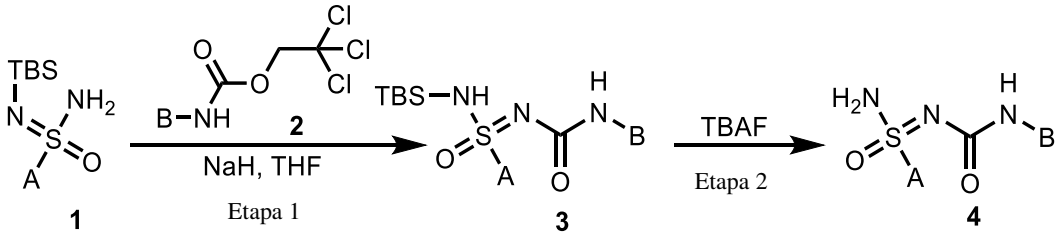
Esquema 7:



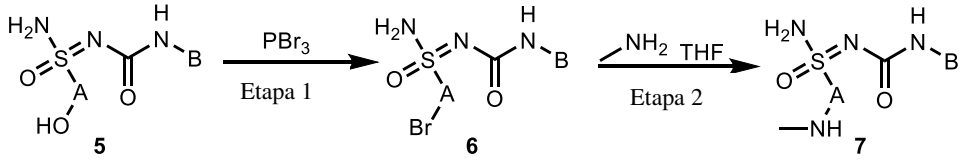
Esquema I:



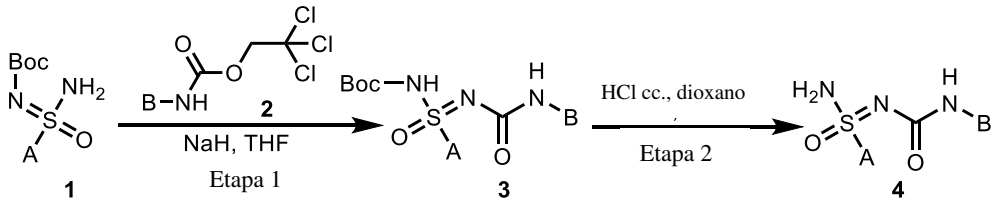
Esquema II:



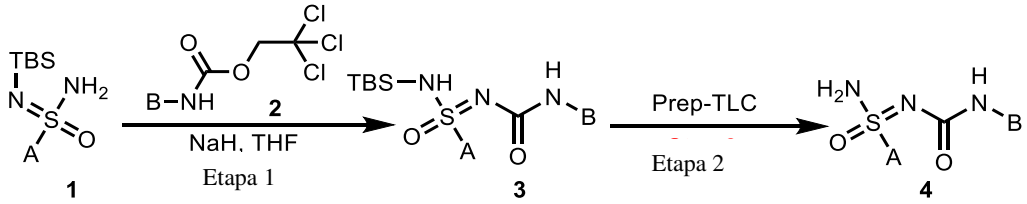
Esquema III:



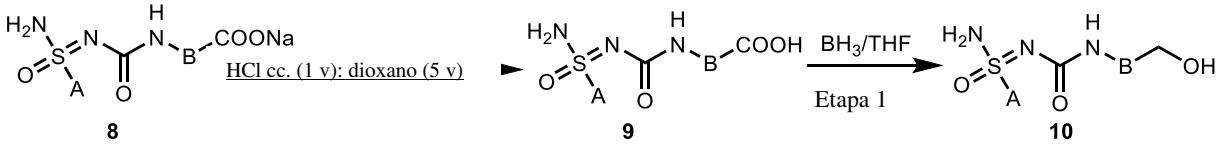
Esquema IV:



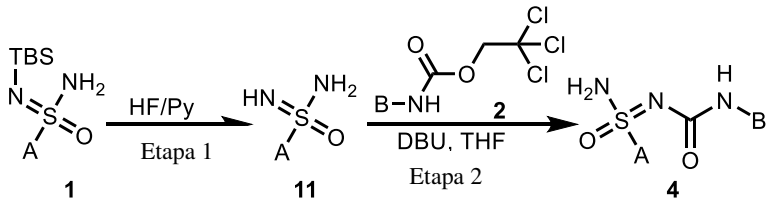
Esquema V:



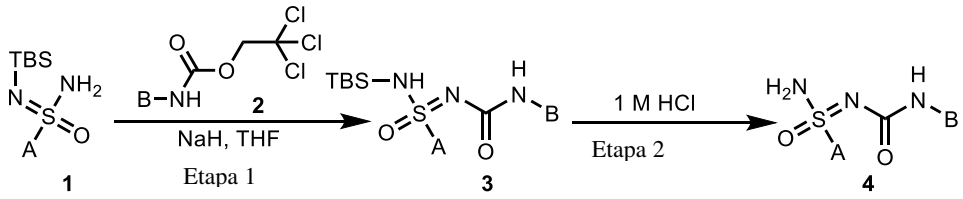
Esquema VI:



Esquema VII:

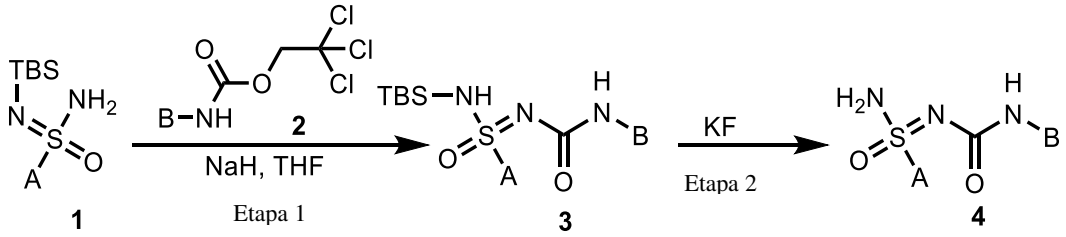


Esquema VIII:

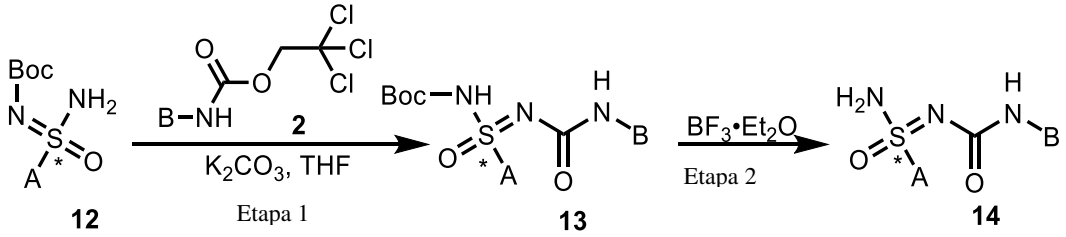


Esquema para objetivos finales: Los Esquemas IX–XVI a continuación ilustran varias condiciones usadas para el acoplamiento de sulfonimidamida e isocianato para lograr aminocarbonilo sulfonimidamida.

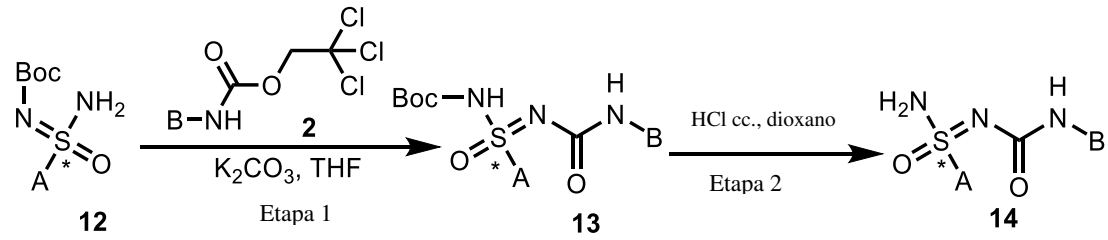
Esquema IX:



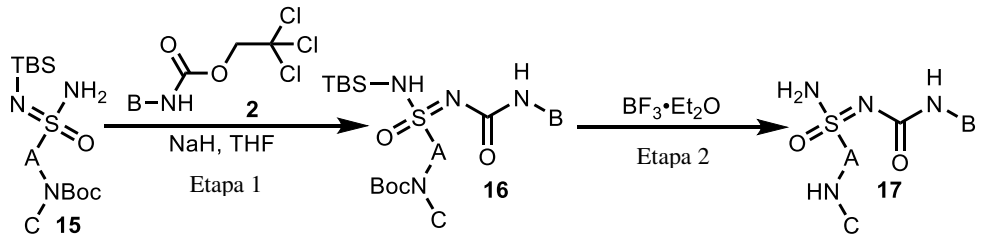
Esquema X:



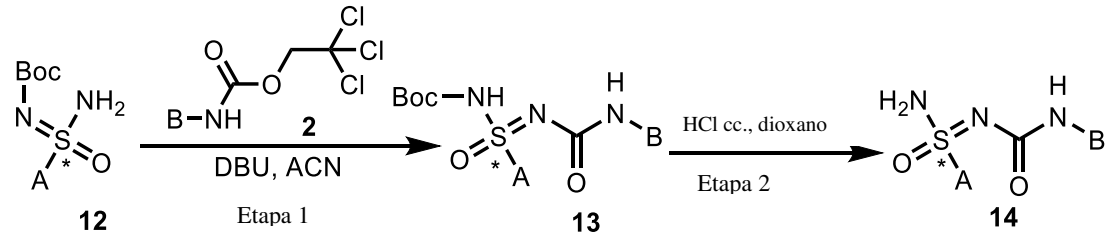
Esquema XI:



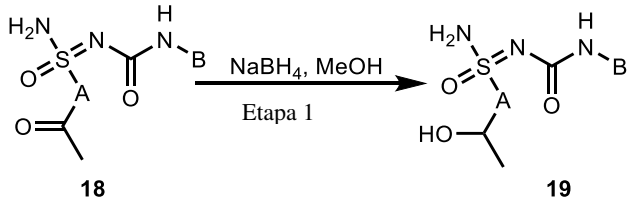
Esquema XII:



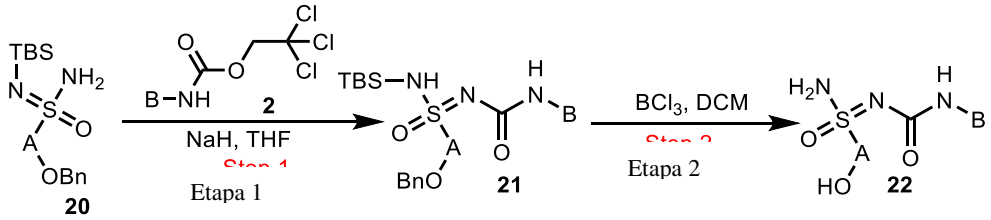
Esquema XIII:



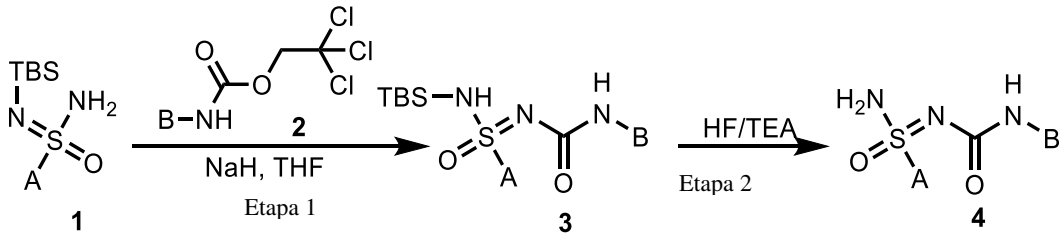
Esquema XIV:



Esquema XV:

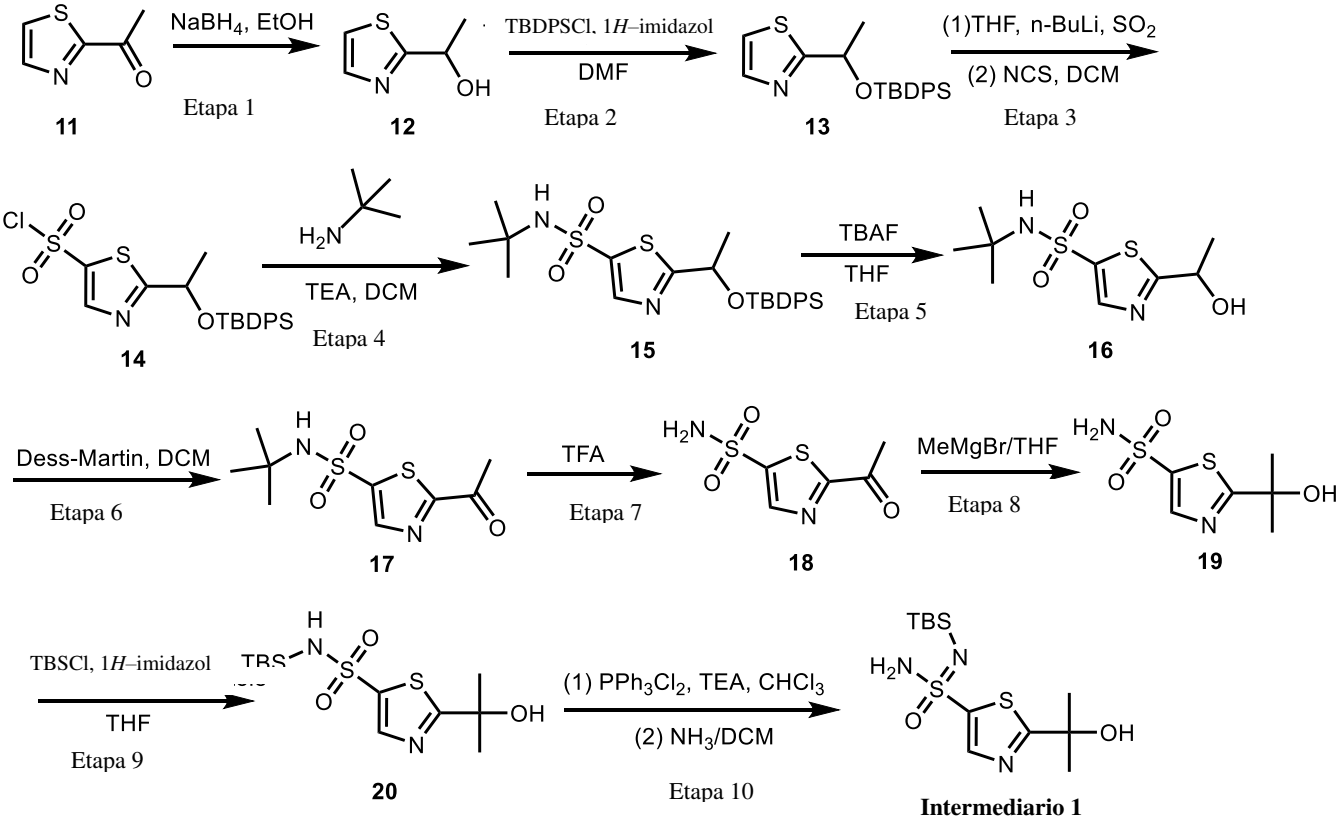


Esquema XVI:

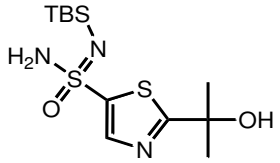


Esquema para la preparación de intermediarios de sulfonamidas: los Esquemas **8A–28** a continuación ilustran la preparación de intermediarios de sulfonamida.

Esquema 8A:



Intermediario 1



<u>*N'*–(*ter*–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida</u>

Etapa 1: 1–(Tiazol–2–ilo)etanol

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó 1–(tiazol–2–ilo)etanona (20 g, 157 mmol) en EtOH (200 mL). Esto fue seguido de la adición de $NaBH_4$ (3,0 g, 81,3 mmol) en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A., y luego se apagó mediante la adición de 10 mL de NH_4Cl (sat.). La solución resultante se diluyó con 200 mL de agua y se extrajo con 2 x 200 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y entonces se concentraron al vacío. Esto produjo 20 g (98 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 130 (M+1).

Etapa 2: 2–(1–(*Ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó 1–(tiazol–2–ilo)etanol (20 g, 155 mmol)

en DMF (150 mL). A la solución agitada se agregó 1*H*–imidazol (20,5 g, 301 mmol). Esto fue seguido de la adición de TBDPSCl (46 g, 167 mmol) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y luego se diluyó con 300 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:100 a 1:80). Esto produjo 55 g (97 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. MS–ESI: 368,1 (M+1).

Etapa 3: cloruro de 2–(1–(*Ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol–5–sulfonilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de 2–(1–(*ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol (30 g, 81,6 mmol) en THF (200 mL). Esto fue seguido de la adición de n–BuLi (2,5 M en THF, 35,2 mL) por goteo con agitación a –78˚C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a –78˚C, y entonces se introdujo SO_2 en la mezcla de reacción anterior. La reacción se entibió lentamente hasta T. A., y entonces se agregó NCS (12,8 g, 95,9 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. Los sólidos se filtraron. El filtrado resultante se concentró al vacío. Esto produjo 30 g (bruto, 79 %) del compuesto del título como aceite de color marrón. El producto bruto se usó en la siguiente etapa.

Etapa 4: N–*ter*–butilo–2–(1–(*ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol–5–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó cloruro de 2–(1–(*ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol–5–sulfonilo (bruto, 30 g, 64,4 mmol) en DCM (200 mL). A la solución agitada se agregó TEA (13 g, 128 mmol) por goteo. Esto fue seguido de la adición de 2–metilopropan–2–amina (5,6 g, 76,6 mmol) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A., y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:30 a 1:20). Esto produjo 25 g (61 % en dos etapas) del compuesto del título como aceite de color marrón. MS–ESI: 503,2 (M+1).

Etapa 5: N–*ter*–butilo–2–(1–hidroxietilo)tiazol–5–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó N–*ter*–butilo–2–(1–(*ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol– 5–sulfonamida (25 g, 49,7 mmol) en THF (200 mL). A esa solución agitada se agregó TBAF (30 g, 99,7 mmol) en porciones. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A., y luego se diluyó con 200 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:20 a

1:10). Esto produjo 12 g (91 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 265,1 (M+1).

Etapa 6: 2–Acetilo–N–*ter*–butilotiazol–5–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó N–*ter*–butilo–2–(1–hidroxietilo)tiazol–5–sulfonamida (12 g, 45,4 mmol) en DCM (200 mL). A esta solución se agregó reactivo de Dess–Martin (20 g, 47,2 mmol) en porciones, con agitación a T. A. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:20 a 1:10). Esto produjo 9,0 g (76 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 263,0 (M+1).

Etapa 7: 2–Acetilotiazol–5–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó 2–acetilo–N–*ter*–butilotiazol–5–sulfonamida (7,0 g, 26,7 mmol) en TFA (20 mL). La solución resultante se agitó durante 14 h a 70˚C y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:5 a 1:3). Esto produjo 5,0 g (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 207,0 (M+1).

Etapa 8: 2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó 2–acetilotiazol–5–sulfonamida (5,0 g, 24,3 mmol) en THF (100 mL). Esto fue seguido de la adición de MeMgBr (3 M en THF, 8,1 mL, 24,3 mmol) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 14 h a T. A. y luego se apagó mediante la adición de 100 mL de NH_4Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 2 x 150 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:5 a 1:3). Esto produjo 2,9 g (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 223,0 (M+1).

Etapa 9: N–(ter–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

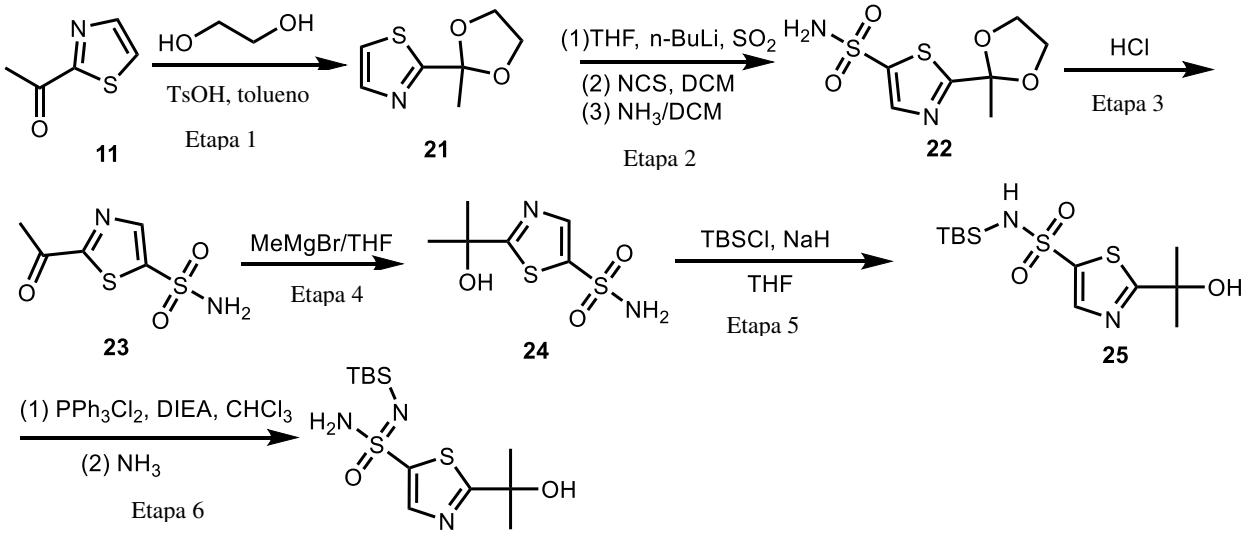
En un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida (1,0 g, 4,5 mmol) en DCM (100 mL). A la solución agitada se agregaron 1*H*–imidazol (613 mg, 9,01 mmol) y TBSCl (3,4 g, 22,5 mmol). La solución resultante se agitó durante 14 h a T. A. y luego se diluyó con 100 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 50 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:10 a 1:3). Esto produjo 1,4 g (93 %) del compuesto del título en forma de un

sólido de color blanco. MS–ESI: 337 (M+1).

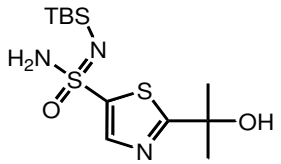
Etapa 10: N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó PPh_3Cl_2 (3,0 g, 10,2 mmol) en $CHCl_3$ (100 mL). Esto fue seguido de la adición de TEA (2,06 g, 20,4 mmol) por goteo con agitación a T. A. Después de la agitación a 0˚C durante 10 min, una solución de *N*–(*ter*–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida (2,3 g, 6,8 mmol) en $CHCl_3$ (10 mL) se agregó por goteo a la mezcla anterior, con agitación a 0˚C. La solución resultante se dejó reaccionar durante 30 min a 0˚C. A la mezcla se agregó una solución saturada de amoníaco en DCM (10 mL) a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:10 a 1:3). Esto produjo 1,2 g (53 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 336 (M+1).

Esquema 8B:



Intermediario 1



N'–(*ter*–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 2–(2–Metilo–1,3–dioxolan–2–ilo)tiazol

En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó una solución de 1–(tiazol–2–ilo)etanona (20 g, 157 mmol) en tolueno (300 mL) y etano–1,2–diol (19,5 g, 314 mmol). A la solución se agregó TsOH (2,7 g, 15,7 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo durante la noche, y se separó agua de la solución durante el reflujo. La solución resultante se diluyó con 200 mL de agua y se extrajo con 2 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y entonces se concentraron al vacío. Esto produjo 26,6 g (99 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 172,0 (M+1).

Etapa 2: 2–(2–Metilo–1,3–dioxolan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de 2–(2–metilo–1,3–dioxolan–2–ilo)tiazol (14 g, 81,6 mmol) en THF (200 mL). Esto fue seguido de la adición de n–BuLi (2,5 M en THF, 35,2 mL, 88 mmol) por goteo con agitación a –78˚C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a –78˚C, y luego se introdujo SO_2 en la mezcla de reacción anterior. La reacción se entibió lentamente hasta T.A., y luego se agregó NCS (12,8 g, 95,9 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. Los sólidos se filtraron. El filtrado resultante se concentró al vacío y luego se diluyó en DCM (160 mL). A la mezcla anterior se agregó una solución saturada de amoníaco en DCM (300 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:20 a 1:5). Esto produjo 12,5 g (61 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 251,0 (M+1).

Etapa 3: 2–Acetilotiazol–5–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó una solución de 2–(2–metilo–1,3–dioxolan–2–ilo)tiazol–5– sulfonamida (12,5 g, 50 mmol) en THF (125 mL). A la mezcla anterior se agregó HCl ac. (4 N, 50,0 mL). La solución resultante se agitó durante 6 h a 70˚C. La solución resultante se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con 2 x 200 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, entonces se concentraron

al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:2 a 1:1). Esto produjo 9,3 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 207,0 (M+1).

Etapa 4: 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

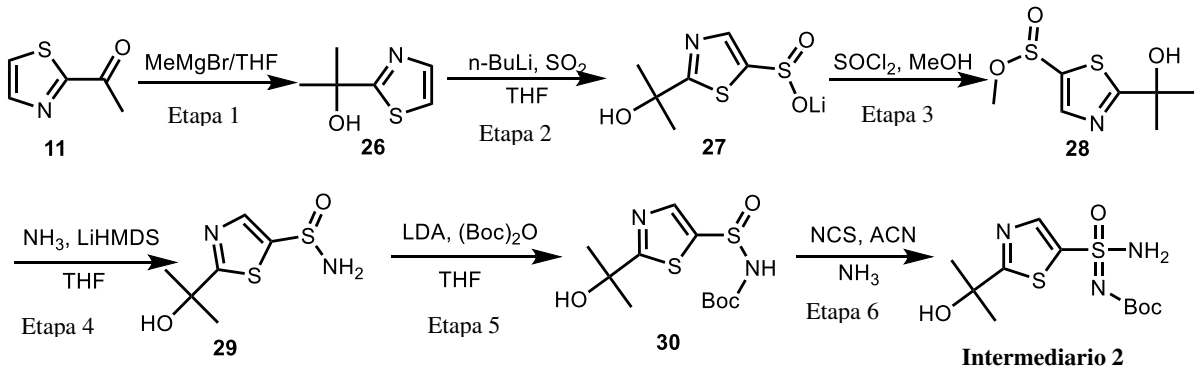
En un matraz de fondo redondo de 500 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de 2–acetilotiazol–5–sulfonamida (15 g, 72,8 mmol) en THF (150 mL). Esto fue seguido de la adición de MeMgBr (3 M en THF, 97 mL, 291 mmol) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 14 h a T. A. y luego se apagó mediante la adición de 100 mL de NH_4Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 150 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, entonces se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5 a 1:3). Esto produjo 11,5 g (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 223 (M+1).

Etapa 5: N–(ter–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

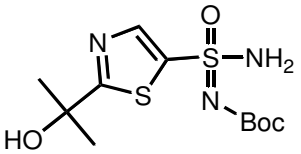
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida (5,0 g, 22,5 mmol) en THF (100 mL). Luego a la mezcla anterior se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 1,8 g, 45 mmol) en porciones en un baño de hielo/agua. Después de la agitación durante 20 minutos en un baño de hielo/agua, esto fue seguido de la adición de una solución de TBSCl (4,1 g, 27,2 mmol) en THF (10 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 4 h a T. A. La reacción se apagó con NH_4Cl sat. (100 mL). La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El sólido bruto se lavó con EtOAc/hexano (1:5) (2 x 100 mL). Esto produjo 6,81 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 337 (M+1).

Etapa 6 utilizó los mismos procedimientos para la conversión de compuesto **20 a** Intermediario **1** que se muestran en el Esquema 8A a fin de lograr el Intermediario **1** a partir de compuesto **25**. MS–ESI: 336,1 (M+1).

Esquema 9:



Intermediario 2



N'–(*ter*–butoxicarbonilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 2–(Tiazol–2–ilo)propan–2–ol

En un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 10 L purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de 1–(tiazol–2–ilo)etanona (200 g, 1,6 mol) en THF (4 L). Esto fue seguido de la adición de MeMgBr (3 M en THF, 942 mL) por goteo con agitación a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Después de calentar la mezcla hasta T. A., la solución se agitó durante un tiempo adicional de 16 h. Entonces la reacción se apagó mediante la adición de 3,0 L de NH_4Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 1 L de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y entonces se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:3 a 1:1). Esto produjo 210 g (93 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón. MS–ESI: 144,0 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 1,51 (s, 6H).

Etapa 2: 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfinato de litio

En un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 10 L purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de 2–(tiazol–2–ilo)propan–2–ol (50 g, 349 mmol) en THF (1,5 L). Esto fue seguido de la adición de n–BuLi (2,5 M en hexano, 350 mL) por goteo con agitación a –78°C. La mezcla se agitó a –78°C durante 1 h. Luego se hizo burbujear SO_2 en la mezcla durante 15 min por debajo de –30°C. La mezcla se agitó durante 1 h más a T. A. y luego se concentró al

vacío. Esto produjo 87 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (bruto). El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Metilo 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfinato

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 2 L, 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfinato de litio (87 g, bruto) se disolvió en metanol anhidro (500 mL). Luego se agregó $SOCl_2$ (43 g, 360 mmol) a la mezcla por goteo con agitación a 0˚C. La mezcla se agitó durante la noche a T. A. y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 500 mL de EtOAc. La solución resultante se lavó con 2 x 200 mL de agua y 2 x 200 mL de salmuera. La solución se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y entonces se concentró al vacío. Esto produjo 72 g de compuesto del título bruto en forma de aceite de color amarillo. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. MS–ESI: 222 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,15 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,53 (d, J = 2,0 Hz, 6H).

Etapa 4: 2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfinamida

En un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 10 L purgado y mantenido bajo nitrógeno, se colocó una solución de metilo 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfinato (72 g, 326 mmol) en THF (500 mL). Luego, a la mezcla anterior se agregó NH_3 (0,5 M en THF, 2,0 L). Después de enfriar hasta –78°C, se agregó LiHMDS (1 M en THF, 2,0 L) a la mezcla por goteo con agitación. Entonces la mezcla se agitó a –78°C durante 2 h. La reacción se apagó mediante la adición de 500 mL de NH_4Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y entonces se concentraron al vacío. Esto produjo 32 g de compuesto del título bruto como aceite de color marrón. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. MS–ESI: 207 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,77 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 1,51 (d, J = 1,4 Hz, 6H).

Etapa 5: *Ter*–butilo 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilosulfinilocarbamato

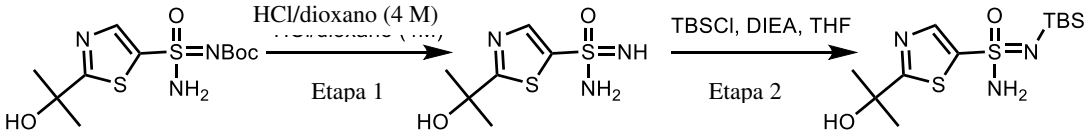
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 L purgado y mantenido bajo nitrógeno, se colocó una solución de 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfinamida (32 g, bruto) en THF (300 mL). Esto fue seguido de la adición de LDA (2 M en THF, 116 mL) por goteo con agitación a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, entonces $(Boc)_2O$ (33,8 g, 155 mmol) se agregó en porciones a 0°C. La mezcla se entibió hasta T. A. y se agitó durante un tiempo adicional de 2 h. La reacción se apagó con 200 mL de hielo–agua (200 mL), y el valor de pH de la solución

se ajustó a 6 con HCO_2H. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y entonces se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:2 a 1:1). Esto produjo 19 g (18 % , 4 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 307 (M+1).

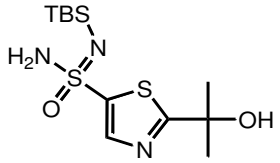
Etapa 6: N–(*ter*–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 L purgado y mantenido bajo nitrógeno, *ter*–butilo 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilosulfinilocarbamato (19 g, 62 mmol) se disolvió en ACN fresco destilado (200 mL). Luego, a la solución anterior se agregó NCS (9,8 g, 74 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 1 h a T. A., y luego NH_3 se hizo burbujear en la mezcla durante 15 min. La mezcla se agitó a T. A. durante 2 h y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a gel de sílice y se eluyó con un gradiente de EtOAc/PE (1:2 a 1:1). Esto produjo 13 g (65 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 322 (M+1). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 1,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 6H), 1,27 (s, 9H).

Esquema 10:



Intermediario 1



<u>*N'*–(*ter*–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida</u>

Etapa 1: 2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

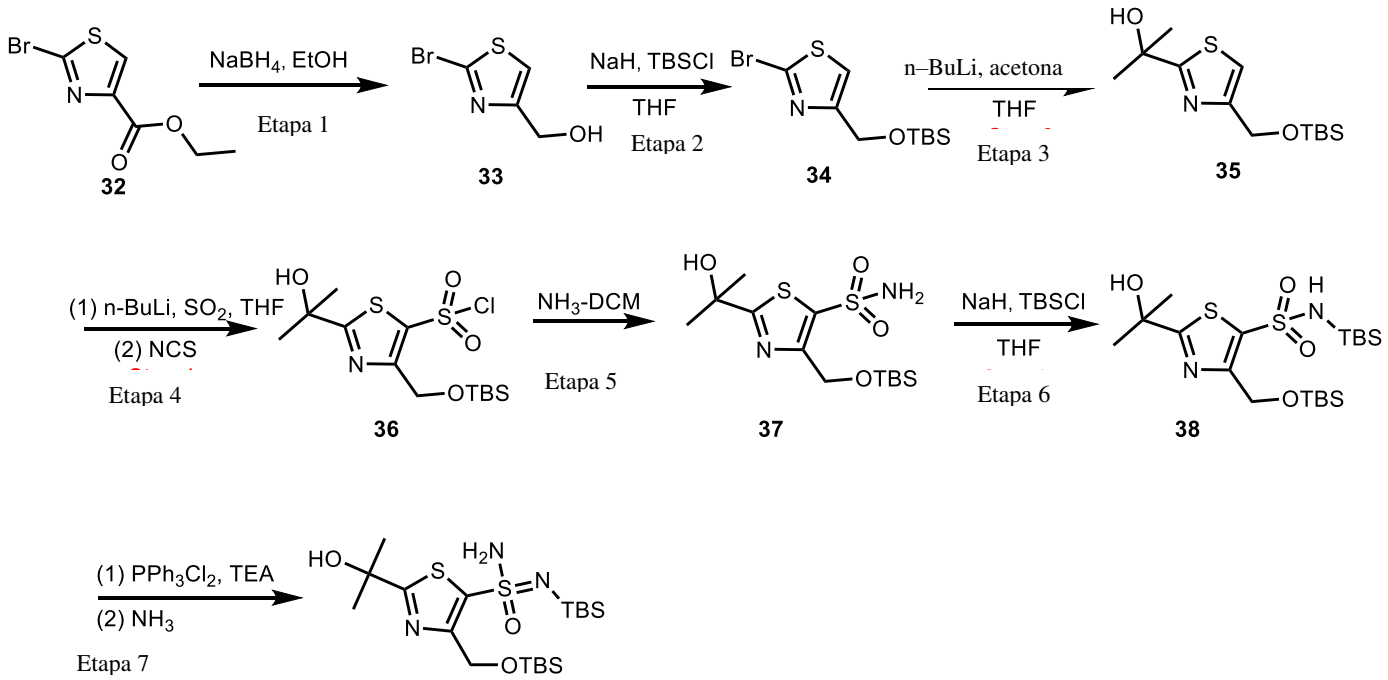
En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de ter–butilo 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol –5–sulfonimidoilocarbamato (3,21 g, 10 mmol) en HCl/dioxano (4 M, 50 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La solución se concentró a fin de obtener el compuesto del título (3,2 g, bruto, aceite amarillo). MS–ESI: 222 (M+1).

Etapa 2: *N'*–(*ter*–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–

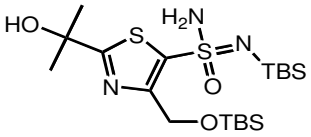
sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (3,2 g bruto, 10 mmol) en THF (100 mL), y entonces DIEA (3,87 g, 30 mmol) se agregó en la solución de reacción a T. A. Se agregó TBSCl (3,0 g, 20 mmol) a la solución en porciones. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. La solución se concentró, y el producto bruto se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/ PE (1:1) a fin de obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento 70 % , sólido amarillo). MS–ESI: 336 (M+1).

Esquema 11:



Intermediario 3



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: (2–Bromotiazol–4–ilo)metanol

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de etilo 2–bromo–1,3–tiazol–4–carboxilato (3,0 g, 12,7 mmol) en EtOH (30 mL). A la solución agitada se agregó $NaBH_4$ (1,0 g, 25,41 mmol) en porciones con un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 100 mL de agua en un baño de hielo/agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. Esto produjo 2,0 g (81 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 196,2/194,2 (M+1).

Etapa 2: 2–Bromo–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)tiazol

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de (2–bromo–1,3–tiazol–4–ilo)metanol (2,0 g, 10,3 mmol) en THF (20 mL). A la solución se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 1,2 g, 30,9 mmol) en porciones con un baño de hielo/agua. Después de la agitación durante 15 minutos a T. A., una solución de TBSCl (4,7 g, 30,9 mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 50 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con EtOAc/PE (1:30). Esto produjo 2,5 g (79 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 310,2/308,2 (M+1).

Etapa 3: 2–(4–((Ter–butildimetilosililoxi)metilo)tiazol–2–ilo)propan–2–ol

En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2–bromo–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)tiazol (2,5 g, 8,11 mmol) en THF (30 mL). A esta solución se agregó n–BuLi (2,5 M en hexano, 4,86 mL, 12,2 mmol) por goteo a –78˚C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a –78˚C. A la mezcla anterior se agregó acetona (0,9 g, 16,2 mmol) por goteo a –78˚C, entonces se agitó durante 1 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con EtOAc/PE (1:10). Esto produjo 2,0 g (86 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 288,2 (M+1).

Etapa 4: cloruro de 4–((Ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonilo

En un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2–(4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)tiazol–2–ilo)propan–2–ol (2,0 g, 6,96 mmol) en THF (20 mL). A esta solución se agregó n–BuLi (2,5 M en hexano, 8,4 mL, 20,9 mmol) por goteo a –78˚C, y la solución resultante se agitó durante 30 min a –78˚C. Luego, se introdujo SO_2 en esta solución durante 10 minutos por debajo de –30˚C y se agitó durante 30 min a T. A. La solución resultante se concentró al vacío. El sólido bruto se disolvió en DCM (30 mL), seguido de la adición de NCS (1,4 g, 10,4 mmol) en porciones en un baño de hielo/agua. La solución se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 2,5 g compuesto del título bruto en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 5: 4–((Ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó una solución de cloruro de 4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonilo (2,5 g, 6,48 mmol) en DCM (30 mL). A la mezcla anterior se agregó una solución saturada de amoníaco en DCM (10 mL) en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). Esto produjo 1,2 g (51 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 367,2 (M+1).

Etapa 6: N–(ter–butildimetilosililo)–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

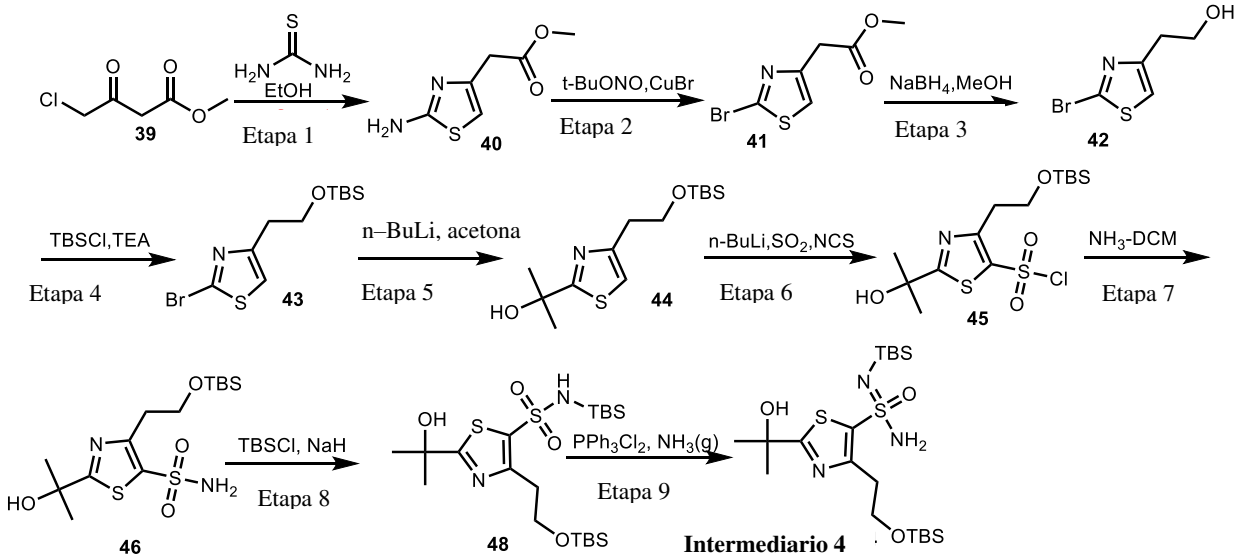
A una solución de 4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida (1,2 g, 3,27 mmol) en THF (20 mL), NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 0,4 g, 9,8 mmol) se agregó en porciones con un baño de hielo/agua. Después de la agitación durante 15 minutos a T. A., una solución de TBSCl (1,5 g, 9,82 mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción se apagó mediante la adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 1,3 g (83 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 481,2 (M+1).

Etapa 7: N'–(ter–butildimetilosililo)–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

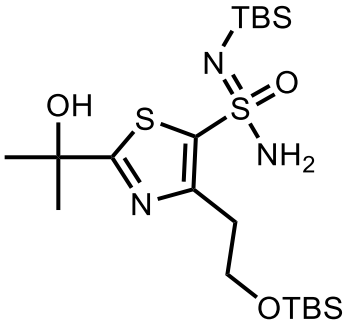
En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de

nitrógeno se colocó una solución de PPh_3Cl_2 (1,4 g, 4,06 mmol) en $CHCl_3$ (10 mL). TEA (0,80 g, 8,11 mmol) luego se agregó por goteo en un baño de hielo/agua. La solución se agitó a T. A. durante 20 minutos. A esta solución se agregó N–(ter–butildimetilosililo)–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida (1,3 g, 2,70 mmol) en $CHCl_3$ (10 mL) por goteo en baño de hielo/agua. La solución se agitó durante 0,5 h a T. A. La solución saturada de amoníaco en DCM (20 mL) se vertió en esta solución a 0˚C. La solución se agitó durante 1 h a T. A. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). Esto produjo 600 mg (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 480,2 (M+1).

Esquema 12:



Intermediario 4



N–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–((ter–butildimetilosililo)oxi)etilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 2–(2–aminotiazol–4–ilo)acetato

En un matraz de fondo redondo de 1 L, se colocó una solución de metil 4–cloro–3–oxobutanoato (15,0 g, 100 mmol) en EtOH (350 mL). Luego, se agregó tiourea (7,6 g, 100 mmol) a la solución. La solución resultante se agitó durante la noche bajo reflujo. La mezcla resultante se enfrió hasta T. A. y se filtró para recoger el sólido. El sólido así obtenido se lavó con Et_2O (2 x 200 mL) y se secó en un horno a 50˚C durante la noche a fin de obtener el compuesto del título (15,4 g, 89,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 173 (M+1).

Etapa 2: Metilo 2–(2–bromotiazol–4–ilo)acetato

En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó una solución de metilo 2–(2–aminotiazol–4–ilo)acetato (15,4 g, 89,5 mmol) en MeCN (250 mL). Se agregó CuBr a la solución, seguido de t–BuONO, que se agregó por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a T. A. y luego se agitó durante 2 h a 70 ˚C. La mezcla resultante se concentró y se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:10) a fin de obtener el compuesto del título (12,3 g, 58,2 %) como sólido blanco. MS–ESI: 236/238 (M+1).

Etapa 3: 2–(2–Bromotiazol–4–ilo)etanol

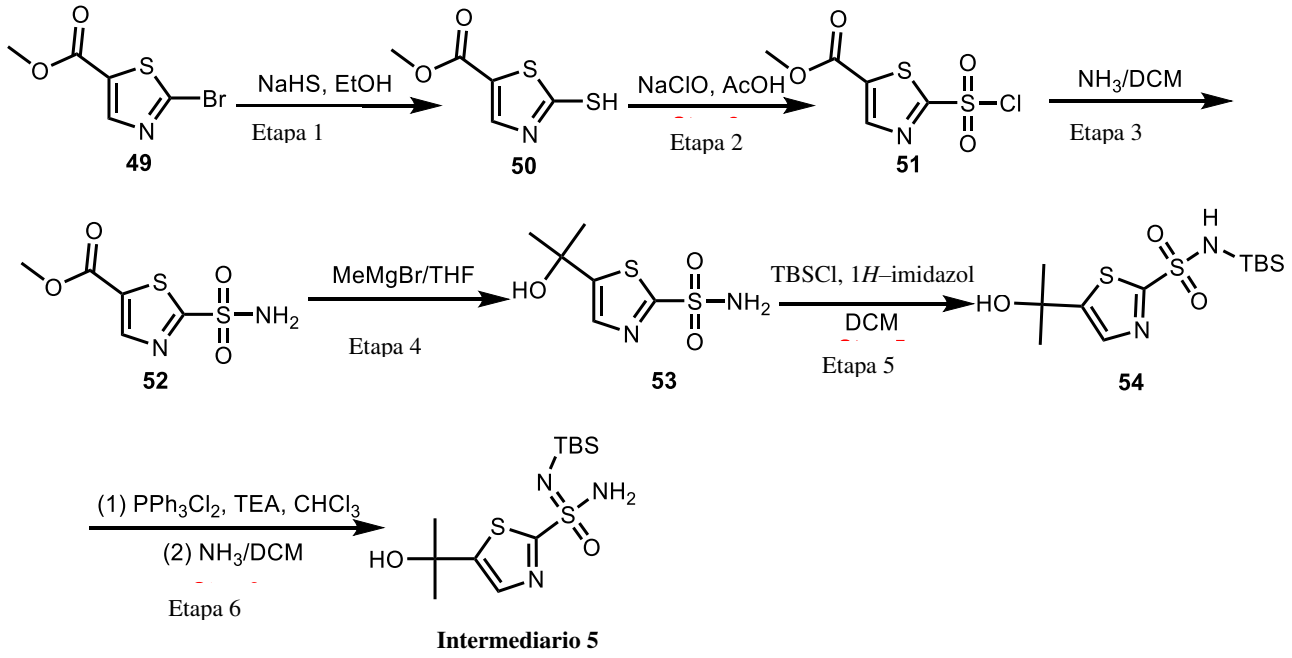
En un matraz de fondo redondo de 1 L, se colocó una solución de metilo 2–(2–bromotiazol–4–ilo)acetato (12,3 g, 51,9 mmol) en EtOH (200 mL). $NaBH_4$ (3,9 g, 104 mmol) se agregó a la solución en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 1 L de hielo–agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 mL de EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. Esto produjo 8,9 g (82,1 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 208/210 (M+1).

Etapa 4: 2–Bromo–4–(2–((ter–butildimetilosililo)oxi)etilo)tiazol

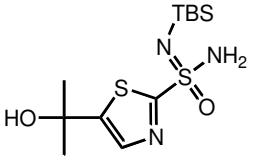
En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó una solución de 2–(2–bromotiazol–4–ilo)etanol (8,9 g, 42,6 mmol) en THF (400 mL). NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 2,56 g, 63,9 mmol) se agregó a la mezcla en porciones a 0 ˚C. La mezcla se agitó a 0 ˚C durante 1 h más, y TBSCl (10,2 g, 68,2 mmol) se agregó a la mezcla en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 300 mL de hielo–agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc; la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:30). Esto produjo 7,6 g (55 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 322/324 (M+1). Las

Etapas 5–9 usaron los mismos procedimientos para la conversión de compuesto **34** a Intermediario **3** que se muestran en el **Esquema 11** a fin de lograr Intermediario **4** a partir de compuesto **43**. MS–ESI: 494 (M+1).

Esquema 13A:



Intermediario 5



N'–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 2–mercaptotiazol–5–carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 2 L se colocó metil 2–bromotiazol–5–carboxilato (100 g, 450 mmol) y EtOH (1,0 L). A la solución agitada se agregó sulfuro de hidrógeno sódico (50 g, 890 mmol) en porciones con agitación. La solución resultante se agitó durante 2 h a 80˚C y luego se enfrió hasta 0˚C con un baño de hielo/agua. El pH de la solución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (1 M). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto produjo 63,2 g (80 %)

del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 176,0 (M+1).

Etapa 2: Metilo 2–(clorosulfonilo)tiazol–5–carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 1 L se colocó metilo 2–mercaptotiazol–5–carboxilato (30 g, 170 mmol) y ácido acético (300 mL). Esto fue seguido de la adición de hipoclorito de sodio (300 mL, 8,0 % –10 % en peso) en porciones a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y luego se diluyó con 500 mL de agua. La solución se extrajo con 3 x 300 mL de DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 300 mL de salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto bruto como una solución amarilla en DCM se usó en la siguiente etapa.

Etapa 3: Metilo 2–sulfamoilotiazol–5–carboxilato

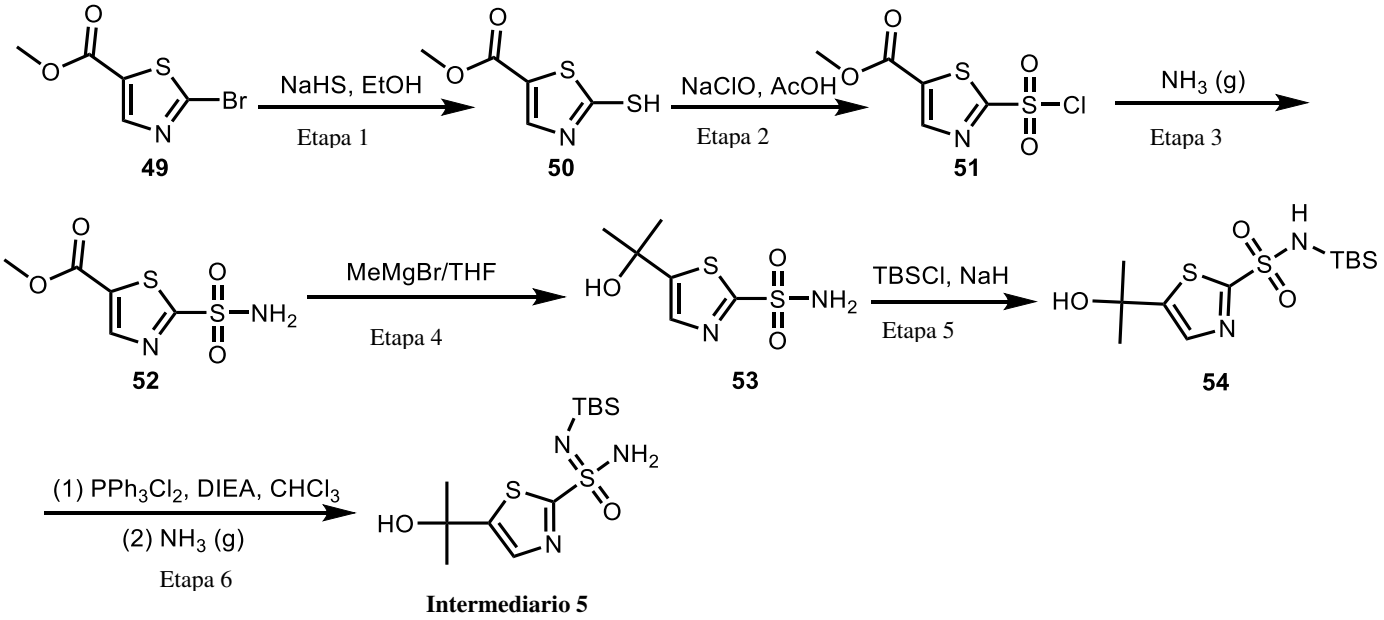
En un matraz de fondo redondo de 2 L se colocó metilo 2–(clorosulfonilo)tiazol–5–carboxilato como una solución bruta en DCM (900 mL). A la solución se introdujo NH_3 (g) por debajo de 0˚C durante 20 minutos. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. y luego se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5 a 1:3). Esto produjo 23 g (75 % , 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 223,0 (M+1).

Etapa 4: 5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonamida

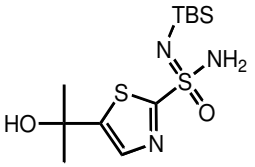
En un matraz de fondo redondo de 500 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de metilo 2–sulfamoilotiazol–5–carboxilato (15 g, 67,5 mmol) en THF (150 mL). Esto fue seguido de la adición de MeMgBr/THF (3 M, 90 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 14 h a T. A. y luego se apagó mediante la adición de 100 mL de NH_4Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 150 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na2SO4 anhidro, entonces se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5 a 1:3). Esto produjo 11,5 g (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 223,0 (M+1).

Las **Etapas 5–6** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **19** a Intermediario **1** que se muestran en el Esquema 8A a fin de lograr Intermediario **5** a partir de compuesto **53**. MS–ESI: 336,1 (M+1).

Esquema 13B:



Intermediario 5



N'–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 2–mercaptotiazol–5–carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 2 L se colocaron metilo 2–bromotiazol–5–carboxilato (100 g, 450 mmol) y EtOH (1,0 L). A la solución agitada se agregó sulfuro de hidrógeno sódico (50 g, 890 mmol) en porciones con agitación. La solución resultante se agitó durante 2 h a 80˚C y luego se enfrió hasta 0˚C con un baño de hielo/agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (1 M). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto produjo 63,2 g (80 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 176,0 (M+1).

Etapa 2: Metilo 2–(clorosulfonilo)tiazol–5–carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 1 L se colocaron metilo 2–mercaptotiazol–5–carboxilato (30 g, 170 mmol) y ácido acético (300 mL). Esto fue seguido de la adición de hipoclorito de sodio (300 mL, 8,0 % –10 % en peso) en porciones a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2

h a T. A. y luego se diluyó con 500 mL de agua. La solución se extrajo con 3 x 300 mL de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 300 mL de salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto bruto como una solución amarilla en DCM se usó en la siguiente etapa.

Etapa 3: Metilo 2–sulfamoilotiazol–5–carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 2 L se colocó metilo 2–(clorosulfonilo)tiazol–5–carboxilato como una solución bruta en DCM (900 mL). A la solución se introdujo NH_3 (g) por debajo de 0˚C durante 20 minutos. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A., y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5 a 1:3). Esto produjo 23 g (75 % , 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 223,0 (M+1).

Etapa 4: 5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 500 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de metil 2–sulfamoilotiazol–5–carboxilato (15 g, 67,5 mmol) en THF (150 mL). Esto fue seguido de la adición de MeMgBr/THF (3 M, 90 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 14 h a T. A. y luego se apagó mediante la adición de 100 mL de NH_4Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 150 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na2SO4 anhidro, y entonces se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5 a 1:3). Esto produjo 11,5 g (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 223,0 (M+1).

Etapa 5: N–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonamida

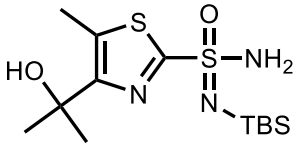
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de 5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonamida (5,0 g, 22,5 mmol) en THF (100 mL). Luego a la mezcla anterior se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 1,8 g, 45,0 mmol) en porciones en un baño de hielo/agua. Después de la agitación durante 20 minutos en un baño de hielo/agua, una solución de TBSCl (4,1 g, 27,2 mmol) en THF (10 mL) se agregó por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 4 h a T. A. La reacción se apagó con NH_4Cl sat. (100 mL). La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El sólido bruto se lavó con EtOAc/hexano (1:5) (2 x 100 mL). Esto produjo 6,81 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 337,1 (M+1), 335,1 (M–1) en modo de ión positivo y negativo, respectivamente.

Etapa 6: N'–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida

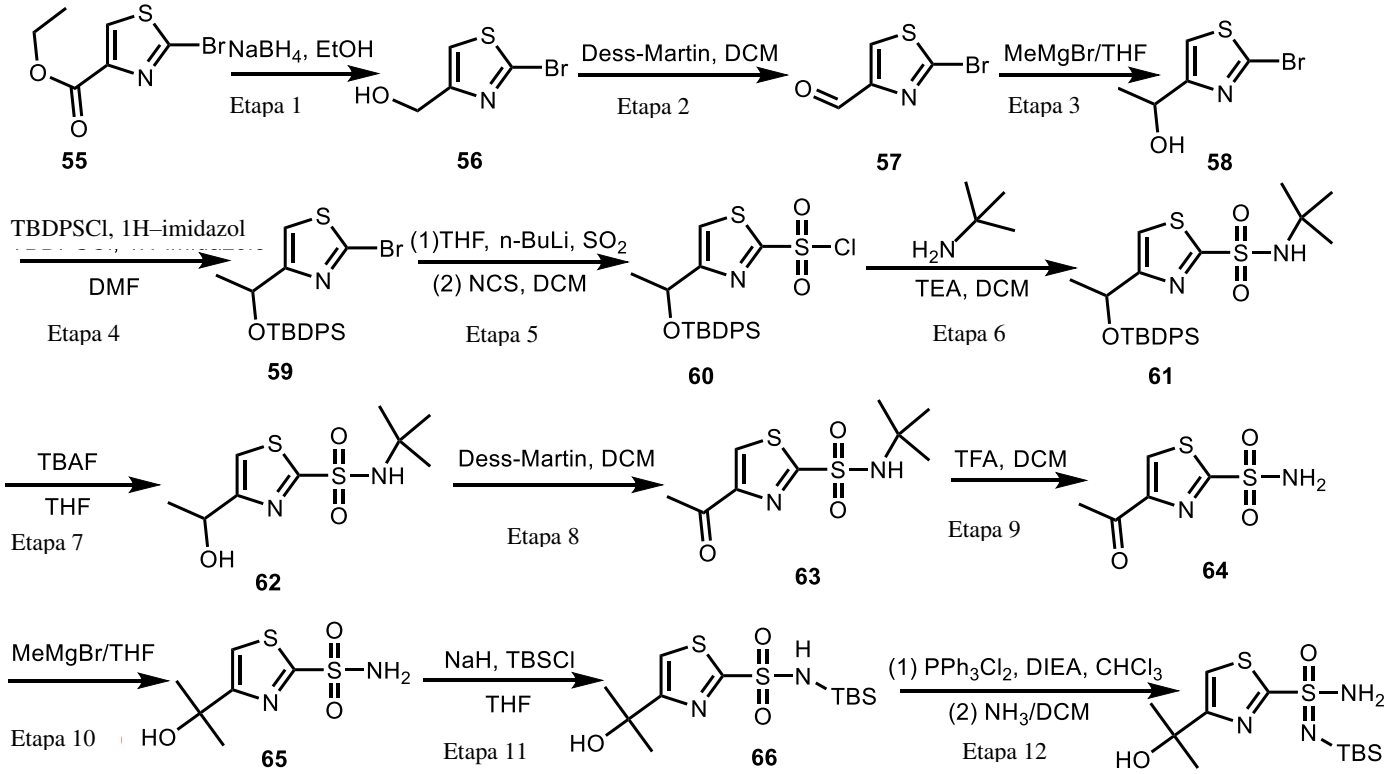
En un matraz de base redonda de 3 cuellos de 100 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de PPh_3Cl_2 (3,0 g, 9,0 mmol) en $CHCl_3$ (100 mL). Esto fue seguido de la adición de DIEA (1,54 g, 11,9 mmol) por goteo con agitación a T. A. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Esto fue seguido de la adición de una solución de N–(ter–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonamida (2,0 g, 5,9 mmol) en $CHCl_3$ (30 mL) por goteo con agitación en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 30 min en un baño de hielo/agua. A lo anterior se introdujo NH_3 (g) por debajo de 0˚C durante 15 minutos. La solución resultante se agitó durante 20 minutos a T. A. Los sólidos se filtraron, el filtrado se concentró, y el residuo se disolvió en 300 mL de EtOAc. La solución se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El sólido bruto se lavó con $CHCl_3$ (100 mL). Entonces el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:10 a 1:3). El sólido lavado original y el sólido de la purificación de gel de sílice se combinaron. Esto produjo 1,2 g (60 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 336,1 (M+1).

^{1}H–RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 7,66 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 1,51 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

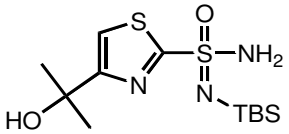
Tabla 2. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **49** a Intermediario **5** que se muestran en el Esquema 13B, a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 6		N'–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilotiazol–2–sulfonimidamida	350

Esquema 14:



Intermediario 7



N'–(*ter*–butildimetilosililo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida

Etapa 1: (2–Bromotiazol–4–ilo)metanol

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó una solución de etilo 2–bromotiazol–4–carboxilato (14 g, 59,3 mmol) en EtOH (200 mL). Esto fue seguido de la adición de $NaBH_4$ (2,3 g, 60,5 mmol) en porciones a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. y luego se apagó mediante la adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 200 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y entonces se concentraron al vacío. Esto produjo 10,0 g (87 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. MS–ESI: 195,9/193,9 (M+1).

Etapa 2: 2–Bromotiazol–4–carbaldehído

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó una solución de (2–bromotiazol–4–

ilo)metanol (10,0 g, 51,5 mmol) en DCM (100 mL). A la solución se agregó reactivo de Dess–Martin (24,0 g, 56,6 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:50 a 1:20). Esto produjo 8,0 g (81 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 193,9/191,9 (M+1).

Etapa 3: 1–(2–Bromotiazol–4–ilo)etanol

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de 2–bromotiazol–4–carbaldehído (8,0 g, 41,7 mmol) en THF (100 mL). Esto fue seguido de la adición de MeMgBr (3 M en THF, 15 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y luego se apagó mediante la adición de 100 mL de NH_4Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de DCM, y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:10 a 1:5). Esto produjo 6,0 g (69 %) del compuesto del título como aceite de color marrón. MS–ESI: 209,9/207,9 (M+1).

Etapa 4: 2–Bromo–4–(1–(*ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó una solución de 1–(2–bromotiazol–4–ilo)etanol (6,0 g, 28,8 mmol) y 1*H*–imidazol (4,0 g, 58,8 mmol) en DMF (50 mL). A la solución se agregó TBDPSCl (8,7 g, 31,6 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a T. A. y luego se diluyó con 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de DCM, y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:100 a 1:50). Esto produjo 10,0 g (78 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 448,1/446,1 (M+1).

Etapa 5: cloruro de 4–(1–(*Ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol–2–sulfonilo

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de 2–bromo–4–(1–(*ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol (10,0 g, 22,4 mmol) en THF (100 mL). Esto fue seguido de la adición de n–BuLi (2,5 M en THF, 11 mL) por goteo con agitación a –78˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a –78˚C. A lo anterior, se introdujo gas SO_2. La reacción se entibió hasta T. A. y se agitó durante 30 min y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y luego se agregó NCS (3,6 g, 26,9 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a T. A. y luego se concentró al vacío. Esto produjo 8,0 g (bruto, 77 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El producto bruto se usó en la siguiente etapa.

Etapa 6: N–*ter*–butilo–4–(1–(*ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol–2–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de cloruro de 4–(1–(*ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol–2–sulfonilo (8,0 g, 17,2 mmol) en DCM (50 mL). A la solución se agregaron TEA (3,5 g, 34,6 mmol) y 2–metilopropan–2–amina (1,9 g, 26,0 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:15 a 1:5). Esto produjo 8,0 g (71 % , 2 etapas) del compuesto del título como aceite de color marrón. MS–ESI: 503,2 (M+1).

Etapa 7: N–*ter*–butilo–4–(1–hidroxietilo)tiazol–2–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó una solución de N–*ter*–butilo–4–(1–(*ter*–butildifenilosililoxi)etilo)tiazol–2–sulfonamida (8,0 g, 15,9 mmol) en THF (100 mL). A la solución se agregó TBAF (9,6 g, 293 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y luego se diluyó con 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de DCM, y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:10 a 1:3). Esto produjo 4,0 g (95 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 265,1 (M+1).

Etapa 8: 4–Acetilo–N–*ter*–butilotiazol–2–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de N–*ter*–butilo–4–(1–hidroxietilo)tiazol–2–sulfonamida (4,0 g, 15,1 mmol) en DCM (50 mL). A la solución se agregó reactivo de Dess–Martin (7,1 g, 16,6 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y luego se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:10 a 1:3). Esto produjo 3,5 g (88 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 363,0 (M+1).

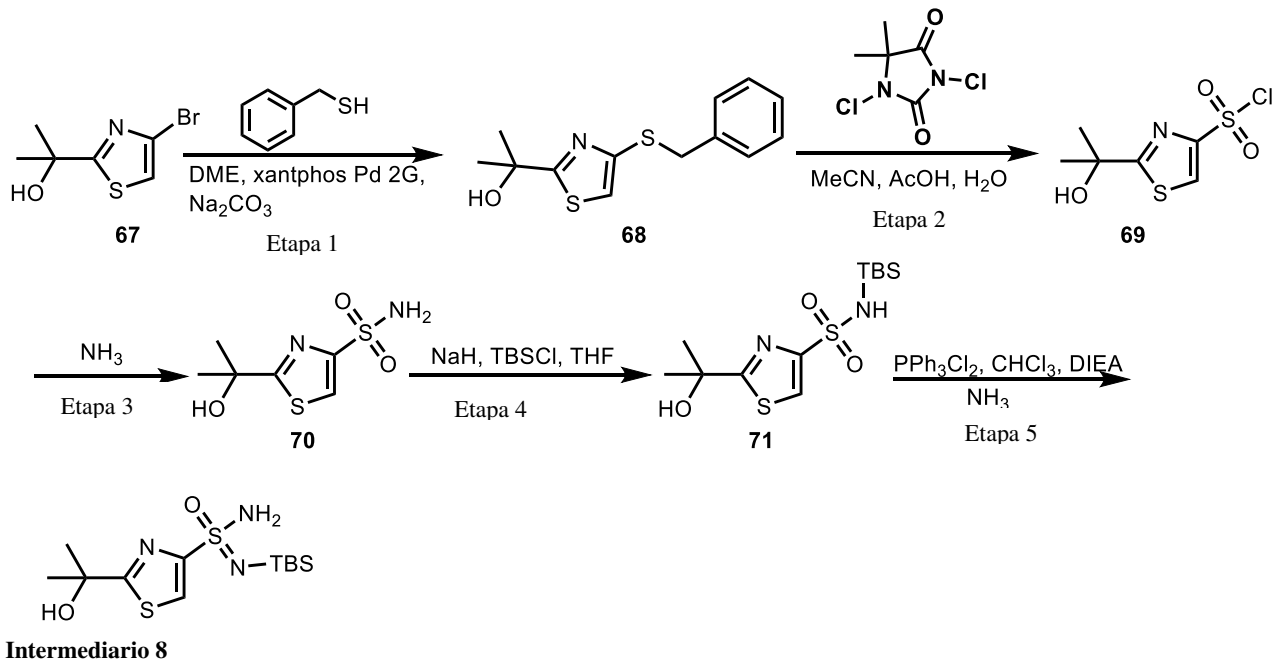
Etapa 9: 4–Acetilotiazol–2–sulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó una solución de 4–acetilo–N–*ter*–butilotiazol–2–sulfonamida (3,5 g, 13,3 mmol) en DCM (5 mL). A la solución se agregó TFA (20 mL). La solución resultante se agitó durante 14 h a 40˚C y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:10 a 1:3). Esto produjo 2,5 g (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color gris. MS–ESI: 207,0 (M+1).

Las **Etapas 10–12** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **23** a Intermediario **1** que se muestran en el Esquema 8B a fin de lograr Intermediario **7** a partir de

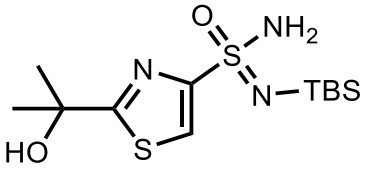
compuesto **64**. MS–ESI: 336,1 (M+1).

Esquema 15:



Intermediario 8

Intermediario 8



N'–(*ter*–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–4–sulfonimidamida

Etapa 1: 2–(4–(Benciltio)tiazol–2–ilo)propan–2–ol

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2–(4–bromo–1,3–tiazol–2–ilo)propan–2–ol (2,0 g, 9,0 mmol) en DME (50 mL). Esto fue seguido de la adición de fenilmetanotiol (11,2 g, 90,0 mmol). A esto se agregaron Na_2CO_3 (1,91 g, 18,0 mmol) y Xphos Pd G_2 (2,4 g, 2,7 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 ˚C. La mezcla resultante se diluyó con 150 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 2 x 300 mL de EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 800 mg (33 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 226,1 (M+1).

Etapa 2: cloruro de 2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiazol–4–sulfonilo

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2–(4–(benciltio)tiazol–

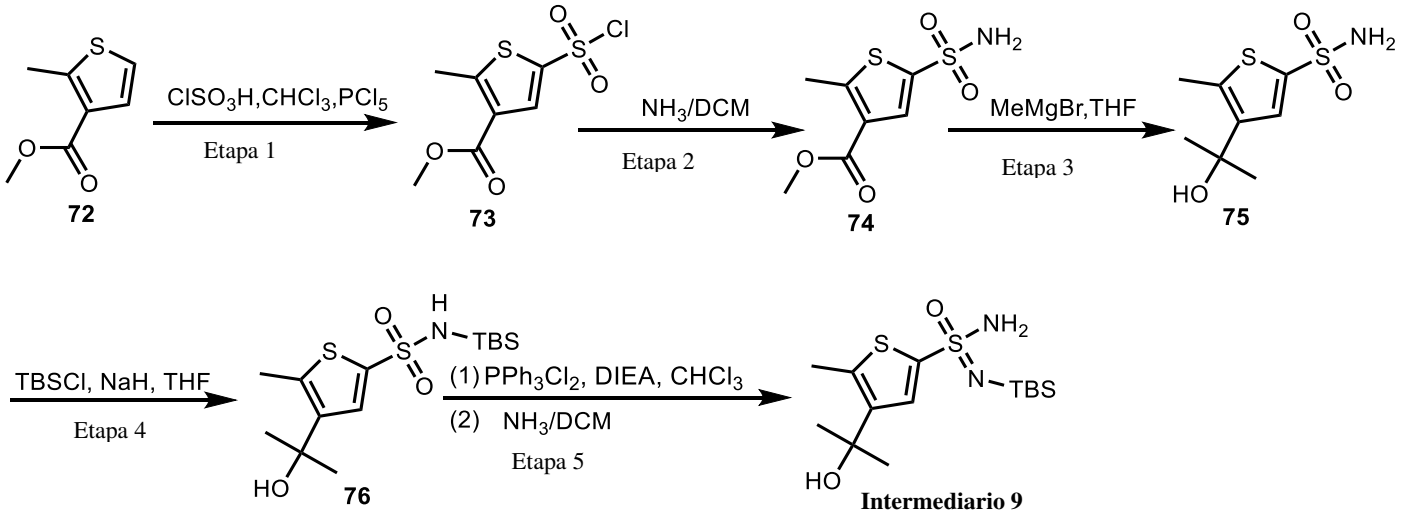
2–ilo)propan–2–ol (750 mg, 2,83 mmol) en MeCN (20 mL). A la solución se agregaron AcOH (0,75 mL) y H_2O (0,50 mL). Esto fue seguido de la adición de 1,3–dicloro–5,5–dimetiloimidazolidina–2,4–diona (1,67 g, 8,48 mmol) a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. La mezcla resultante se diluyó con 20 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3 x 75 mL de DCM y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto produjo 550 mg (80,5 %) del compuesto del título como un sólido bruto. MS–ESI: 242 (M+1).

Etapa 3: 2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiazol–4–sulfonamida

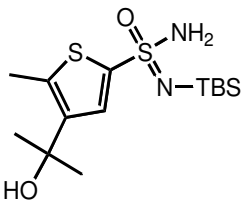
En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de cloruro de 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–4–sulfonilo (550 mg, 2,28 mmol) en DCM (30 mL). A lo anterior, se introdujo NH_3 (g) durante 10 min a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 20 min a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 450 mg (89 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 223 (M+1).

Las **Etapas 4–5** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **24** a Intermediario **1** que se muestran en el Esquema 8B para convertir Intermediario **8** a partir de compuesto **70**. MS–ESI: 336 (M+1).

Esquema 16:



Intermediario 9



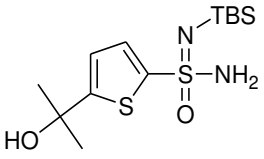
N'–(*ter*–butildimetilosililo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilotiofeno–2–sulfonimidamida

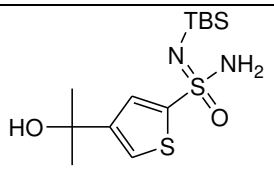
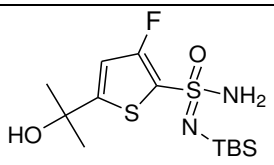
Etapa 1: Metilo 5–(clorosulfonilo)–2–metilotiofeno–3–carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó metilo 2–metilotiofeno–3–carboxilato (5,0 g, 32 mmol), $CHCl_3$ (70 mL). Esto fue seguido de la adición de $ClSO_2OH$ (5,6 g, 48 mmol) por goteo con agitación. A esto se agregó PCl_5 (13 g, 64 mmol) con agitación. La solución resultante se agitó durante 2 h a 60˚C en un baño de aceite. La reacción luego se apagó mediante la adición de 150 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 80 mL de DCM y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto produjo 5,2 g (64 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

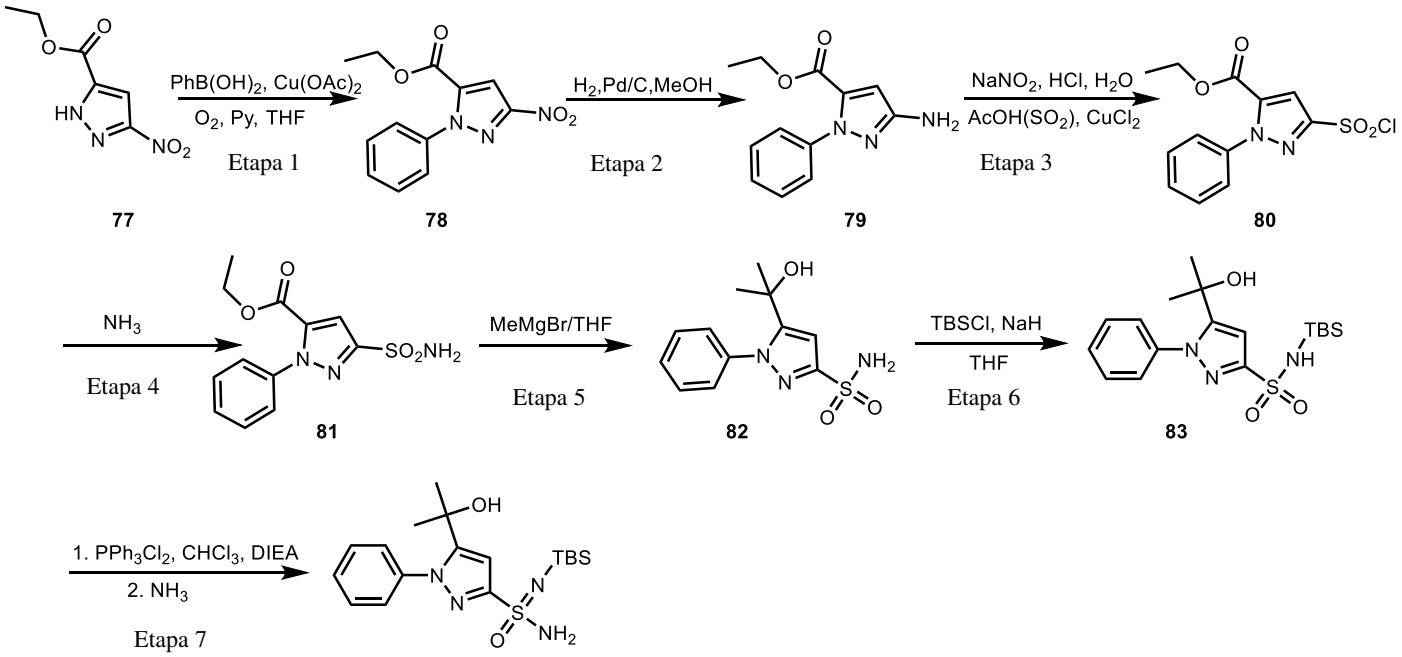
Las **Etapas 2–5** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **51 a** intermediario **5** que se muestran en el Esquema 13B a Intermediario **9** a partir de compuesto **73**. MS–ESI: 349 (M+1).

Tabla 3. El Intermediario en la siguiente Tabla se preparó usando un procedimiento similar al que se muestra en el Esquema 16 anterior para la conversión de compuesto 72 a Intermediario 9, iniciando a partir de los materiales apropiados.

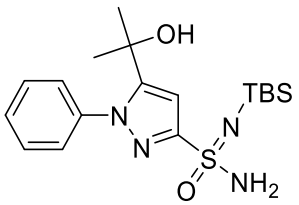
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 10		N'–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	335,1

Intermediario 11		N'–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	335,1
Intermediario 12		N'–(ter–butildimetilosililo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	353,1

Esquema 17:



Intermediario 13



<u>*N'*–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida</u>

Etapa 1: Etilo 3–nitro–1–fenilo–1H–pirazol–5–carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de oxígeno, se colocó etilo 3–nitro–1H–pirazol–5–carboxilato (5 g, 27 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL). A la solución agitada se agregaron ácido fenilborónico (6,6 g, 54 mmol), $Cu(OAc)_2$ (7,38 g, 41 mmol) y piridina (8,54 g, 108 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 3,1 g (44 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 262 (M+1).

Etapa 2: Etilo 3–amino–1–fenilo–1H–pirazol–5–carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocaron etilo 3–nitro–1–fenilo–1H–pirazol–5–carboxilato (3,92 g, 15 mmol) y metanol (50 mL). A la solución agitada se agregó Pd/C (húmedo, 10 % en peso, 400 mg). El matraz se evacuó y se llenó tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 2,8 g (81 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 232 (M+1).

Etapa 3: Etilo 3–(clorosulfonilo)–1–fenilo–1H–pirazol–5–carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó etilo 3–amino–1–fenilo–1H–pirazol–5–carboxilato (1,8 g, 7,78 mmol) en HCl (6 M, 15 mL). Esto fue seguido de la adición de una solución de $NaNO_2$ (646 mg, 9,36 mmol) en agua (2 mL) por goteo con agitación a –10˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a –10˚C. La mezcla anterior se agregó a una solución saturada de SO_2 en AcOH (20 mL) por goteo con agitación a 0˚C. Luego, a la mezcla anterior se agregó $CuCl_2$ (1,05 g, 7,81 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 30 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío. Esto produjo 2,2 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 4: Etilo 1–fenilo–3–sulfamoilo–1H–pirazol–5–carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de etilo 3–(clorosulfonilo)–1–fenilo–1H– pirazol–5–carboxilato (2,2 g, 6,99 mmol) en DCM (10 mL). Luego, a la mezcla anterior se introdujo gas NH_3 con burbujeo a 0˚C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 1,07 g (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 296 (M+1).

Etapa 5: 5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonamida

En un matraz de base redonda de 3 cuellos de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de etilo 1–fenilo–3–sulfamoil–1H–pirazol–5–carboxilato (1,65 g, 5,59 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). Esto fue seguido de la adición de MeMgBr (3 M en THF, 18,6 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 30 mL de NH_4Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 30 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (2:1). Esto produjo 1,35 g (86 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 282 (M+1).

Etapa 6: *N*–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonamida

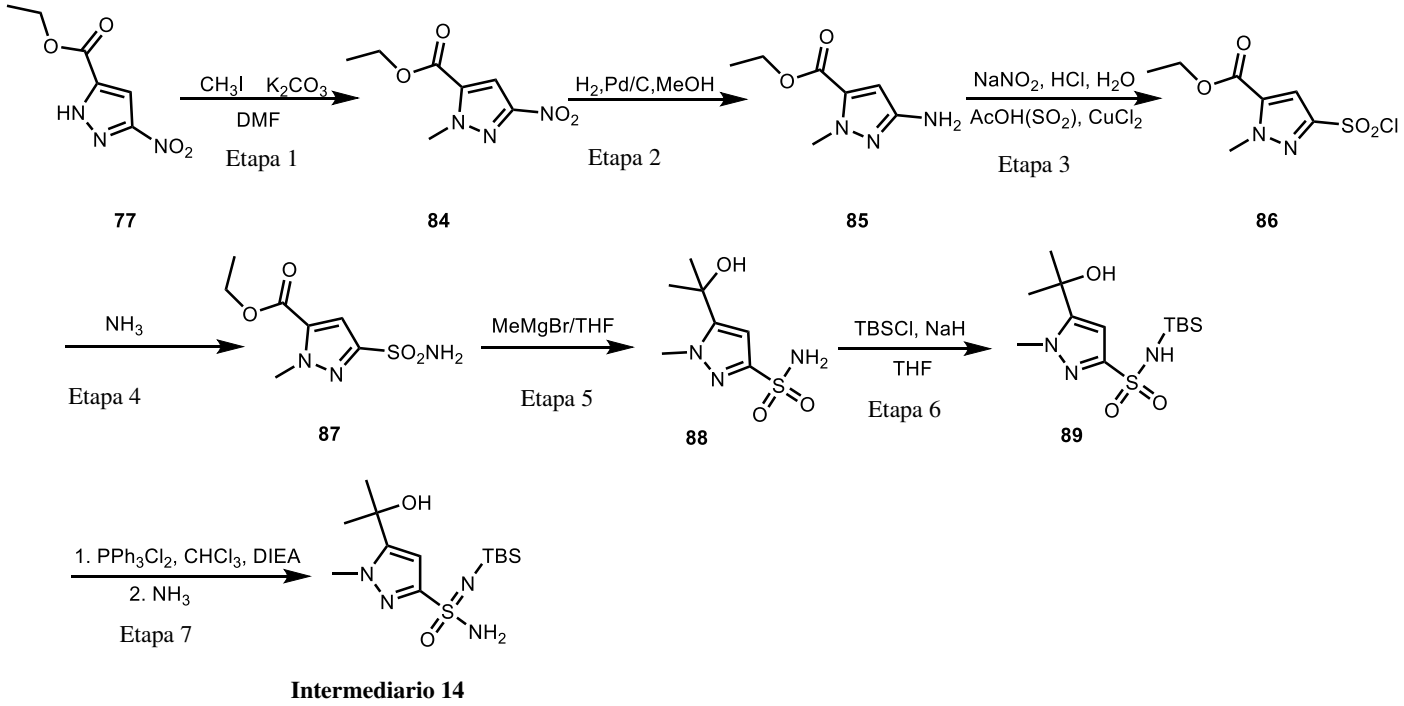
En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3– sulfonamida (500 mg, 1,78 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). Esto fue seguido de la adición de hidruro de sodio (60 % en peso dispersión en aceite, 143 mg, 3,58 mmol) en porciones a 0˚C. Luego a la mezcla anterior se agregó TBSCl (538 mg, 3,57 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 10 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 660 mg (94 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 396 (M+1).

Etapa 7: *N'*–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

En un matraz de base redonda de 3 cuellos de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó la solución de PPh_3Cl_2 (1,67 g, 5,01 mmol) en cloroformo (30 mL). Esto fue seguido de la adición de DIEA (1,29 g, 9,98 mmol) por goteo con agitación a T. A. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A., y el sistema de reacción se enfrió hasta 0˚C. A esto se agregó una solución de *N*–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonamida (660 mg, 1,67 mmol) en cloroformo (3 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0˚C. A la mezcla se introdujo gas NH_3 con burbujeo durante 15 min a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A., después de lo cual se diluyó con 30 mL de agua. La solución resultante se extrajo

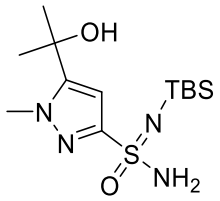
con 3 x 30 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 530 mg (81 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 395 (M+1).

Esquema 18:



Intermediario 14

Intermediario 14



N'–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–metilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

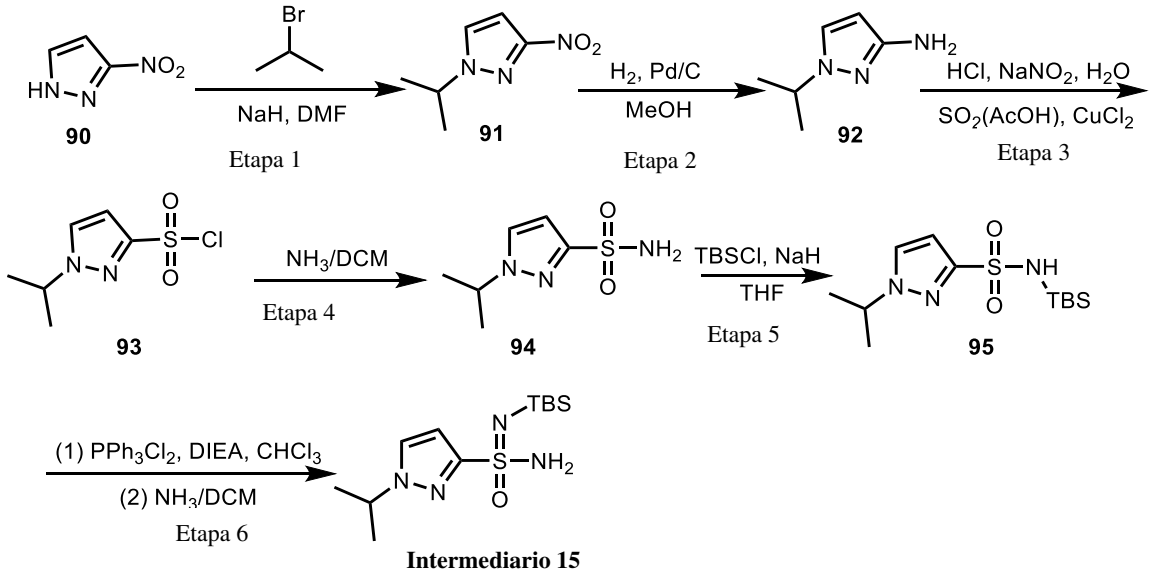
Etapa 1: Etilo 1–metilo–3–nitro–1H–pirazol–5–carboxilato

En un matraz de base redonda de 3 cuellos de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó la solución de etilo 3–nitro–1H–pirazol–5–carboxilato (1,0 g, 5,41 mmol) en DMF (20 mL). Esto fue seguido de la adición de K_2CO_3 (1,49 g, 10,8 mmol) en porciones a 0˚C. Luego a la mezcla anterior se agregó CH_3I (922 mg, 6,49 mmol) por goteo a 0˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 10

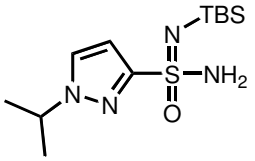
mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 807 mg (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 200 (M+1).

Las **Etapas 2–7** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **78** a Intermediario **13** que se muestran en el Esquema 17 a fin de lograr intermediario **14** a partir de compuesto **84**. MS–ESI: 333 (M+1).

Esquema 19:



Intermediario 15



N'–(*ter*–butildimetilosililo)–1–isopropilo–1*H*–pirazol–3–sulfonimidamida

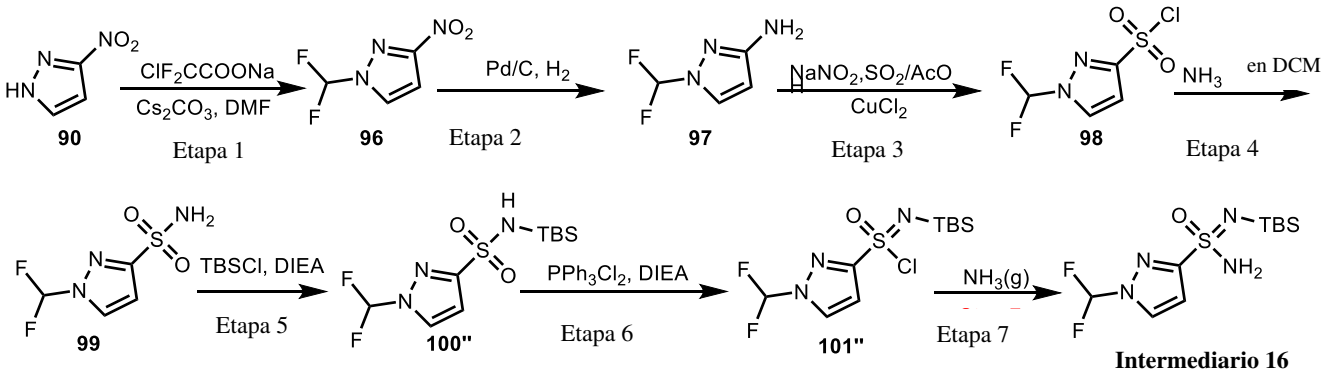
Etapa 1: 1–Isopropilo–3–nitro–1*H*–pirazol

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó una solución de 3–nitro–1*H*–pirazol (10 g, 88,4 mmol) en DMF (100 mL). Esto fue seguido de la adición de NaH (60 % en peso, 3,9 g, 97,5 mmol) en porciones a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 0˚C. Esto fue seguido de la adición de 2–bromopropano (14,1 g, 115 mmol) por goteo con agitación a 0˚C en 10 min. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. y luego se apagó mediante la adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na2SO4 anhidro, y entonces se

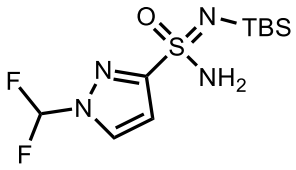
concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:5 a 1:3). Esto produjo 11,8 g (86 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 156,1 (M+1).

Las **Etapas 2–6** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **78** a Intermediario **13** que se muestran en el Esquema 17 a fin de lograr intermediario **15** a partir de compuesto **91**. MS–ESI: 333 (M+1).

Esquema 20:



Intermediario 16



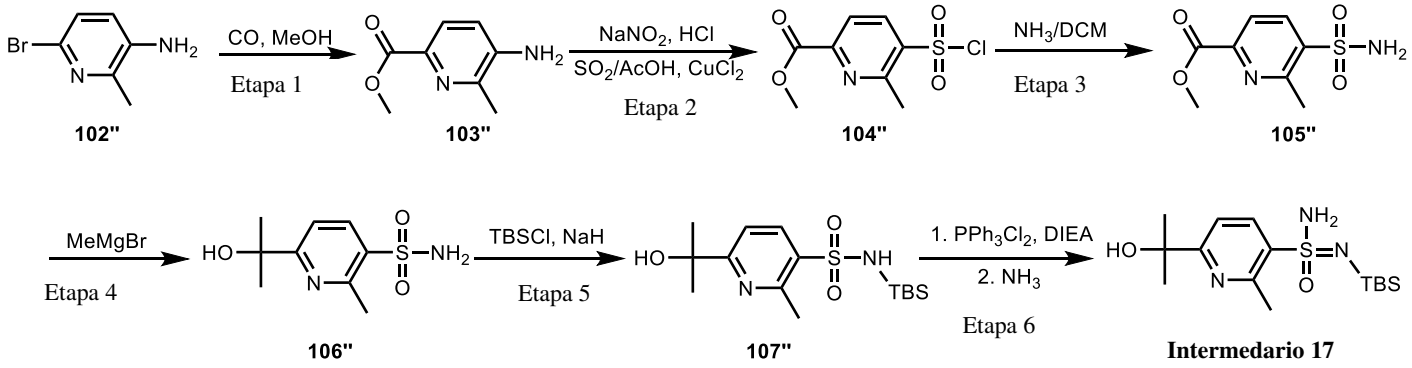
N'–(*ter*–butildimetilosililo)–1–(difluorometilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: 1–(Difluorometilo)–3–nitro–1H–pirazol

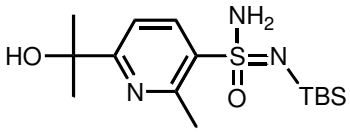
En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de 3–nitro–1H–pirazol (5 g, 44 mmol) en DMF (40 mL). A la solución agitada se agregó Cs_2CO_3 (14,4 g, 44 mmol) y $F_2ClCCOONa$ (13,4 g, 88 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a 120˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con 3 x 100 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:10). Esto produjo 4,3 g (59,6 %) de 1–(difluorometilo)–3–nitro–1H–pirazol en forma de un aceite de color amarillo.

Las **Etapas 2–7** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **78** a Intermediario **13** que se muestran en el Esquema 17 a fin de lograr intermediario **16** a partir de compuesto **96**. MS–ESI: 311 (M+1).

Esquema 21:



Intermediario 17



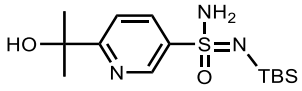
N'–(*ter*–butildimetilosililo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)–2–metilopiridina–3–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 5–amino–6–metilopicolinato

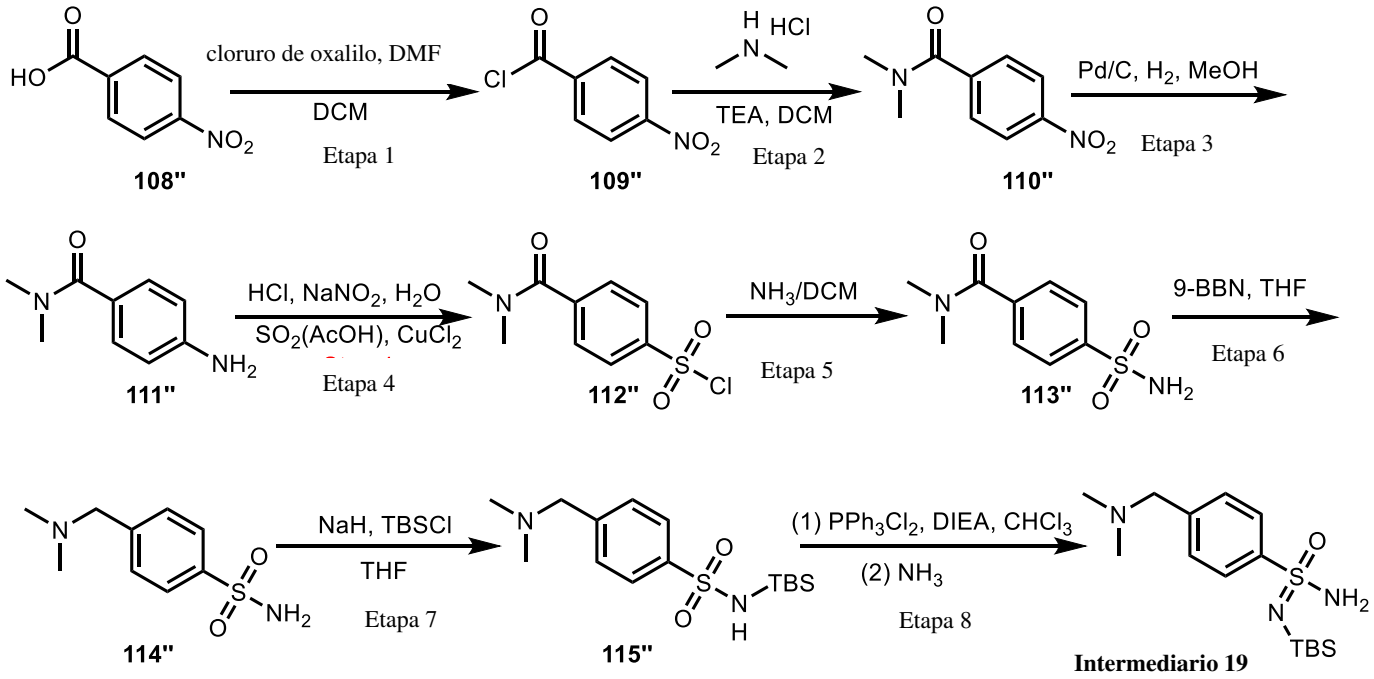
En un tubo sellado de 50 mL se colocó metilo 6–bromo–2–metilopiridin–3–amina (500 mg, 2,67 mmol) en MeOH (15 mL). A la solución agitada se agregaron $Pd(OAc)_2$ (120 mg, 0,53 mmol), dppf (444 mg, 0,80 mmol) y TEA (809 mg, 8,01 mmol) con agitación. El tubo sellado se evacuó y se inundó tres veces con CO. La solución resultante se agitó durante 5 h a 100˚C bajo 10 atm de CO. Entonces la solución se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 351 mg (79,2 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 167 (M+1).

Las **Etapas 2–6** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **79** a Intermediario **13** que se muestran en el Esquema 17 a fin de lograr Intermediario **17** a partir de compuesto **103''**. MS–ESI: 344 (M+1).

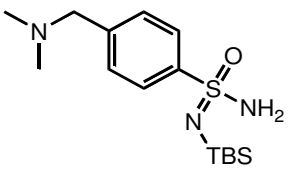
Tabla 4. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **102''** a Intermediario **17** que se muestran en el Esquema 21, a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 18		N'–(ter–butildimetilosililo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida	330

Esquema 22:



Intermediario 19



N'–(*ter*–butildimetilosililo)–4–((dimetilamino)metilo)bencenosulfonimidamida

Etapa 1: cloruro de 4–nitrobenzoílo

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó ácido 4–nitrobenzoico (20 g, 120 mmol)

en DCM (200 mL) y DMF (0,2 mL). Esto fue seguido de la adición de cloruro de oxalilo (15 mL, 135 mmol) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 4 h a T. A. y luego se concentraron al vacío. Esto produjo 22 g compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa.

Etapa 2: *N,N*–dimetilo–4–nitrobenzamida

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó dimetilamina clorhidrato (9,8 g, 120 mmol) en DCM (200 mL) y TEA (41,5 mL, 300 mmol). Esto fue seguido de la adición de cloruro de 4–nitrobenzoílo (22 g, bruto) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 6 h a T. A. y luego se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con 2 x 50 mL de agua. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto produjo 16 g (69 % , 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 195,1 (M+1).

Etapa 3: 4–Amino–*N,N*–dimetilobenzamida

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó *N,N*–dimetilo–4–nitrobenzamida (16 g, 82,4 mmol) en MeOH (100 mL), a la solución anterior se agregó Pd/C (húmedo, 10 % en peso, 1,0 g). El matraz se evacuó y se inundó tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 12 h a T. A. bajo una atmósfera de hidrógeno. Los catalizadores de Pd/C se separaron por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. Esto produjo 13 g (96 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 165,1 (M+1).

Etapa 4: cloruro de 4–(Dimetilocarbamoílo)benceno–1–sulfonilo

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 4–amino–*N,N*–dimetilobenzamida (3,0 g, 18,3 mmol) en HCl (6 M, 12 mL). Esto fue seguido de la adición de una solución de $NaNO_2$ (1,5 g, 21,7 mmol) en agua (3 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0˚C. La mezcla anterior se agregó a una solución saturada de SO_2 en AcOH (100 mL) por goteo con agitación a 0˚C. A la mezcla anterior se agregó $CuCl_2$ (4,8 g, 35,7 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A., y luego se apagó mediante la adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 100 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y entonces se concentraron al vacío. Esto produjo 5 g compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa.

Etapa 5: *N,N*–dimetilo–4–sulfamoilbenzamida

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó cloruro de 4–(dimetilocarbamoílo)benceno–1–sulfonilo (5 g, 20,2 mmol) en DCM (20 mL). A la solución

anterior se agregó una solución saturada de amoníaco en DCM (80 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y luego se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con 3 x 100 mL de EtOAc. Los sólidos se filtraron. El filtrado resultante se concentró al vacío. Esto produjo 3,1 g (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 229,1 (M+1).

Etapa 6: 4–((Dimetilamino)metilo)bencenosulfonamida

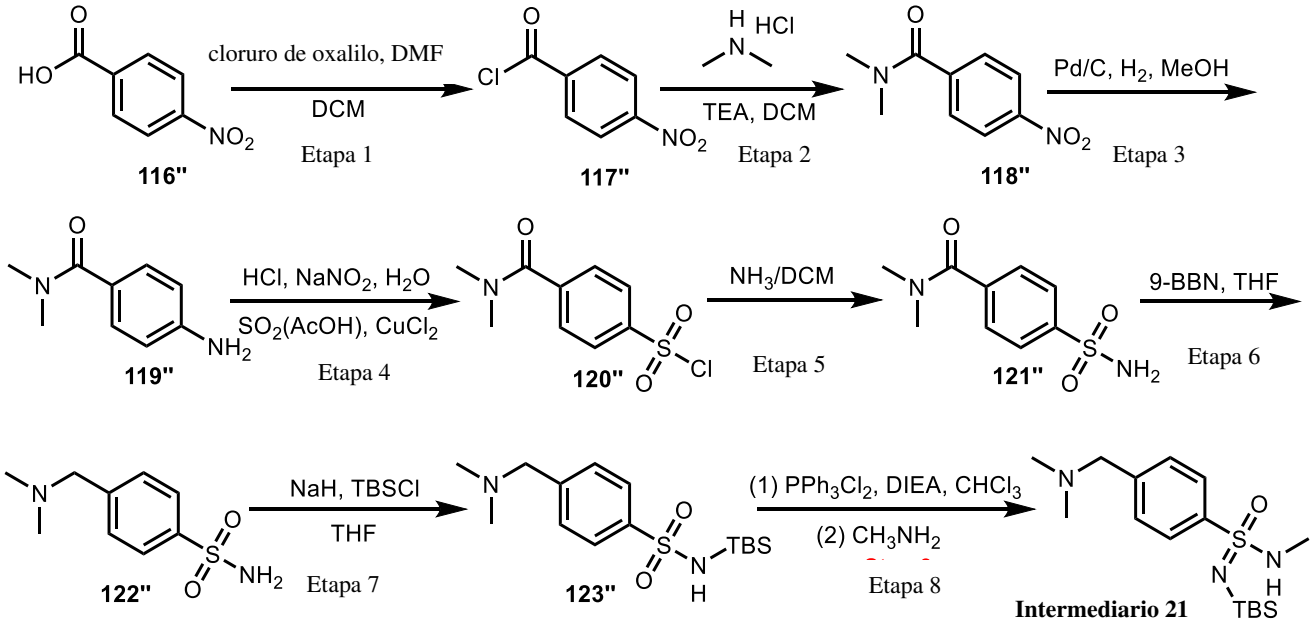
En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de *N,N*–dimetilo–4–sulfamoilobenzamida (1,8 g, 7,9 mmol) en THF (50 mL). Esto fue seguido de la adición de 9–BBN (5,8 g, 47,5 mmol) en porciones a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 12 h a 70˚C y luego se apagó mediante la adición de 20 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 200 mL de agua, y entonces la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se sometió a Pd/C en gel de sílice con DCM/MeOH (20:1 a 15:1). Esto produjo 1,0 g (59 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 215,1 (M+1).

Las **Etapas 7–8** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **82 a** intermediario **13** que se muestran en el Esquema 17 a fin de lograr Intermediario **19** a partir de compuesto **114''**. MS–ESI: 328 (M+1).

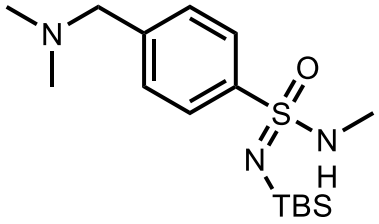
Tabla 4. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **108''** a Intermediario **19** que se muestran en el Esquema 22 a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 20		N'–(ter–butildimetilosililo)–4–((dimetilamino)metilo)–2–fluorobencenosulfonimidamida	346,2

Esquema 23:



Intermediario 21



<u>*N'*–(*ter*–butildimetilosililo)–4–((dimetilamino)metilo)–*N*–metilobencenosulfonimidamida</u>

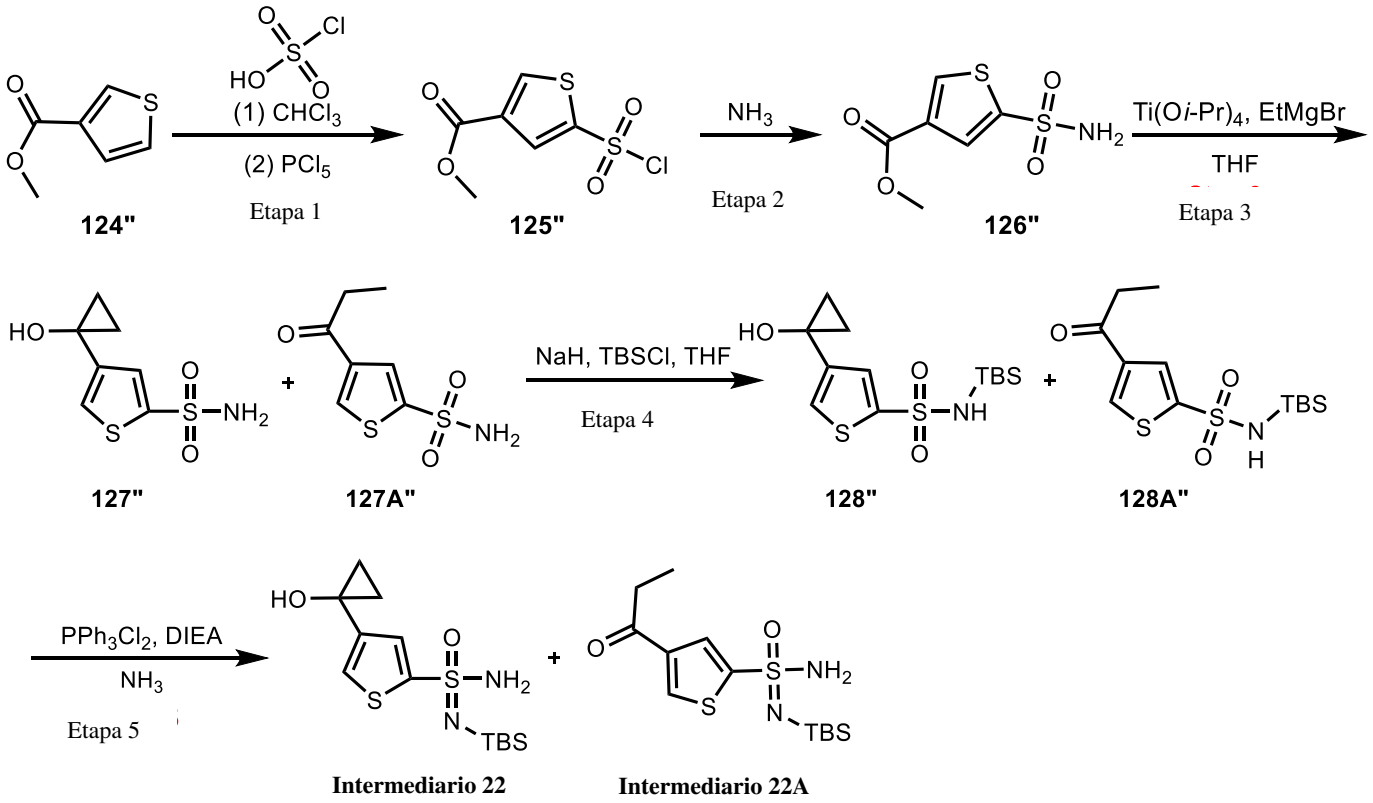
Las **Etapas 1–7** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **108''** a compuesto **115''** que se muestran en el Esquema 22 a fin de lograr compuesto **123''** a partir de compuesto **116''**. MS–ESI: 329 (M+1).

Etapa 9: *N'*–(*ter*–butildimetilosililo)–4–((dimetilamino)metilo)–*N*–metilobencenosulfonimidamida

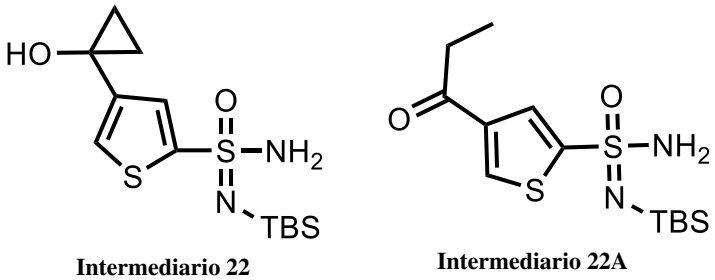
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó la solución de PPh_3Cl_2 (13 g, 39 mmol) en cloroformo (150 mL). Esto fue seguido de la adición de DIEA (10 g, 78 mmol) por goteo con agitación a T. A. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A., y el sistema de reacción se enfrió hasta 0˚C. A esto se agregó una solución de *N*–(*ter*–butildimetilosililo)–4–((dimetilamino)metilo)bencenosulfonamida (3,2 g, 9,76 mmol) en cloroformo (30 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0˚C. A la mezcla se agregó

CH_3NH_2 (14,6 mL, 29,3 mmol, 2 M) durante 15 min a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La solución resultante se diluyó con 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (36/64). Esto produjo 1,43 g (43 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 342 (M+1).

Esquema 24:



Intermediario 22 e Intermediario 22A (mezcla)



Intermediario 22 **Intermediario 22A**

N'–(ter–butildimetilosililo)–4–(1–hidroxiciclopropilo)tiofeno–2–sulfonimidamida y n'–(ter–butildimetilosililo)–4–propionilotiofeno–2–sulfonimidamida

Las Etapas 1–2 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **72 a** compuesto **74** que se muestran en el Esquema **16** a fin de lograr compuesto **126”** a partir de compuesto **124”**. MS–ESI: 221 (M+1).

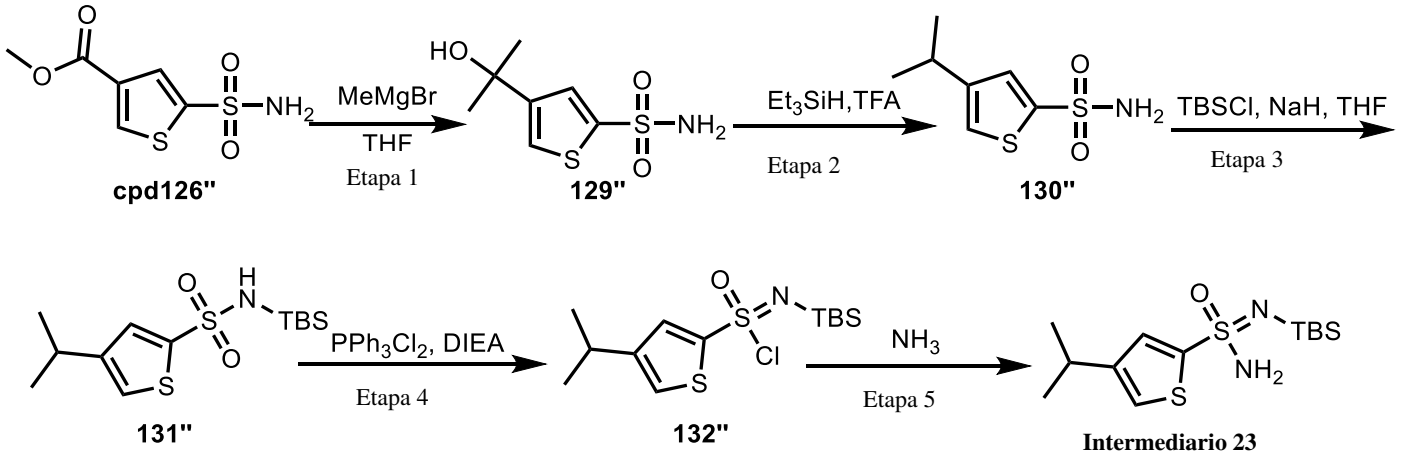
Etapa 3: Mezcla de 4–(1–hidroxiciclopropilo)tiofeno–2–sulfonamida y 4–propionilotiofeno–2–sulfonamida

A una solución de metilo 5–sulfamoilotiofeno–3–carboxilato (5,0 g, 22,6 mmol) en THF (100 mL) bajo nitrógeno se agregó Ti(O*i*–Pr)$_4$ (1,28 g, 4,52 mmol) por goteo a 0 ˚C. Esto fue seguido de la adición de EtMgBr (3 M en Et_2O, 45 mL, 135 mmol) por goteo con agitación a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó con 50 mL de NH_4Cl sat. (ac.). La solución resultante se extrajo con 5 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (25:1). Esto produjo 1,66 g (33,5 %) de los compuestos del título (~1:1 mezcla) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: ambos 220 (M+1).

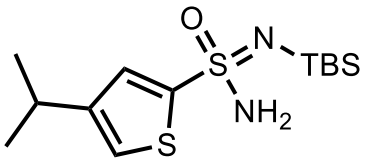
Las Etapas 4–5 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **82 a** Intermediario **13** a los que se muestran en el Esquema **17** a fin de lograr la mezcla (~1:1) de Intermediario **22 e Intermediario 22A** a partir de mezcla de compuesto **127”** y 1**27A”**. MS–ESI: ambos 333 (M+1).

Las **Etapas 4–5** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **82 a** intermediario **13** a las que se muestran en el Esquema 17 a fin de lograr intermediario **22** a partir de compuesto **127’’**. MS–ESI: 333 (M+1).

Esquema 25:



Intermediario 23



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–isopropilotiofeno–2–sulfonimidamida

Etapa 1: 4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

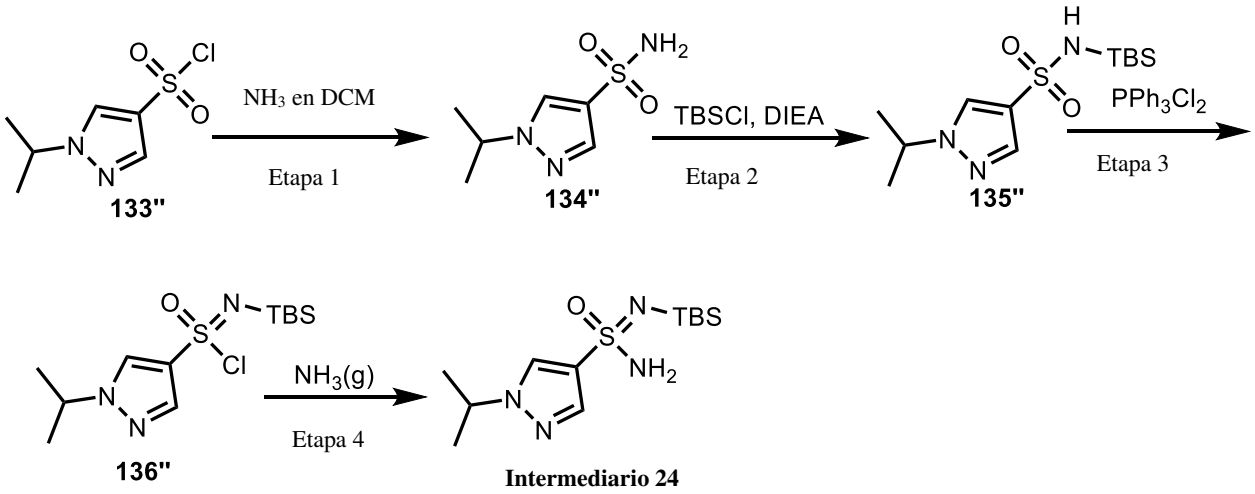
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 mL purgado y mantenido bajo nitrógeno se colocó una solución de metilo 5–sulfamoilotiofeno–3–carboxilato (4,42 g, 20 mmol) en THF (200 mL). Esto fue seguido de la adición de MeMgBr (3 M en THF, 40 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A., y luego se apagó mediante la adición de 100 mL de NH_4Cl (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na2SO4 anhidro, y entonces se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a un gel de sílice y se eluyó con un gradiente de EtOAc/PE (1:3 a 1:1). Esto produjo 2,21 g (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 220,2 (M–1).

Etapa 2: 4–Isopropilotiofeno–2–sulfonamida

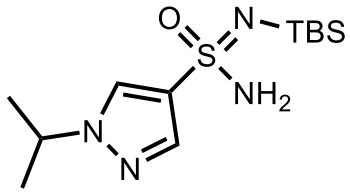
En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de 4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (1,5 g, 6,79 mmol) en DCM (20 mL). A la solución agitada se agregaron TFA (3,9 g, 34 mmol) y Et_3SiH (2,32 g, 20 mmol). La solución resultante se agitó durante durante la noche a T. A. La mezcla se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:5 a 1:3). Esto produjo 1,1 g (79 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 206 (M+1).

Las **Etapas 3–5** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **82 a** intermediario **13** a los que se muestran en el Esquema 17 a fin de lograr intermediario **23** a partir de compuesto **130''**. MS–ESI: 319 (M+1).

Esquema 26:



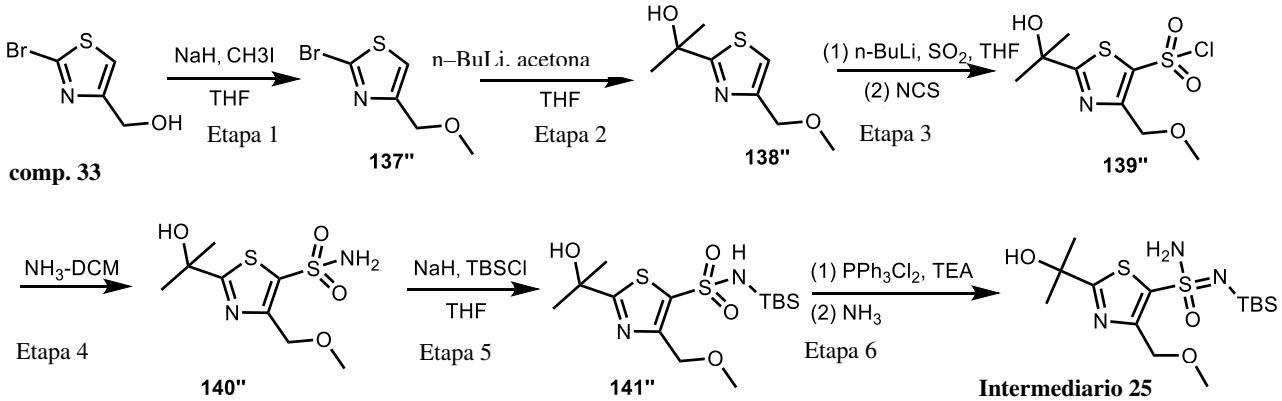
Intermediario 24



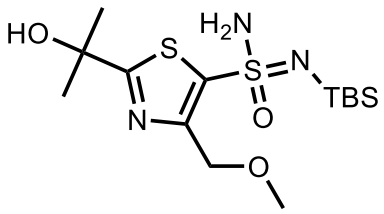
N'–(ter–butildimetilosililo)–1–isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonimidamida

Las **Etapas 1–4** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **98** a Intermediario **16** a los que se muestran en el Esquema 20 a fin de lograr intermediario **24** a partir de compuesto **133''**. MS–ESI: 303 (M+1).

Esquema 27:



Intermediario 25



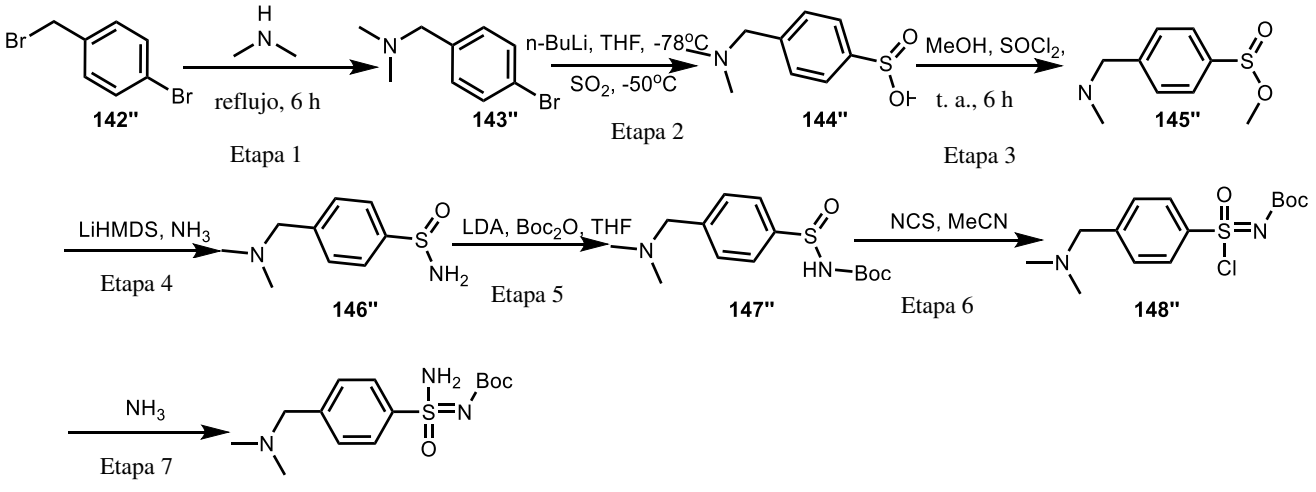
N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–(metoximetilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 2–Bromo–4–(metoximetilo)tiazol

En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó una solución de (2–bromotiazol–4–ilo)metanol (10 g, 51,8 mmol) en THF (200 mL). A una solución agitada se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 4,15 g, 104 mmol) en tres veces a 0˚C en un baño de hielo/etanol. A esta solución de reacción se agregó MeI (11 g, 77,7 mmol) por goteo con agitación a 0˚C en un baño de hielo/etanol. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de agua (50 mL) a 0˚C. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío. Esto produjo 8,58 g (80 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 208/210 (M+1).

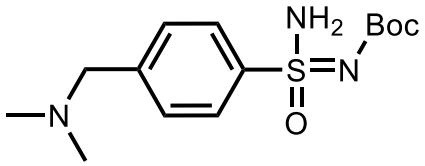
Las **Etapas 2–6** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **34** a Intermediario **3** a los que se muestran en el Esquema 11 a fin de lograr intermediario **25** a partir de compuesto **137''**. MS–ESI: 380 (M+1).

Esquema 28:



Intermediario 26

Intermediario 26



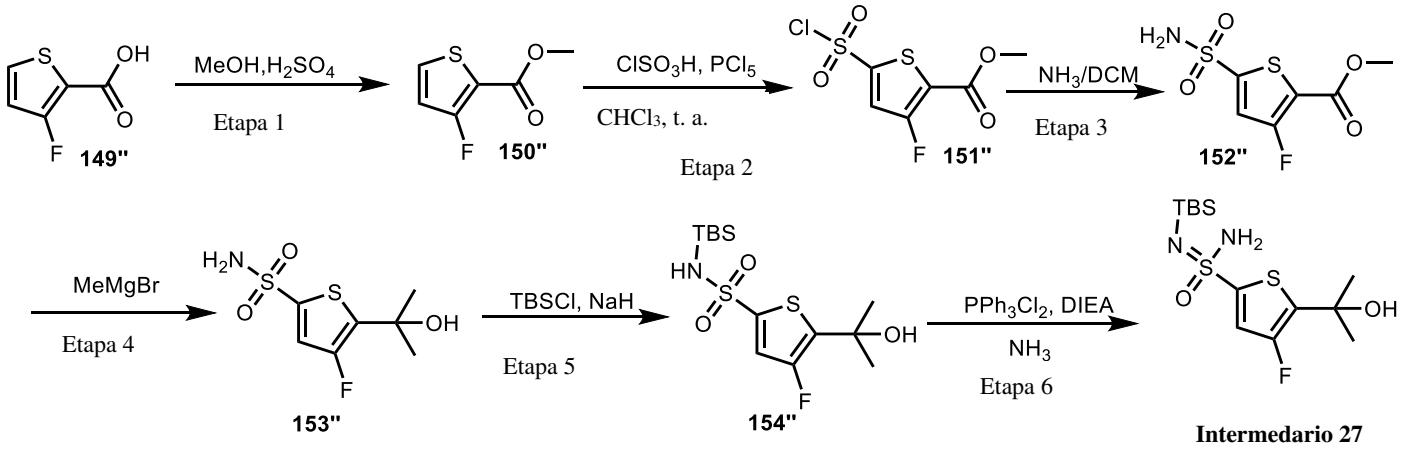
Ter–butilo (amino(4–((dimetilamino)metilo)fenilo)(oxo)–□6–sulfanilideno)carbamato

Etapa 1: 1–(4–Bromofenilo)–N,N–dimetilometanamina

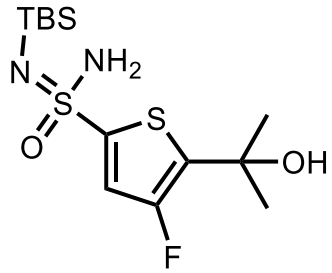
A una solución de 1–bromo–4–(bromometilo)benceno (125 g, 500 mmol) en DCM (2,5 L) se agregó EtOH/$MeNH_2$ (268 mL, 33 % en EtOH). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 6 h. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en $NaHCO_3$ sat. (1,2 L), antes de extraer con EtOAc (4 x 1,0 L). La fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó a través de un gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:1). Esto produjo 83 g (77 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 214/216 (M+1).

Las **Etapas 2–7** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **26** a Intermediario **2** a los que se muestran en el Esquema 9 a fin de lograr intermediario **26** a partir de compuesto **143''**. MS–ESI: 314 (M+1).

Esquema 29:



Intermediario 27



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 3–fluorotiofeno–2–carboxilato

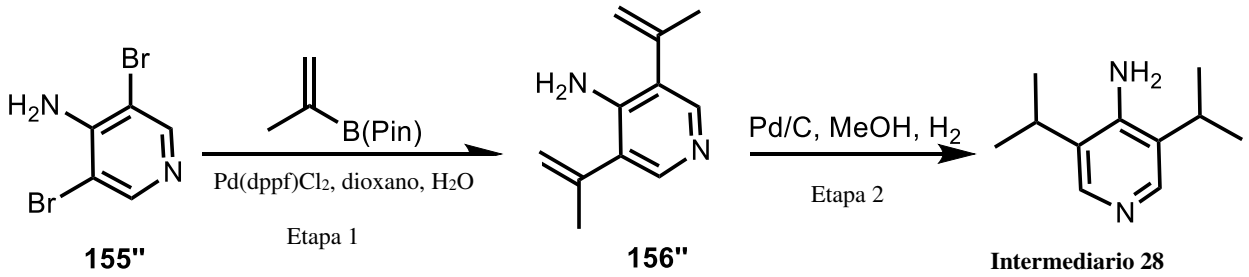
En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó ácido 3–fluorotiofeno–2–carboxílico (10 g, 68 mmol) en MeOH (10 mL) y H_2SO_4 (50 mL). La solución resultante se agitó durante durante la noche a 60˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 100 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 2 x 100 mL de etil acetato. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. Esto produjo 9,6 g (87,60 %) de metil 3–fluorotiofeno–2–carboxilato en forma de un sólido de color gris. MS–ESI: 161 (M+1).

La **Etapa 2** utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **72 a** compuesto **73** a los que se muestran en el Esquema 16 a compuesto **151''** a partir de compuesto **150''**.

Las **Etapas 3–6** utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **51 a** intermediario **5** a los que se muestran en el Esquema 13B a Intermediario **27** a partir de compuesto **151''**. MS–ESI: 353 (M+1).

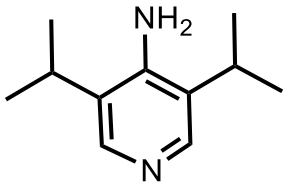
Esquemas para Intermediarios de ácido fenilacético: Los Esquemas **30–36** ilustran la preparación de intermediarios de amino piridinas.

Esquema 30:



155" **156"** **Intermediario 28**

Intermediario 28



3,5–Diisopropilopiridin–4–amina

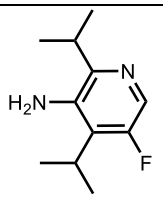
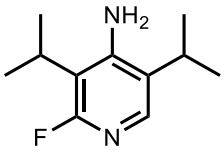
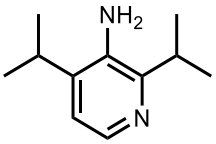
Etapa 1: 3,5–Di(prop–1–en–2–ilo)piridin–4–amina

En un matraz de fondo redondo de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3,5–dibromopiridin–4–amina (5,0 g, 20 mmol) en dioxano (150 mL) y agua (15 mL). A la solución agitada se agregaron 4,4,5,5–tetrametilo–2–(prop–1–en–2–ilo)–1,3,2–dioxaborolano (10 g, 60 mmol), Cs_2CO_3 (19,6 g, 60 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,46 g, 2,0 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 h a 90˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 3,0 g (87 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 175 (M+1).

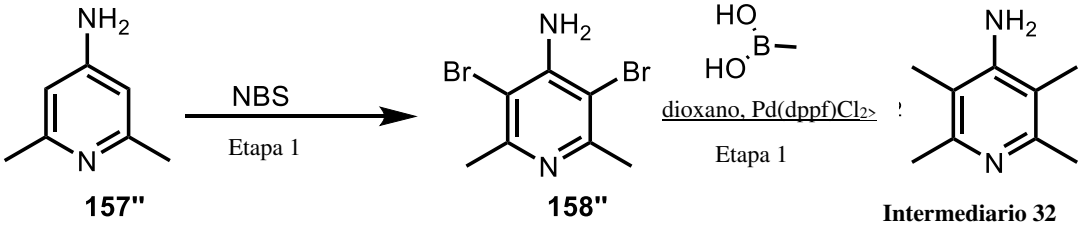
Etapa 2: 3,5–Diisopropilopiridin–4–amina

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 3,5–bis(prop–1–en–2–ilo)piridin–4–amina (3,0 g, 17,2 mmol) en MeOH (50 mL), y Pd/C (húmedo, 10 % en peso, 300 mg). El matraz se evacuó y se inundó tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. bajo una atmósfera de hidrógeno. Los catalizadores de Pd/C se separaron por filtración, el filtrado se concentró al vacío. Esto produjo 2,8 g (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 178 (M+1).

Tabla 6. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **155''** a Intermediario **28** a los que se muestran en el Esquema 30 a partir de materiales de partida apropiados.

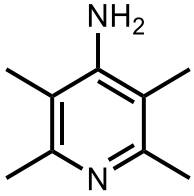
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 29		5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–amina	197
Intermediario 30		2–fluoro–3,5–diisopropilopiridin–4–amina	197
Intermediario 31		2,4–Diisopropilopiridin–3–amina	179

Esquema 31:



157" **158"** **Intermediario 32**

Intermediario 32



2,3,5,6–Tetrametilopiridin–4–amina

Etapa 1: 3,5–Dibromo–2,6–dimetilopiridin–4–amina

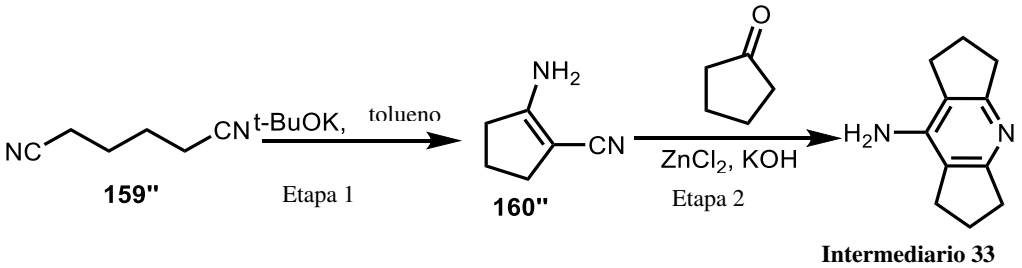
En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 2,6–dimetilopiridin–4–amina (5,0 g, 40,9 mmol) en ACN (100 mL). Esto fue seguido de la adición de NBS (14,6 g, 81,9 mmol) en varios lotes a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se

concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:4). Esto produjo 10,6 g (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 279/281/283 (M+1).

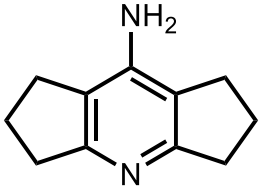
Etapa 2: 2,3,5,6–Tetrametilopiridin–4–amina

En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3,5–dibromo–2,6–dimetilopiridin–4–amina (2,0 g, 7,1 mmol) en dioxano (30 mL) y H_2O (6,0 mL). A la solución anterior se agregaron Cs_2CO_3 (4,66 g, 14,3 mmol), ácido metilborónico (941 mg, 15,7 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (523 mg, 0,71 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100˚C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 220 mg (20,5 %) del compuesto del título como un sólido de color rojo. MS–ESI: 151 (M+1).

Esquema 32A:



Intermediario 33



1,2,3,5,6,7–Hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

Etapa 1: 2–Aminociclopent–1–eno–1–carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de adiponitrilo (10,8 g, 100 mmol) en tolueno (250 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 65˚C, y se agregó t–BuOK (112 g, 100 mmol) a la solución a 65˚C en porciones. La solución resultante se agitó durante a 80˚C durante 8 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta T. A. y se apagó mediante la adición de 200 mL de agua/hielo. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta filtro se lavó con agua (100mL) y hexano (200

mL), después después de lo cual se secó bajo una lámpara de infrarrojo. Esto produjo 9,18 g (85,0 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 109 (M+1).

Etapa 2: 1,2,3,5,6,7–Hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

En un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2–aminociclopent–1–eno–1–carbonitrilo (5,0 g, 46,2 mmol) en xileno (125 mL). A la solución anterior se agregaron ciclopentanona (7,8 g, 93 mmol) y $ZnCl_2$ (6,9 g, 51 mmol). La solución resultante se agitó durante durante la noche a 140˚C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 150 mL de MeOH, después de lo cual se vertió una solución de KOH (25 mL, 5,0 M). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. El residuo se disolvió en 250 mL de EtOAc. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto produjo 4,2 g (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 175 (M+1).

Tabla 7. El Intermediario **33 y** el Intermediario **34** en la siguiente Tabla se separaron de la misma reacción usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **160''** a Intermediario **33** a los que se muestran en el Esquema 32A a partir de 3–metilociclopentanona.

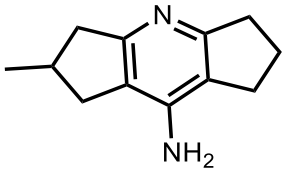
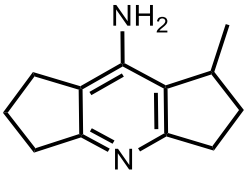
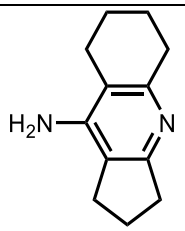
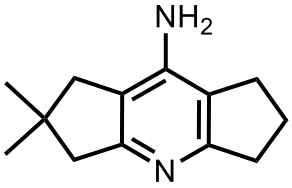
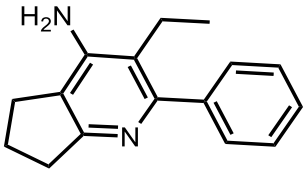
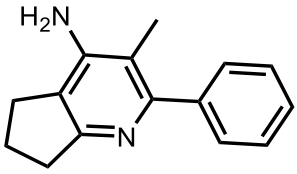
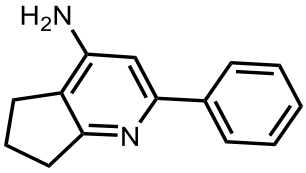
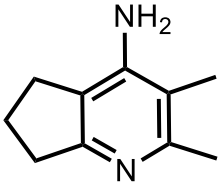
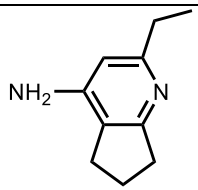
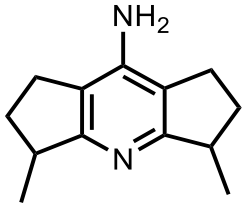
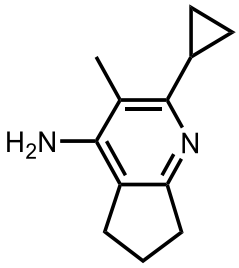
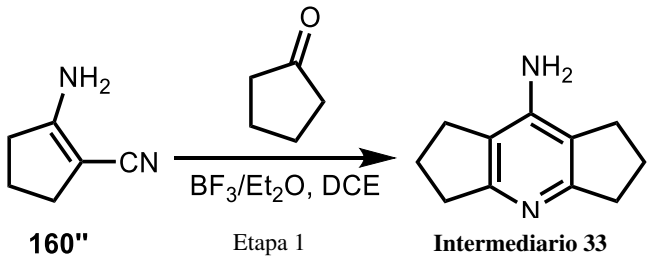
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 34		2–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina	189
Intermediario 35		1–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina	189

Tabla 8. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **160''** a Intermediario **33** a los que se muestran en el Esquema 32A a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 36		2,3,5,6,7,8–hexahidro–1H–ciclopenta[b]quinolin–9–amina	188
Intermediario 37		2,2–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina	203
Intermediario 38		3–etilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	239
Intermediario 39		3–metilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	225
Intermediario 40		2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	211
Intermediario 41		2,3–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	163
Intermediario 42		2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	163

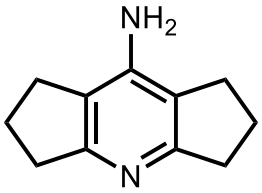
Intermediario 43		3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina	203
Intermediario 44		2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	189

Esquema 32B:



160" Etapa 1 **Intermediario 33**

Intermediario 33

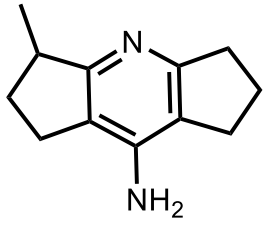
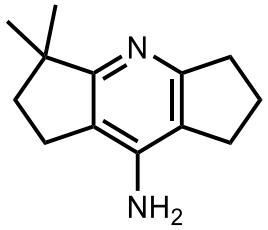
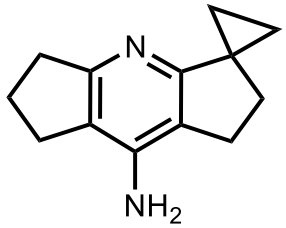
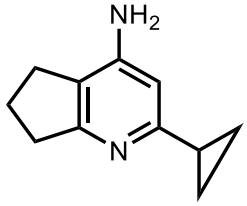
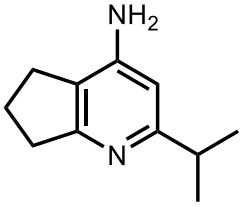


1,2,3,5,6,7–Hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

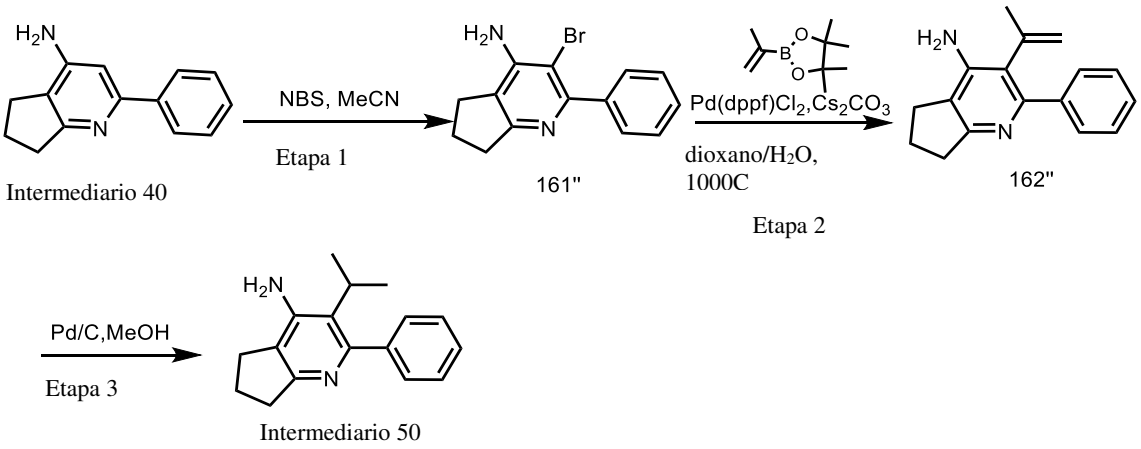
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 2–aminociclopent–1–enocarbonitrilo (5,4 g, 50 mmol) en DCE (125 mL). A esta solución se agregó ciclopentanona (8,4 g, 100 mmol). Luego, se agregó $BF_3.Et_2O$ (46,5 % en peso, 14,5 g) a esta solución a 0˚C en un baño de hielo. La reacción se calentó hasta 75˚C durante 6 h. La reacción se enfrió hasta T. A., después de lo cual se apagó mediante la adición de 100 mL de agua/hielo y se extrajo con DCM (2x50 mL). La fase acuosa se recogió. El valor de pH se ajustó a 14 con NaOH (6 M) hasta que se precipitó el sólido. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta filtro se lavó con agua (150 mL) y luego se secó mediante secado de infrarrojo, lo que produjo el compuesto

del título (7,0 g, rendimiento 80 % , sólido amarillo claro). MS–ESI: 175 (M+1).

Tabla 9. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **160''** a Intermediario **33** a los que se muestran en el Esquema 32B a partir de materiales de partida apropiados.

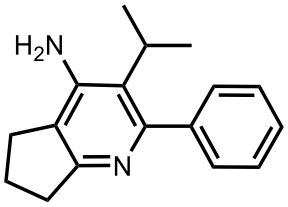
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 45		3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina	189
Intermediario 46		3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina	203
Intermediario 47		1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–amina	201
Intermediario 48		2–ciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	175
Intermediario 49		2–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	177

Esquema 33:



Intermediario 40 | 161" | 162" | Intermediario 50

Intermediario 50



3–Isopropilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: 3–Bromo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2–fenilo–5H,6H,7H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (1,36 g, 6,47 mmol) en ACN (20 mL). A la solución agitada se agregó NBS (1,38 g, 7,76 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 680 mg (36,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 289/291 (M+1).

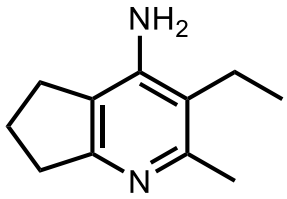
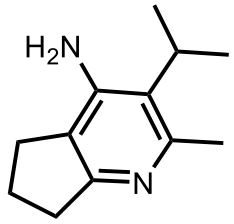
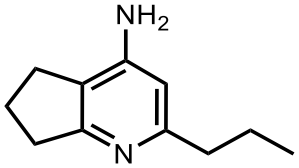
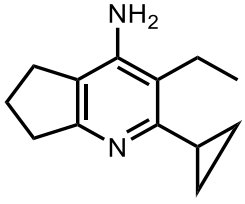
Etapa 2: 2–Fenilo–3–(prop–1–en–2–ilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3–bromo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (680 mg, 2,35 mmol) en dioxano (15 mL) y H_2O (3 mL). A la solución agitada se agregaron Cs_2CO_3 (1,53 g, 4,7 mmol), 4,4,5,5–tetrametilo–2–(prop–1–en–2–ilo)–1,3,2–dioxaborolano (474 mg, 2,8 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (86 mg, 0,12 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 350 mg (59 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 251 (M+1).

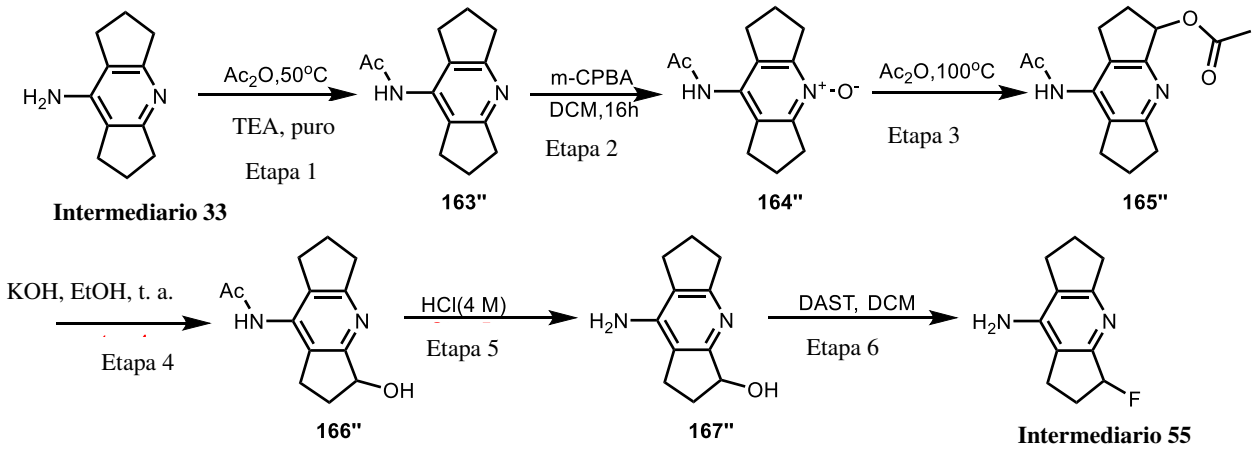
Etapa 3: 3–Isopropilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de H_2, se colocó 2–fenilo–3–(prop–1–en–2–ilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (350 mg, 1,4 mmol) en MeOH (15 mL). A la solución agitada se agregó Pd/C (húmedo 10 % en peso, 50 mg, 0,47 mmol). El matraz se evacuó y se inundó tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 h a 50˚C bajo una atmósfera de hidrógeno. Los catalizadores de Pd/C se separaron por filtración, el filtrado se concentró al vacío. Esto produjo 250 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 253 (M+1).

Tabla 10. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de intermediario **40 a** Intermediario **50** a los que se muestran en el Esquema 33 a partir de materiales de partida apropiados.

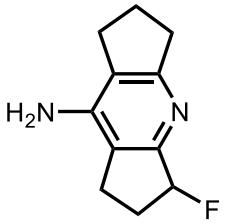
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 51		3–etilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	177
Intermediario 52		3–isopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	191
Intermediario 53		2–propilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	177
Intermediario 54		2–ciclopropilo–3–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	203

Esquema 34:



Intermediario 33 **163"** **164"** **165"** **166"** **167"** **Intermediario 55**

Intermediario 55



3–Fluoro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

Etapa 1: *N*–(1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)acetamida

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 2 L, se colocó una solución de 1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina (35 g, 201 mmol) en Ac_2O (805 mL). Esto fue seguido de la adición de trietilamina (61 g, 603 mmol) por goteo con agitación a 0˚C en 5 min. La solución resultante se agitó durante durante la noche a 100˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 14 con KOH ac. (20 M). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto produjo 31 g (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 217 (M+1).

Etapa 2: 8–Acetamido–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina 4–óxido

En un matraz de fondo redondo de 1 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de N–(1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)acetamida (31,4 g, 145 mmol) en DCM (250 mL). Esto fue seguido de la adición de m–CPBA (75 g, 436 mmol) por goteo con agitación a 0˚C en 5 min. La solución resultante se agitó durante durante la noche a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (24:1). Esto produjo 14 g (42 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 233(M+1).

Etapa 3: 8–Acetamido–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ilo acetato

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 8–acetamido–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina 4–óxido (14,9 g, 64 mmol) en Ac_2O (80 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 100˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo 16 g compuesto del título bruto como sólido bruto de color negro. MS–ESI: 275 (M+1).

Etapa 4: N–(3–hidroxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)acetamida

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de 8–acetamido–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ilo acetato (4,5 g, 16,4 mmol) en etanol (100 mL), a la solución anterior se agregó KOH (550 mg, 9,84 mmol) con agitación. La solución resultante se agitó durante durante la noche a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (26:1). Esto produjo 2,1 g (55 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 233 (M+1).

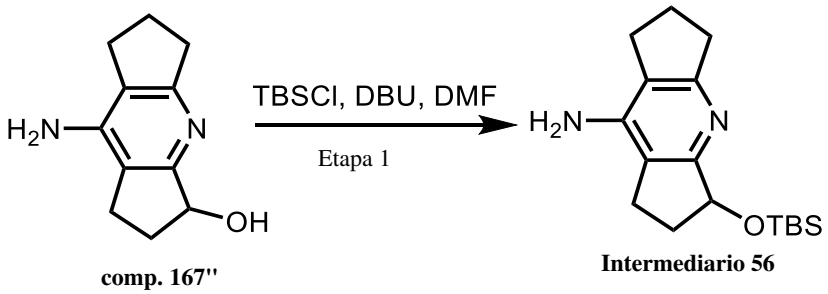
Etapa 5: 8–Amino–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ol

En un tubo sellado de 8 mL, se colocó una solución de N–(3–hidroxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)acetamida (200 mg, 0,86 mmol) en HCl (4 M, 3 mL). La solución resultante se agitó durante 40 min a 100˚C. El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con NaOH (1 M). La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó sobre un gel de sílice con DCM/MeOH (3:1). Esto produjo 80 mg (49 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 191 (M+1).

Etapa 6: 3–Fluoro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

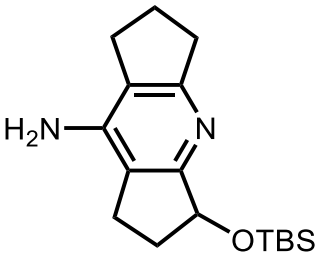
En un tubo sellado de 8 mL, se colocó una solución de 8–amino–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ol (200 mg, 1,05 mmol) en DCM (2 mL). A la solución se agregó DAST (254 mg, 1,58 mmol) a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con DCM/MeOH (8:1). Esto produjo 85 mg (42 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 193 (M+1).

Esquema 35:



comp. 167" **Intermediario 56**

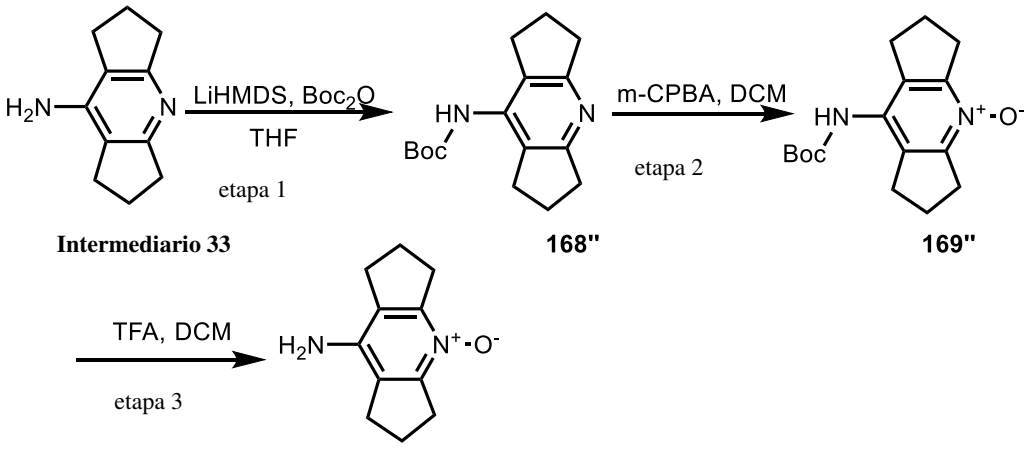
Intermediario 56



3–((Ter–butildimetilosililo)oxi)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 8–amino–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ol (1,0 g, 5,26 mmol) en DMF (10 mL, 129 mmol). A la solución agitada se agregaron DBU (1,6 g, 11 mmol) y TBSCl (1,58 g, 11 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 1 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 15 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (41 %). Esto produjo 1,07 g (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

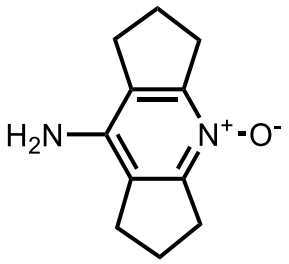
Esquema 36:



Intermediario 33 **168"** **169"**

Intermediario 57

Intermediario 57



8–Amino–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina 4–óxido

Etapa 1: Ter–butilo (1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato

En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina (500 mg, 2,87 mmol) en THF (3 mL). Esto fue seguido de la adición de LiHMDS (1 M en THF, 5,7 mL, 5,7 mmol) por goteo con agitación a 80˚C. La mezcla se agitó durante una hora adicional. A esto se agregó $(Boc)_2O$ (1,88 g, 8,61 mmol) a 80˚C. La solución resultante se agitó durante 16 h a 80˚C en un baño de aceite. La reacción luego se apagó mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 mL de EtOAc y se concentró. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con DCM/MeOH (15:1). Esto produjo 300 mg (38 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS–ESI: 275(M+1).

Etapa 2: 8–((Ter–butoxicarbonilo)amino)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina 4–óxido

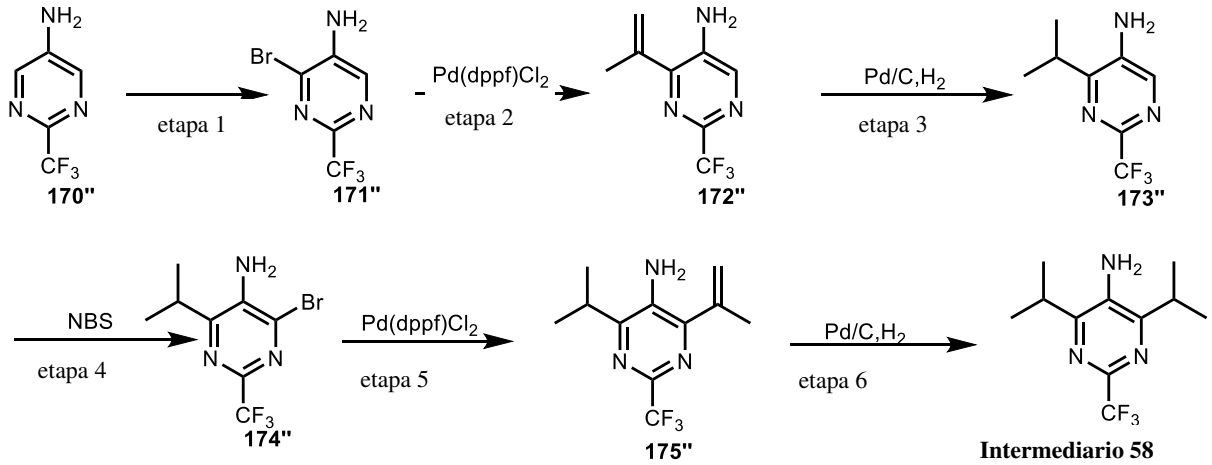
En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ter–butilo (1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (900 mg, 3,28 mmol) en DCM (15 mL). A la solución anterior se agregó m–CPBA (1,13 g, 6,56 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 mL de EtOAc y se concentró. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con DCM/MeOH (15:1). Esto produjo 750 mg (78,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS–ESI: 291(M+1).

Etapa 3: 8–Amino–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina 4–óxido

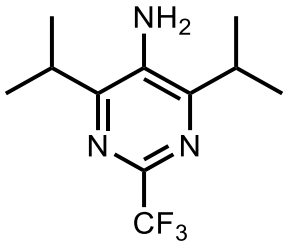
En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 8–((ter–butoxicarbonilo)amino)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina 4–óxido (550 mg, 1,89 mmol) en DCM (8,0 mL) y TFA (4,0

mL). La solución resultante se agitó durante 20 min a T. A. El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con Na_2CO_3. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (8:1). Esto produjo 184 mg (51 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 191(M+1).

Esquema 37:



Intermediario 58



4,6–diisopropilo–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina

Etapa 1: 4–Bromo–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina

En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina (2,0 g, 12,26 mmol) en acetonitrilo (20 mL). A esa solución agitada se agregó NBS (2,62 g, 14,7 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a T. A. La solución resultante se diluyó con 40 mL de agua, se extrajo con 2 x 30 mL de DCM, y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:50 a 1:20). Esto produjo 1,6 g (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 242/244 [M+1]

Etapa 2: 4–(Prop–1–en–2–ilo)–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina

En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4–bromo–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina (1,6 g, 6,61 mmol) en

dioxano (20 mL). Esto fue seguido de la adición de 4,4,5,5–tetrametilo–2–(prop–1–en–2–ilo)–1,3,2–dioxaborolano (1,44 g, 8,57 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (242 mg, 0,33 mmol), y Cs_2CO_3 (3,23 g, 9,92 mmol). La solución resultante se agitó durante 14 h a 100˚C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 40 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 mL de DCM y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). Esto produjo 1,1 g (82 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 204 [M+1].

Etapa 3: 4–Isopropilo–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina

En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4–(prop–1–en–2–ilo)–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina (1,2 g, 5,91 mmol) en MeOH (20 mL), y a la solución agitada se agregó Pd/C (10 % en peso, 200 mg). El matraz se evacuó y se llenó tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó 16 h a T. A. bajo hidrógeno. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 1,1 g (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 206 [M+1].

Etapa 4: 4–Bromo–6–isopropilo–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina

En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4–(propan–2–ilo)–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina (1,1 g, 5,36 mmol) en acetonitrilo (20 mL), y a esta solución se agregó NBS (1,15 g, 6,46 mmol) en porciones con agitación. La solución resultante se agitó durante 12 h a T. A. La solución resultante se diluyó con 40 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 30 mL de DCM y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:40 a 1:30). Esto produjo 1,0 g (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 284/286 [M+1].

Etapa 5: 4–Isopropilo–6–(prop–1–en–2–ilo)–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina

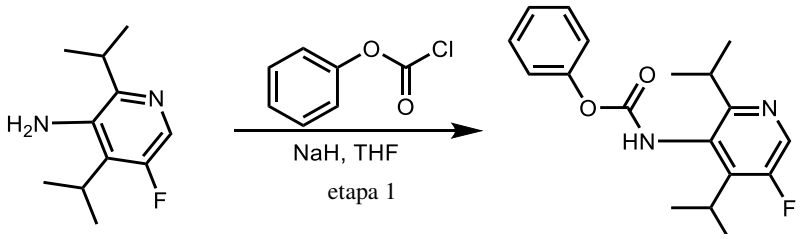
En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4–bromo–6–(propan–2–ilo)–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina (1,2 g, 4,2 mmol) en dioxano (20 mL) y H_2O (4 mL). A la solución agitada se agregaron 4,4,5,5–tetrametilo–2–(prop–1–en–2–ilo)–1,3,2–dioxaborolano (0,92 g, 5,5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (155 mg, 0,21 mmol) y Cs_2CO_3 (2,06 g, 6,3 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. El

residuo se aplicó sobre un gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 870 mg (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 6: 4,6–Diisopropilo–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina

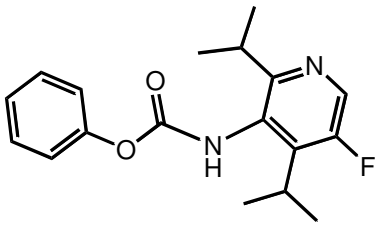
En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de H_2, se colocó 4–isopropilo–6–(prop–1–en–2–ilo)–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–amina (870 mg, 3,5 mmol) en MeOH (20 mL). A la solución agitada se agregó Pd/C (10 % en peso, 125 mg). El matraz se evacuó y se llenó tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó 16 h a T. A. bajo hidrógeno. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 830 mg (99,2 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Esquema 38:



Intermediario 29 **Intermediario 59**

Intermediario 59

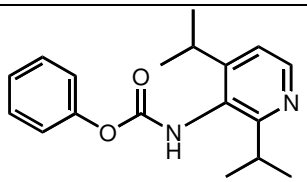
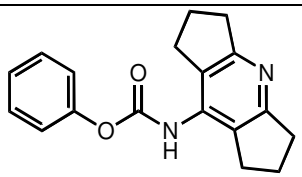


Fenilo 5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilocarbamato

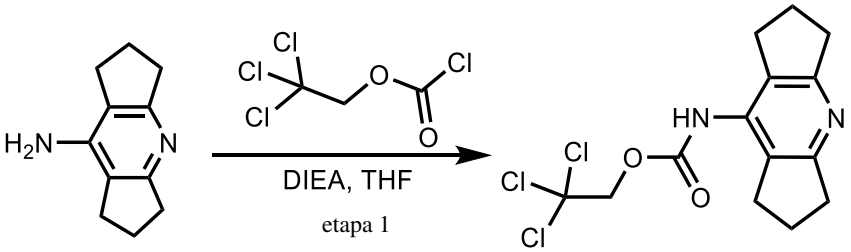
En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–amina (200 mg, 1,02 mmol) en THF (10 mL). A la solución agitada se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite, 122 mg, 3,06 mmol) a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Luego se agregó fenil cloroformiato (160 mg, 1,02 mmol) a 0˚C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un tiempo adicional 20 h a T. A. La mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

Tabla 11. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de intermediario **29** a Intermediario **59** a los que se muestran en

el Esquema 38 a partir de materiales de partida apropiados.

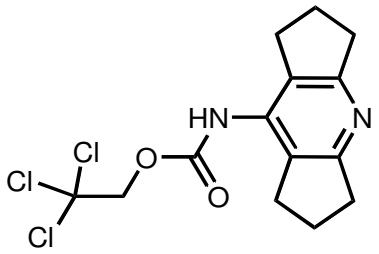
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Apagado con MeOH, Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 60		Fenilo 2,4–diisopropilopiridin–3–ilocarbamato	237
Intermediario 61		Fenilo (1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	233

Esquema 39:



intermediario 33 **intermediario 62**

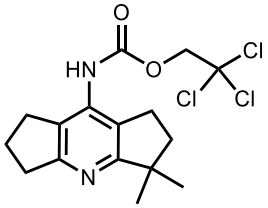
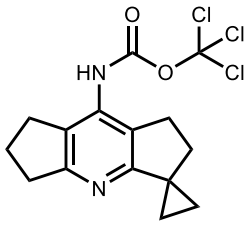
Intermediario 62

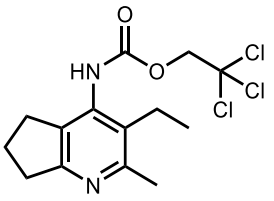
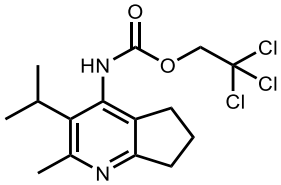
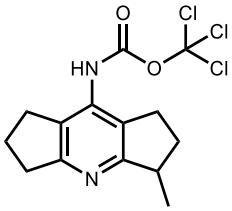
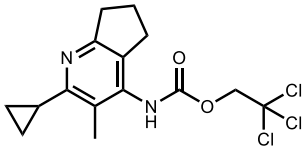
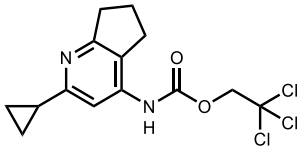
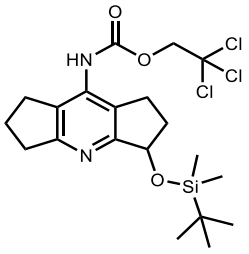
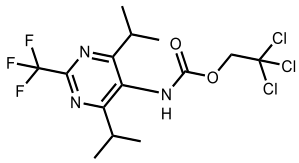


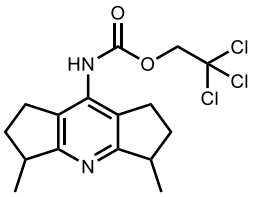
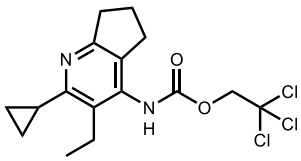
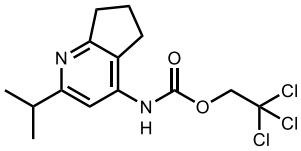
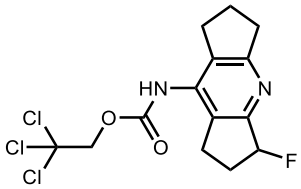
2,2,2–Tricloroetilo (1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato

En un matraz de fondo redondo de 1 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina (6,7 g, 38 mmol) en THF (500 mL). A la solución anterior se agregó DIEA (9,92 g, 76,9 mmol) por goteo a T. A. Luego 2,2,2–tricloroetilo cloroformiato (16 g, 76,9 mmol) se vertió por goteo en la solución de reacción a 0°C. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/hexano (1:4). Esto produjo 7,3 g (54,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 349/351 (M+1).

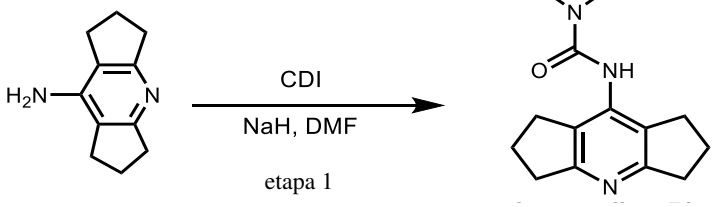
Tabla 12. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de intermediario **33** a Intermediario **62** a los que se muestran en el Esquema 39 a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 63		2,2,2–tricloroetilo (3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	377/379
Intermediario 64		triclorometilo (1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamato	361/363

Intermediario 65		2,2,2–tricloroetilo (3–etilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	351/353
Intermediario 66		2,2,2–tricloroetilo (3–isopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	365/367
Intermediario 67		triclorometilo (3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	349/351
Intermediario 68		2,2,2–tricloroetilo (2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	363/365
Intermediario 69		2,2,2–tricloroetilo (2–ciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	349/351
Intermediario 70		2,2,2–tricloroetilo (3–((ter–butildimetilosililo)oxi)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	479/481
Intermediario 71		2,2,2–tricloroetilo (4,6–diisopropilo–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–ilo)carbamato	422/424

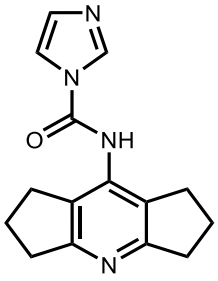
Intermediario 72		2,2,2–tricloroetilo (3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	377/379
Intermediario 73		2,2,2–tricloroetilo (2–ciclopropilo–3–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	377/379
Intermediario 74		2,2,2–tricloroetilo (2–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	351/353
Intermediario 75		2,2,2–tricloroetilo (3–fluoro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	367/369

Esquema 40:



intermediario 33 **intermediario 76**

Intermediario 76

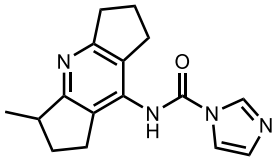
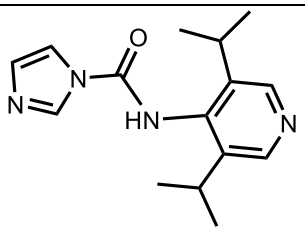
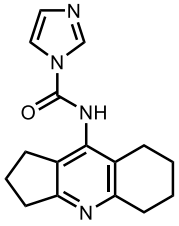
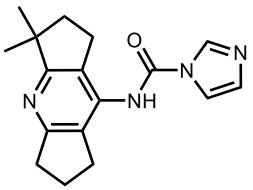


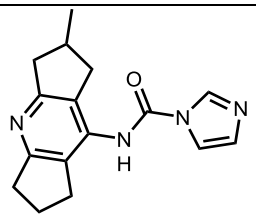
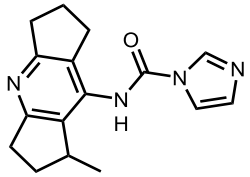
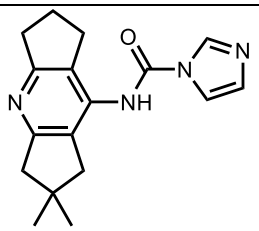
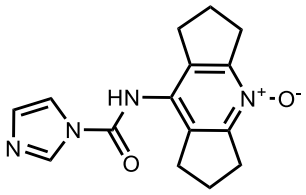
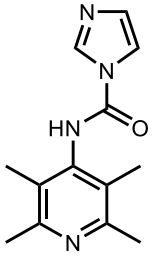
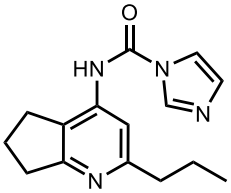
N–(1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 50 mL purgado y mantenido con una

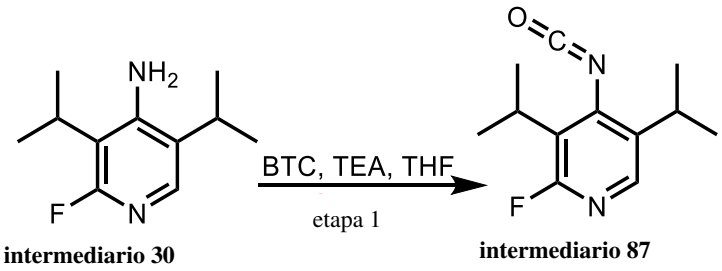
atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina (2,0 g, 11,5 mmol) en DMF (22 mL). A la solución agitada se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite, 1,38 g, 34,5 mmol) a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a T. A. Luego se agregó CDI (2,79 g, 17,3 mmol) a la solución. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. El producto bruto se usó directamente sin trabajo.

Tabla 13. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de intermediario **33** a Intermediario **76** a los que se muestran en el Esquema 40 a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Apagado con MeOH, Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 77		N–(3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida	265
Intermediario 78		N–(3,5–diisopropilopiridin–4–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida	237
Intermediario 79		N–(2,3,5,6,7,8–hexahidro–1H–ciclopenta[b]quinolin–9–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida	247
Intermediario 80		N–(3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida	261

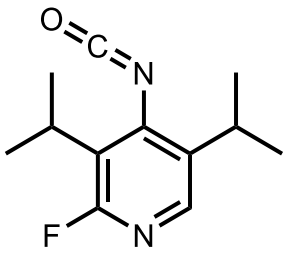
Intermediario 81		N–(2–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida	247
Intermediario 82		N–(1–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida	247
Intermediario 83		N–(2,2–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida	261
Intermediario 84		8–(1H–imidazol–1–carboxamido)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina 4–óxido	249
Intermediario 85		N–(2,3,5,6–tetrametilopiridin–4–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida	209
Intermediario 86		N–(2–propilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida	235

Esquema 41:



intermediario 30 **intermediario 87**

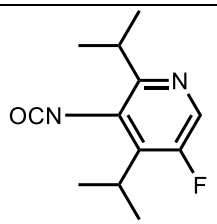
Intermediario 87

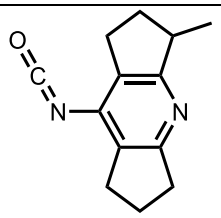
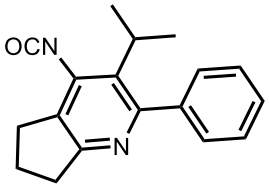
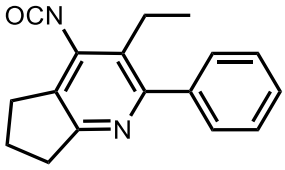
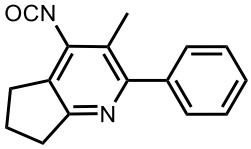
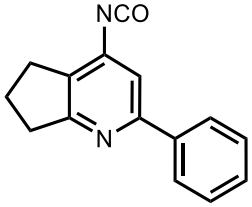
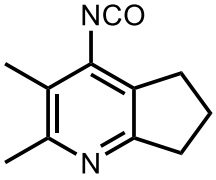
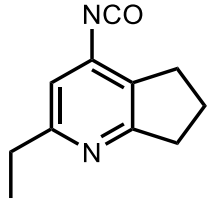
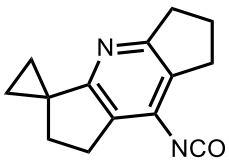


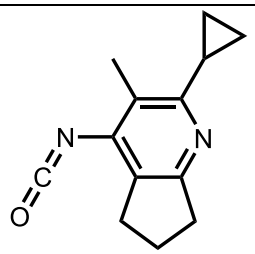
2–Fluoro–4–isocianato–3,5–diisopropilopiridina

En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2–fluoro–3,5–diisopropilopiridin–4–amina (100 mg, 0,51 mmol) en THF (20 mL). A la solución agitada se agregaron TEA (155 mg, 1,53 mmol) y BTC (75 mg, 0,26 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 60˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo 150 mg de producto del título bruto en forma de un sólido de color gris.

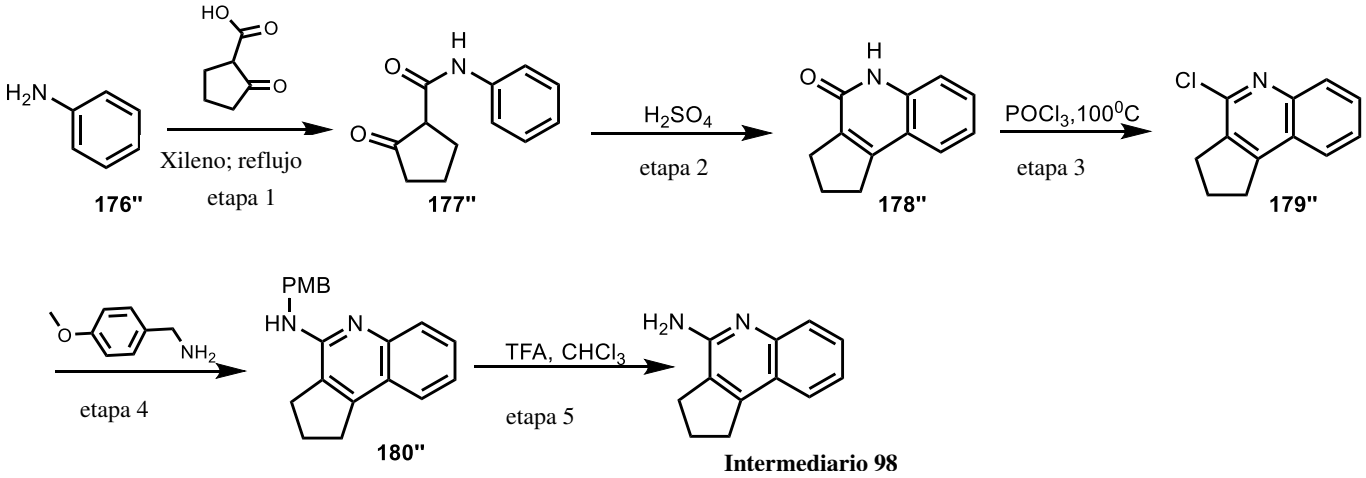
Tabla 14. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de intermediario **30 a** Intermediario **87** a los que se muestran en el Esquema 41 a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Apagado con MeOH, Masa exacta $[M1+H]^+$
Intermediario 88		5–fluoro–3–isocianato–2,4–diisopropilopiridina	255

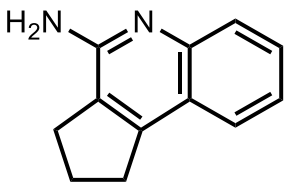
Intermediario 89		8–isocianato–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina	247
Intermediario 90		4–isocianato–3–isopropilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina	311
Intermediario 91		3–etilo–4–isocianato–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina	297
Intermediario 92		4–isocianato–3–metilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina	283
Intermediario 93		4–isocianato–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina	269
Intermediario 94		4–isocianato–2,3–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina	221
Intermediario 95		2–etilo–4–isocianato–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina	221
Intermediario 96		8'–isocianato–1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridina]	259

Intermediario 97		2–ciclopropilo–4–isocianato–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina	247

Esquema 42



Intermediario 98



2,3–Dihidro–1H–ciclopenta[c]quinolin–4–amina

Etapa 1: 2–Oxo–N–fenilociclopentano–1–carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó metilo 2–oxociclopentano–1–carboxilato (10 g, 70 mmol) en xileno (100 mL), y a la solución agitada se agregó anilina (6,6 g, 71 mmol). La solución resultante se agitó durante 6 h a 140 ℃ en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo 13,4 g (93 %) del compuesto del título como aceite de color marrón. MS–ESI: 204 (M+1).

Etapa 2: 2,3–Dihidro–1H–ciclopenta[c]quinolin–4(5H)–ona

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 2–oxo–N–fenilociclopentano–1–

carboxamida (13,4 g, 65,7 mmol) en H_2SO_4 (50 mL). La solución resultante se agitó durante durante la noche a 30 ℃ en un baño de aceite. La solución resultante se vertió cuidadosamente en 1,0 L de H_2O. El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con NaOH ac. (10 % en peso). Los sólidos se filtraron. La solución resultante se extrajo con 2 x 250 mL de etil acetato, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto produjo 3,7 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS–ESI: 186 (M+1).

Etapa 3: 4–Cloro–2,3–dihidro–1H–ciclopenta[c]quinolona

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2,3–dihidro–1H–ciclopenta[c]quinolin–4(5H)–ona (950 mg, 5,13 mmol) en $POCl_3$ (20 mL, 215 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 ℃ en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se diluyó con 50 mL de etil acetato. La mezcla resultante se lavó con 3 x 25 mL de H_2O. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. Esto produjo 975 mg (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS–ESI: 204 (M+1).

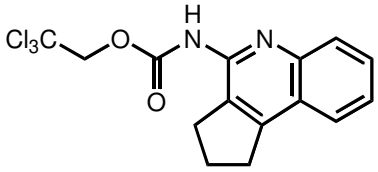
Etapa 4: N–(4–metoxibencilo)–2,3–dihidro–1H–ciclopenta[c]quinolin–4–amina

En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4–cloro–2,3–dihidro–1H–ciclopenta[c]quinolina (780 mg, 3,83 mmol) en dioxano (25 mL), y a la solución anterior se agregaron 1–(4–metoxifenilo) metanamina (788 mg, 5,74 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (351 mg, 0,38 mmol), DavePhos (151 mg, 0,38 mmol) y t–BuOK (1,29g, 11,5 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 100 ℃ en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con etil acetato/éter de petróleo (1:5). Esto produjo 768 mg (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS–ESI: 304 (M+1).

Etapa 5: 2,3–Dihidro–1H–ciclopenta[c]quinolin–4–amina

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó N–(4–metoxibencilo)–2,3–dihidro–1H–ciclopenta[c]quinolin–4–amina (800 mg, 2,63 mmol) en $CHCl_3$ (15 mL), y a la solución anterior se agregó TFA (17,1 mL, 150 mmol) por goteo. La solución resultante se agitó durante 4 h a 65 ℃ en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se diluyó con ?? mL de etil acetato. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con la solución de Na_2CO_3 (10 % en peso). La solución resultante se extrajo con 2 x 150 mL de etil acetato y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Esto produjo 750 mg de compuesto del título bruto en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 185 (M+1).

Intermediario 99

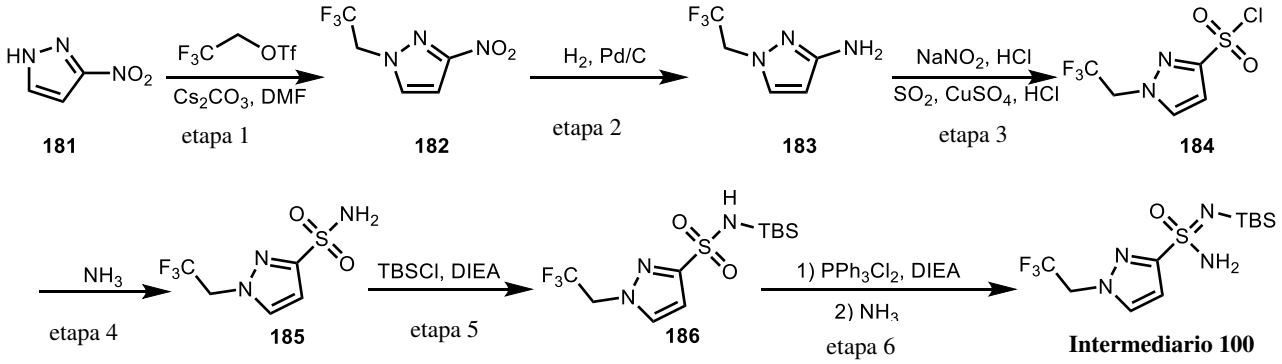


2,2,2–Tricloroetilo 2,3–dihidro–1H–ciclopenta[c]quinolin–4–ilocarbamato

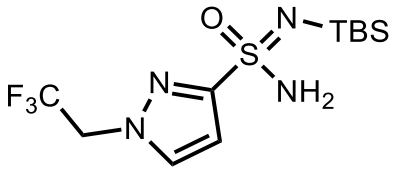
El Intermediario 99 se preparó usando procedimientos similares para la conversión de Intermediario **33** a Intermediario **62** a los que se muestran en el Esquema 39, a partir de Intermediario 98. MS–ESI: 359/361 (M+1).

Esquemas de Intermediarios de sulfonimidoiloamida: Los Esquemas **43–67** ilustran la preparación de intermediarios de sulfonimidoiloamida.

Esquema 43:



Intermediario 100



N'–(ter–butildimetilosililo)–1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: 3–Nitro–1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol

A una solución agitada de 3–nitro–1H–pirazol (10 g, 88,5 mmol) en DMF (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó Cs_2CO_3 (57,7 g, 177 mmol) a T. A., seguido de la adición de 2,2,2–trifluoroetilo trifluorometanosulfonato (20,5 g, 88,5 mmol) por goteo a 0

˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se diluyó con 200 mL de EtOAc y luego se lavó con 3 x 300 mL de agua. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:10). Esto produjo 10,5 g (61 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 196 (M+1).

Etapa 2: 1–(2,2,2–Trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–amina

A una solución agitada de 3–nitro–1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol (7,2 g, 36,9 mmol) en MeOH (70 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó Pd/C (10 % en peso, 720 mg) en porciones. El matraz se evacuó y se volvió a llenar tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. bajo hidrógeno con un balón. El sólido se separó por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Esto produjo 5,8 g (95 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 166,1 (M+1).

Etapa 3: cloruro de 1–(2,2,2–Trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonilo

A una solución agitada de 1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–amina (5,0 g, 30,3 mmol) en HCl (6 M, 50 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL se agregó $NaNO_2$ (2,5 g, 36,4 mmol) en H_2O (20 mL) por goteo con agitación a 0 ˚C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 ˚C, y esta solución se asignó como solución A. Luego $CuSO_4$ (14,5 g, 90,8 mmol) se agregó a un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 500 mL con AcOH (90 mL) como el solvente. Luego SO_2 (g) se hizo burbujear a la solución con agitación a T. A. durante 20 min, y esta solución se asignó como solución B. A la solución B se agregó solución A por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. El residuo se diluyó con 200 mL de agua y se extrajo con 3 x 200 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 5,6 g (bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4: 1–(2,2,2–Trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución agitada de cloruro de 1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonilo (bruto; de la Etapa anterior) en DCM (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se hizo burbujear NH_3 (g) a 0˚C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La solución se concentró al vacío. El producto bruto se eluyó a partir de gel de sílice con

DCM/MeOH (95:5). Esto produjo 4,7 g (67 % en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 230 (M+1).

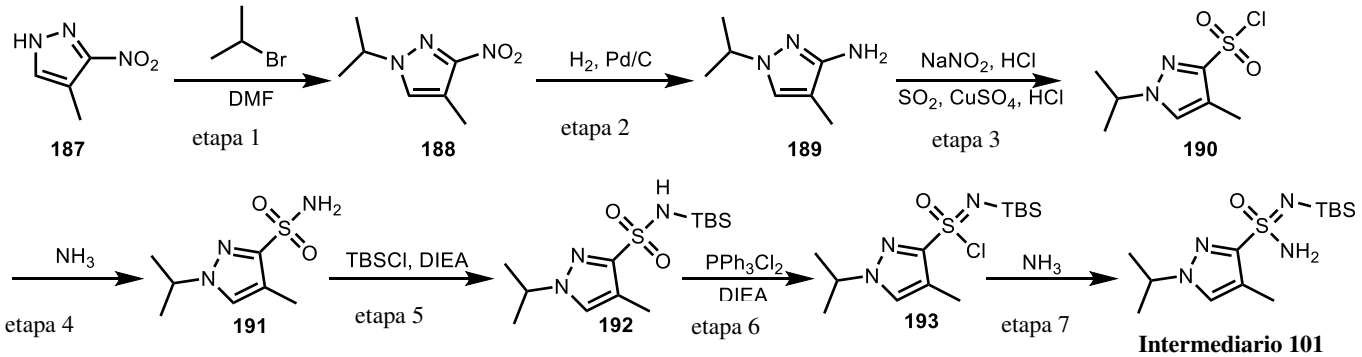
Etapa 5: N–(ter–butildimetilsililo)–1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución agitada de 1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida (3,2 g, 14 mmol) en DCM (100 mL) en matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó DIEA (7,2 g, 55,7 mmol) a T. A., y entonces TBSCl (3,2 g, 20,9 mmol) se agregó en porciones a T. A. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se lavó con 5 x 100 mL de H_2O. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 4,0 g (83 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 344 (M+1).

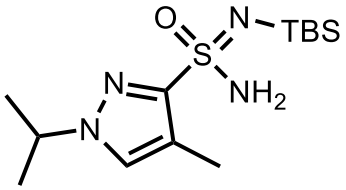
Etapa 6: N'–(ter–butildimetilosililo)–1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

A una solución agitada de PPh_3Cl_2 (15,5 g, 46,6 mmol) en $CHCl_3$ (100 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL bajo nitrógeno se agregó DIEA (7,51 g, 58,2 mmol) por goteo con agitación a 0˚C. Después se agitó durante 10 min a T. A., y a la mezcla anterior se agregó una solución de N–(ter–butildimetilosililo)–1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida (4,0 g, 11,7 mmol) en $CHCl_3$ (30 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se dejó reaccionar durante 30 min a 0˚C. A la mezcla se le hizo burbujear NH_3 (g) con agitación a 0 ˚C durante 15 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 200 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (95:5). Esto produjo 1,8 g (45 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 343 (M+1).

Esquema 44:



Intermediario 101



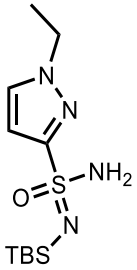
N'–(ter–butildimetilosililo)–1–isopropilo–4–metilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

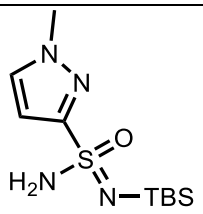
Etapa 1: 1–Isopropilo–4–metilo–3–nitro–1H–pirazol

A una solución agitada de 4–metilo–3–nitro–1H–pirazol (10 g, 78,7 mmol) en DMF (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó K_2CO_3 (32,6 g, 236 mmol) en porciones, entonces se agregó 2–bromopropano (19,4 g, 157 mmol) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante 2 días a T. A. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se diluyó con 100 mL de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con 5 x 200 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:20). Esto produjo 12,3 g (92 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 170 (M+1).

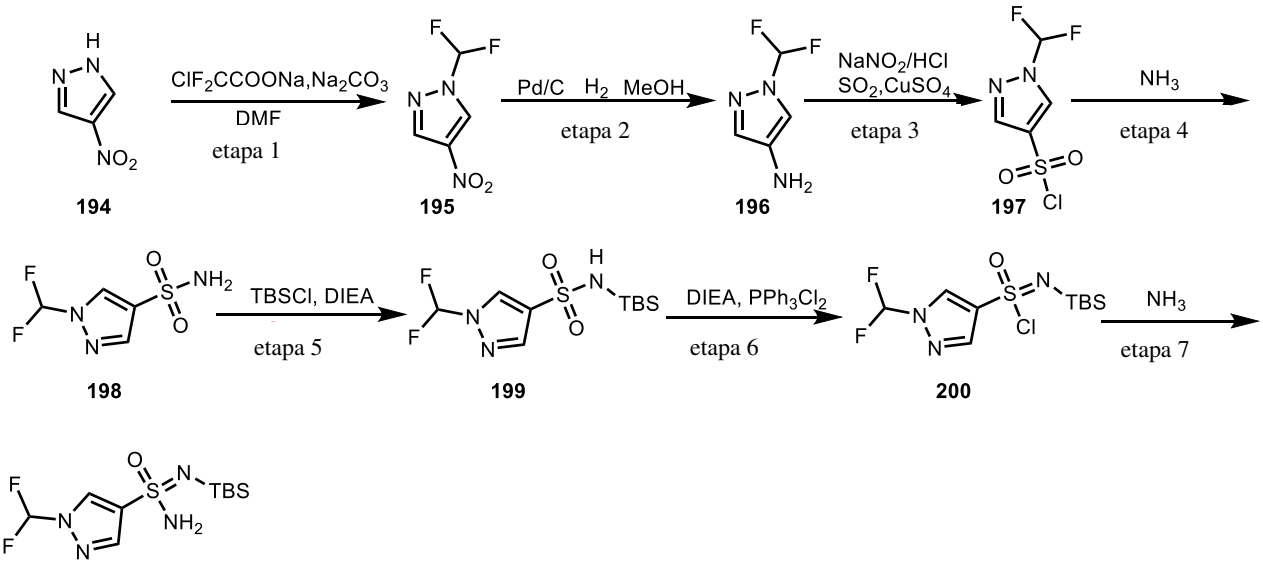
Las Etapas 2–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **182 a** intermediario **100** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr intermediario **101** a partir de compuesto **188**. MS–ESI: 317 (M+1).

Tabla 25. Los Intermediarios en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **187** a Intermediario **101** a los que se muestran en el Esquema 44 a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$
Intermediario 102		N'–(ter–butildimetilosililo)–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	289

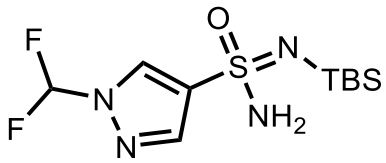
Intermediario 103		N'–(ter–butildimetilosililo)–1–metilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	275

Esquema 45:



Intermediario 104

Intermediario 104



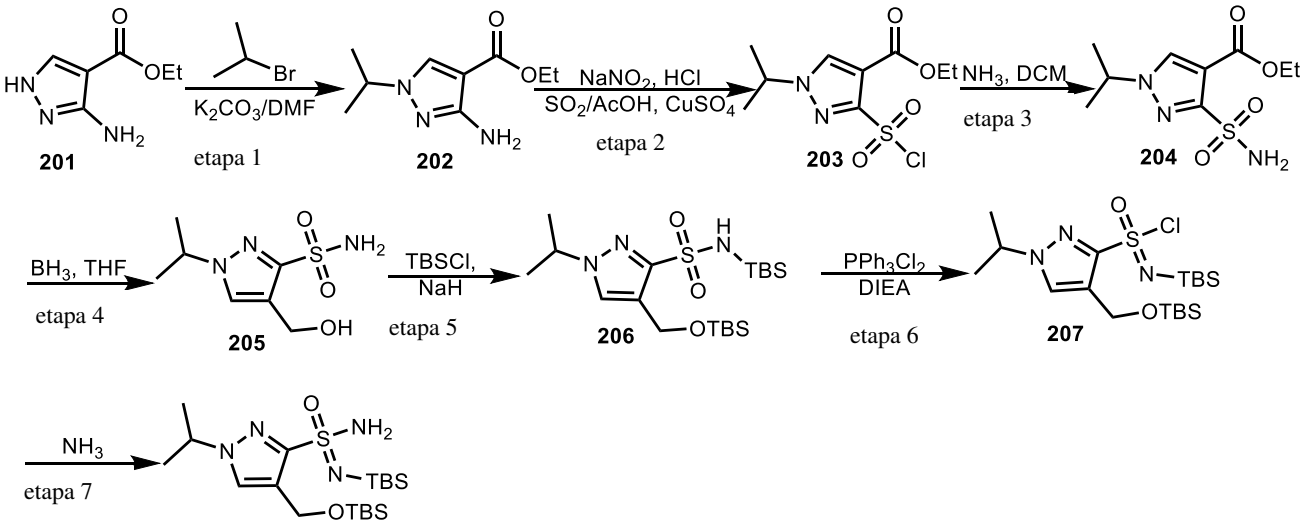
N'–(ter–butildimetilosililo)–1–(difluorometilo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida

Etapa 1: 1–(Difluorometilo)–4–nitro–1H–pirazol

A una solución agitada de 4–nitro–1H–pirazol (15 g, 133 mmol) en DMF (150 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregaron Na_2CO_3 (21,1 g, 199 mmol) y 2–cloro–2,2–difluoroacetato de sodio (24,3 g, 159 mmol) a T. A. La solución resultante se agitó durante 3 h a 90 ˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 100 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 16 g (97 %) del compuesto del título en forma de líquido de color rojo. MS–ESI: 164 (M+1).

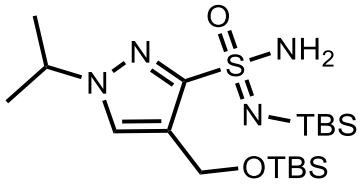
Las Etapas 2–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **182 a** intermediario **100** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr intermediario **104** a partir de compuesto **195**. MS–ESI: 311 (M+1).

Esquema 46:



Intermediario 105

Intermediario 105



<u>N'–(ter–butildimetilosililo)–4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida</u>

La Etapa 1 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **187** a compuesto **188** a los que se muestran en el Esquema 44 a fin de lograr compuesto **202** a partir de compuesto **201**. MS–ESI: 198 (M+1).

Las Etapas 2–3 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **183** a compuesto **185** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr compuesto **204** a partir de compuesto **202**. MS–ESI: 262 (M+1).

Etapa 4: 4–(Hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución agitada de etilo 1–isopropilo–3–sulfamoilo–1H–pirazol–4–carboxilato (1,5 g, 5,3 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó BH_3–THF (1 M, 6,4 mL, 6,4 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La

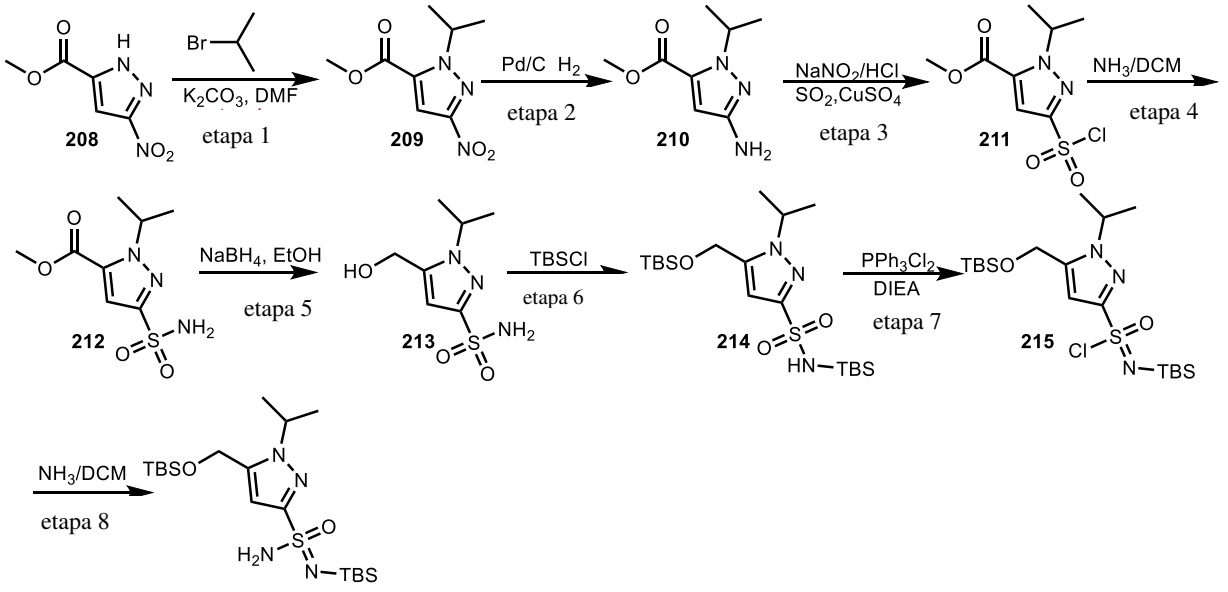
solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se apagó mediante la adición de 50 mL de agua y se extrajo con 2 x 100 mL de EtOAc, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1/1). Esto produjo 1,1 g (94 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 220 (M+1).

Etapa 5: N–(ter–butildimetilosililo)–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3– sulfonamida

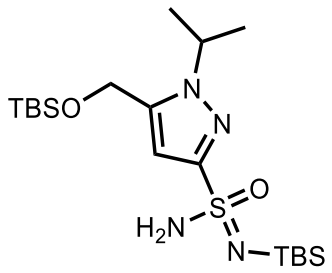
A una solución agitada de 4–(hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonamida (1,2 g, 6,0 mmol) en THF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 867 mg, 36 mmol) en porciones a 0 ˚C, seguido de la adición de TBSCl (1,8 g, 12,0 mmol) en pequeñas porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La mezcla resultante se apagó mediante la adición de 50 mL de agua y se extrajo con 2 x 100 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 1,2 g (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 448 (M+1).

Las Etapas 6–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **186** a Intermediario **100** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr intermediario **105** a partir de compuesto **206**. MS–ESI: 447 (M+1).

Esquema 47:



Intermediario 106



N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

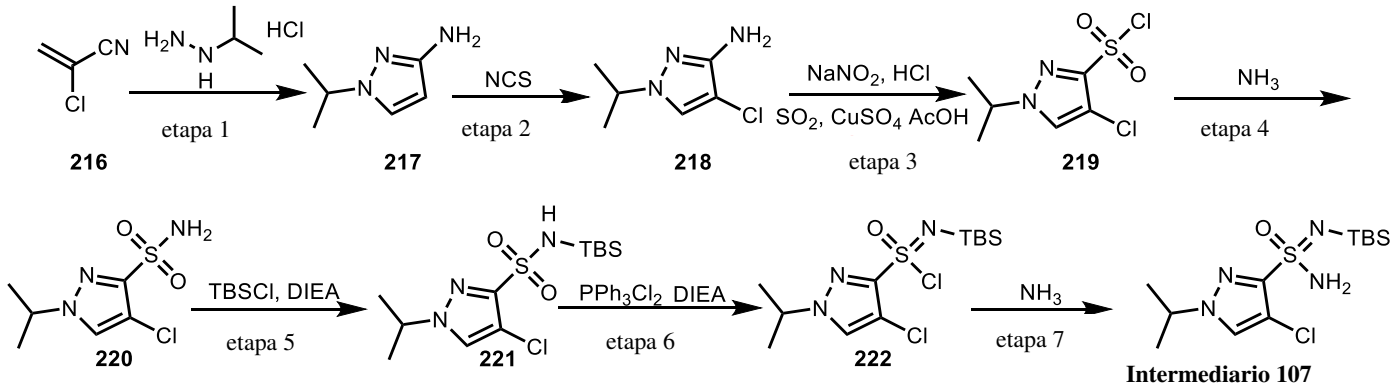
Las Etapas 1–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **187** a compuesto **191** a los que se muestran en el Esquema 44 a fin de lograr compuesto **212** a partir de compuesto **208**. MS–ESI: 246 (M–1).

Etapa 5: 5–(Hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonamida

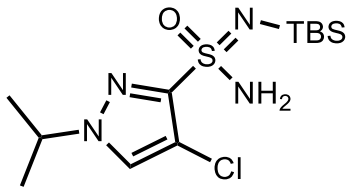
A una solución agitada de metilo 1–isopropilo–3–sulfamoilo–1H–pirazol–5–carboxilato (2,4 g, 9,7 mmol) en etanol (150 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregó $NaBH_4$ (1,84 g, 48,5 mmol) en porciones a 0˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La reacción se apagó mediante la adición de NH_4Cl sat. (ac.) (20 mL) a 0 ˚C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla se ajustó a pH 7 con HCl (ac.). La mezcla resultante se extrajo con 3 x 50 mL de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (3:1). Esto produjo 1,5 g (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 220 (M+1).

Las Etapas 6–8 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **106** a partir de compuesto **216**. MS–ESI: 447 (M+1).

Esquema 48:



Intermediario 107



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–cloro–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: 1–Isopropilo–1H–pirazol–3–amina

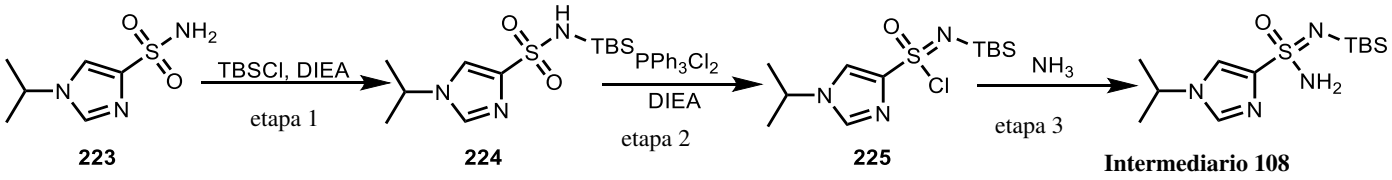
A una solución agitada de isopropilhidrazina clorhidrato (60 g, 546 mmol) en H_2O (600 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L se agregó K_2CO_3 (226 g, 1,64 mol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. Luego 2–cloroacrilonitrilo (28 g, 328 mmol) se agregó a la solución por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a 50 ˚C. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 36 g (90 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 126 (M+1).

Etapa 2: 4–Cloro–1–isopropilo–1H–pirazol–3–amina

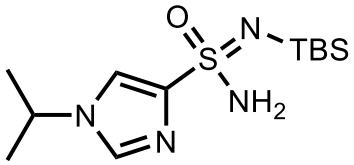
A una solución agitada de 1–isopropilo–1H–pirazol–3–amina (30 g, 240 mmol) en ACN (300 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregó NCS (32 g, 240 mmol) en porciones. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se apagó mediante la adición de 500 mL de agua y se extrajo con 3 x 500 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 25 g (65 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS–ESI: 160 (M+1).

Las Etapas 3–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **183** a Intermediario **100** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr Intermediario **108** a partir de compuesto **218**. MS–ESI: 337 (M+1).

Esquema 49:



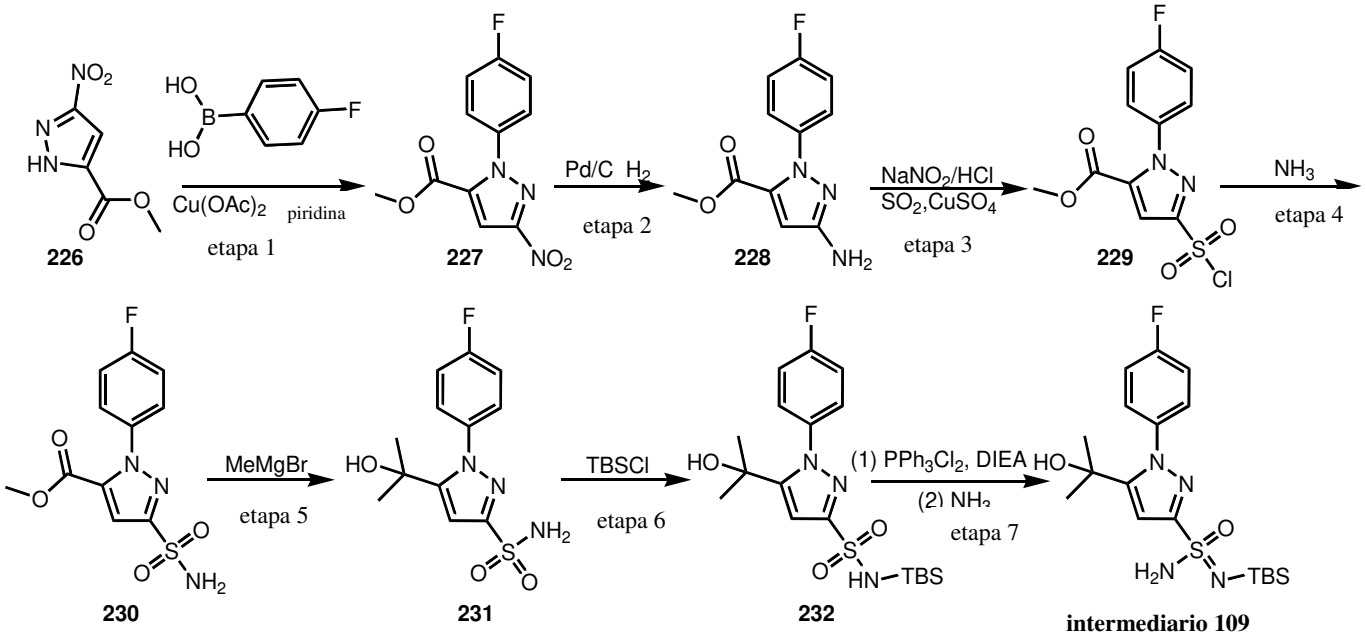
Intermediario 108



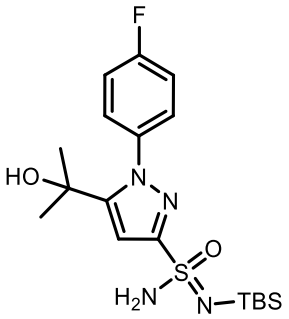
N'–(ter–butildimetilosililo)–1–isopropilo–1H–imidazol–4–sulfonimidamida

Las Etapas 1–3 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **185 a** Intermediario **100** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr Intermediario **108** a partir de compuesto **223**. MS–ESI: 303 (M+1).

Esquema 50:



Intermediario 109



N'–(ter–butildimetilosililo)–1–(4–fluorofenilo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 1–(4–fluorofenilo)–3–nitro–1H–pirazol–5–carboxilato

A una solución agitada de metil 3–nitro–1H–pirazol–5–carboxilato (10 g, 58,4 mmol) en DCM (200 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregaron ácido (4–fluorofenilo)borónico (24,5 g, 175 mmol) y piridina (9,25 g, 117 mmol), seguido de la adición de $Cu(OAc)_2$ (15,9 g, 88 mmol) a T. A. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 6,4 g (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 266 (M+1).

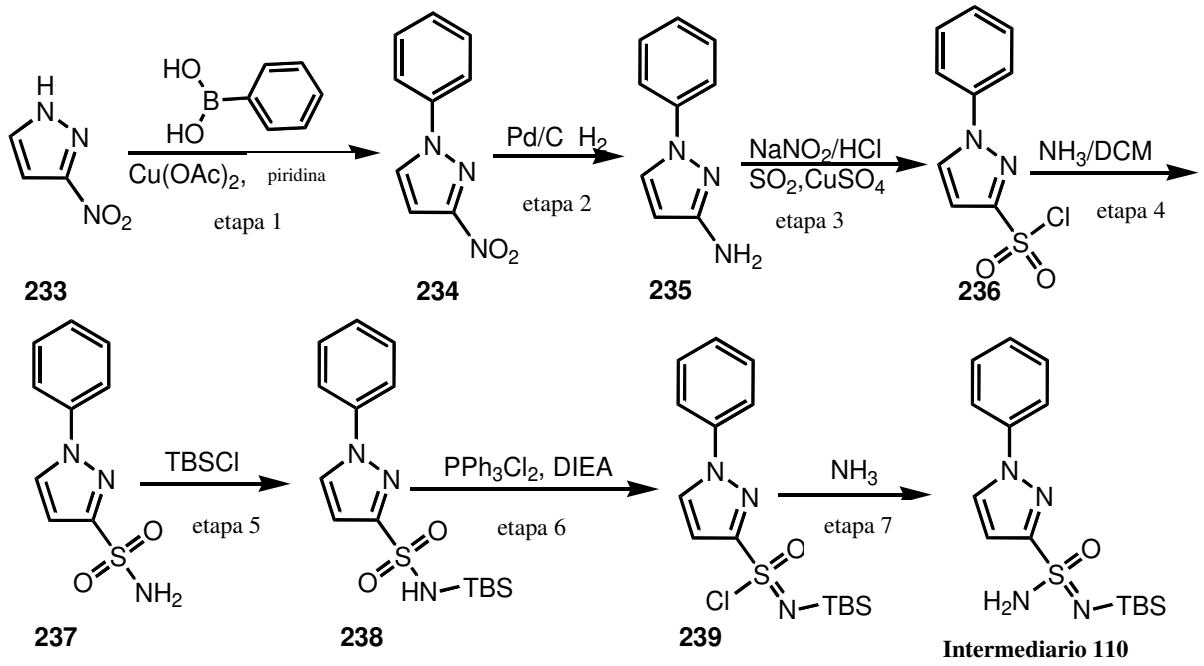
Las Etapas 2–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **182 a** compuesto **185** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr compuesto **230** a partir de compuesto **227**. MS–ESI: 298 (M–1).

Etapa 5: 1–(4–Fluorofenilo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida

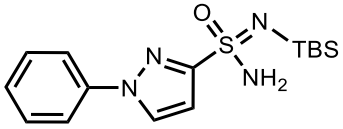
A una solución agitada de metilo 1–(4–fluorofenilo)–3–sulfamoilo–1H–pirazol–5–carboxilato (2,8 g, 9,4 mmol) en THF (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó MeMgBr en THF (3 M, 16 mL, 48 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 ˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 20 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 1,2 g (43 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 300 (M+1).

Las Etapas 6–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **109** a partir de compuesto **231**. MS–ESI: 432 (M+1).

Esquema 51:



Intermediario 110

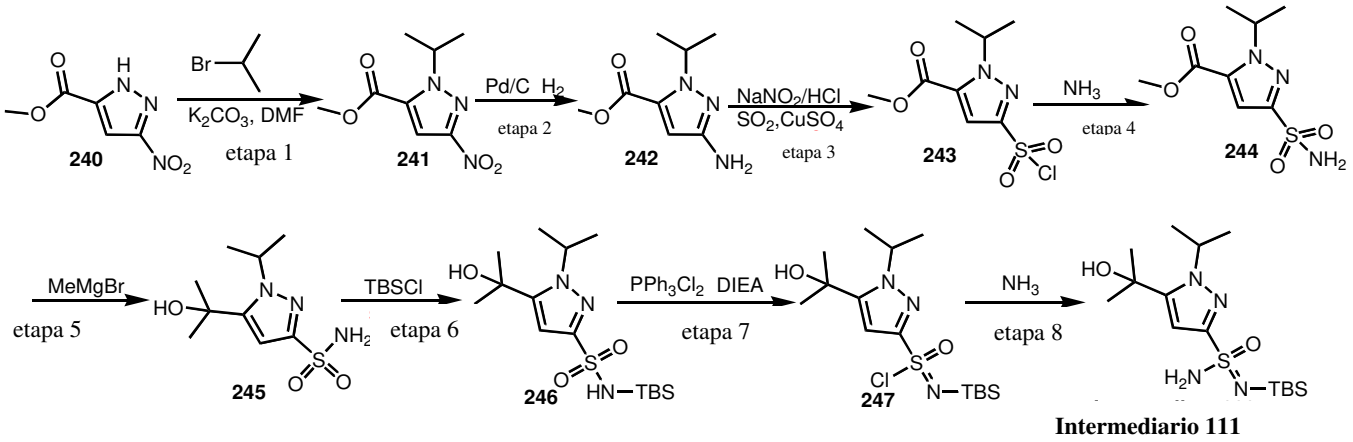


N'–(ter–butildimetilosililo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

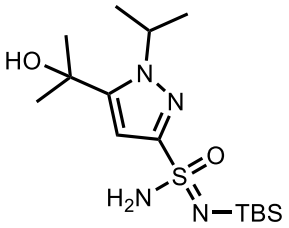
Las Etapas 1–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **226** a compuesto **230** a los que se muestran en el Esquema 50 a fin de lograr compuesto **237** a partir de compuesto **233**. MS–ESI: 222 (M–1).

Las Etapas 5–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **110** a partir de compuesto **237**. MS–ESI: 337 (M+1).

Esquema 52:



Intermediario 111

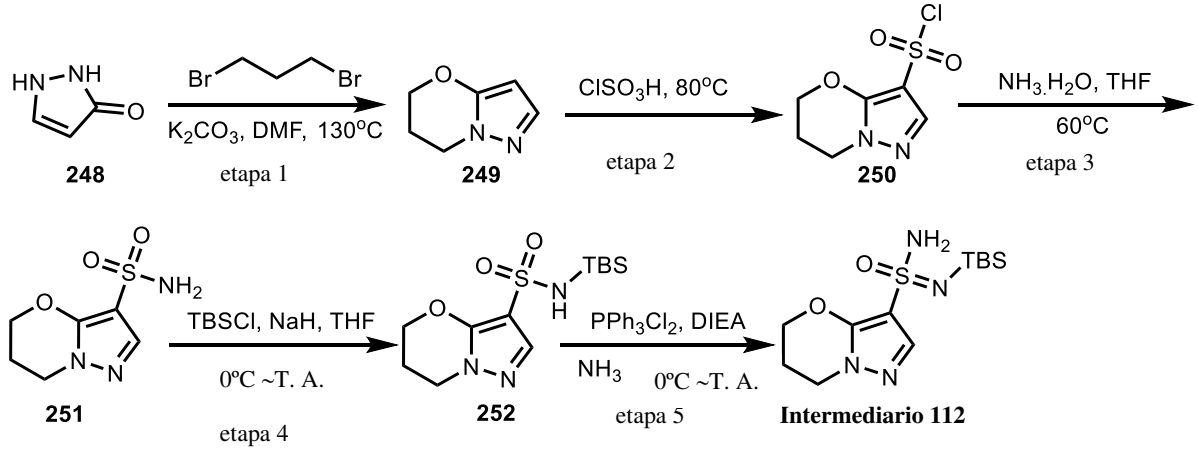


N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

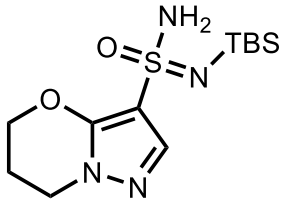
Las Etapas 1–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **187** a compuesto **191** a los que se muestran en el Esquema 44 a fin de lograr compuesto **244** a partir de compuesto **240**. MS–ESI: 246 (M–1).

Las Etapas 5–8 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **230 a** Intermediario **109** a los que se muestran en el Esquema 50 a fin de lograr Intermediario **111** a partir de compuesto **244**. MS–ESI: 361 (M+1).

Esquema 53:



Intermediario 112



N'–(*ter*–butildimetilosililo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida

Etapa 1: 6,7–Dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina

A una solución agitada de 1,2–dihidro–3H–pirazol–3–ona (42 g, 500 mmol) en DMF (500 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L bajo nitrógeno se agregó K_2CO_3 (138 g, 1,0 mol) en porciones a T. A., seguido de la adición de 1,3–dibromopropano (111 g, 550 mmol) por goteo a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 130 ˚C. La materia insoluble se separó por filtración, el filtrado se vertió en 1,5 L de agua y se extrajo con 3 x 500 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con éter de petróleo/EtOAc (20:1) a fin de lograr 24,8 g (40 %) el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 125 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,30–2,23 (m, 2H).

Etapa 2: cloruro de 6,7–Dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonilo

Una solución de 6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina (24 g, 194 mmol) en ácido clorosulfónico (143 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL bajo nitrógeno se agitó durante 16 h a 80 ˚C. La mezcla de reacción se vertió en 1,5 L de agua/hielo muy lentamente y se extrajo con 3 x 500 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se lavó con 300 mL de PE. Esto produjo 28,1 g (65,0 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 223/225 (M+1).

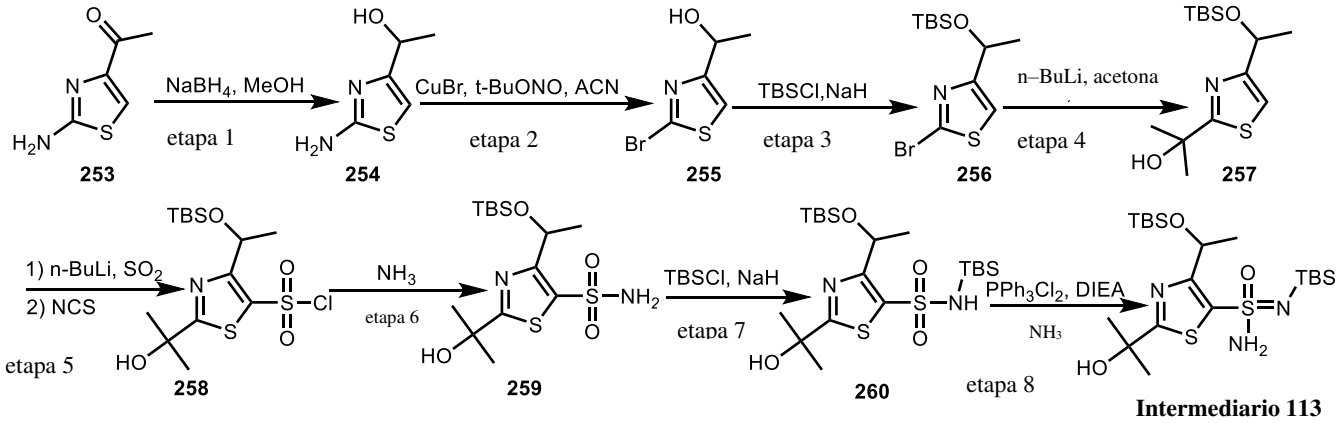
Etapa 3: 6,7–Dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonamida

A una solución agitada de amoníaco (30 % en peso, 40 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL bajo nitrógeno se agregó cloruro de 6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonilo (28 g, 126 mmol) en THF (80 mL) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante 16 h a 60 ˚C. El solvente orgánico se eliminó mediante la concentración bajo presión reducida. La capa de agua se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron

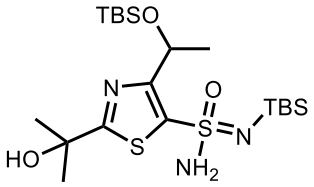
bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (1:1). Esto produjo 16,9 g (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 202 (M–1). ^{1}H RMN (300 MHZ, DMSO–*d*$_6$): δ 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 4,40 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,25–2,15 (m, 2H).

Las Etapas 4–5 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **112** a partir de compuesto **251**. MS–ESI: 317 (M+1).

Esquema 54:



Intermediario 113



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–(1–(ter–butildimetilosililoxi)etilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 1–(2–Aminotiazol–4–ilo)etanol

A una solución agitada de 1–(2–aminotiazol–4–ilo)etan–1–ona (5,6 g, 39,4 mmol) en MeOH (100 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL bajo nitrógeno se agregó $NaBH_4$ (2,24 g, 59,2 mmol) en porciones por debajo de 5˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 500 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 3 x 300 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 5,68 g (99 %) del compuesto del título bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 145 (M+1).

Etapa 2: 1–(2–Bromotiazol–4–ilo)etanol

A una solución agitada de 1–(2–aminotiazol–4–ilo)etanol (5,68 g, bruto) en ACN (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregaron CuBr (8,48 g, 59,1 mmol) y ter–butilo nitrito (6,09 g, 59,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 65 ˚C. La materia insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:4). Esto produjo 3,03 g (37 % , en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 208 (M+1).

Etapa 3: 2–Bromo–4–(1–(ter–butildimetilosililoxi)etilo)tiazol

A una solución agitada de 1–(2–bromotiazol–4–ilo)etanol (4,0 g, 19,2 mmol) en THF (70 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 1,54 g, 38,4 mmol) a 0 ˚C. Esto fue seguido de la adición de una solución de TBSCl (5,80 g, 38,4 mmol) en THF (10 mL) por goteo a 0 ˚C durante 3 min. La solución resultante se agitó durante 10 h a T. A. La solución resultante se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con 3 x 100 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 7,0 g (bruto) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 322 (M+1).

Etapa 4: 2–(4–(1–(Ter–butildimetilosililoxi)etilo)tiazol–2–ilo)propan–2–ol

A una solución agitada de 2–bromo–4–(1–(ter–butildimetilosililoxi)etilo)tiazol (5,2 g, 16,1 mmol) en THF (100 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,5 M, 16 mL, 40,3 mmol) por goteo a –70 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/EtOH. La solución resultante se agitó durante 50 min a –70 ˚C. Luego propan–2–ona (9,37 g, 161 mmol) se agregó por goteo a la solución anterior a –70 ˚C. La solución resultante se dejó reaccionar con agitación durante un tiempo adicional 60 min a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 100 mL de NH_4Cl sat. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:30). Esto produjo 3,03 g (62 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 302 (M+1).

Etapa 5: 4–(1–(Ter–butildimetilosililoxi)etilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

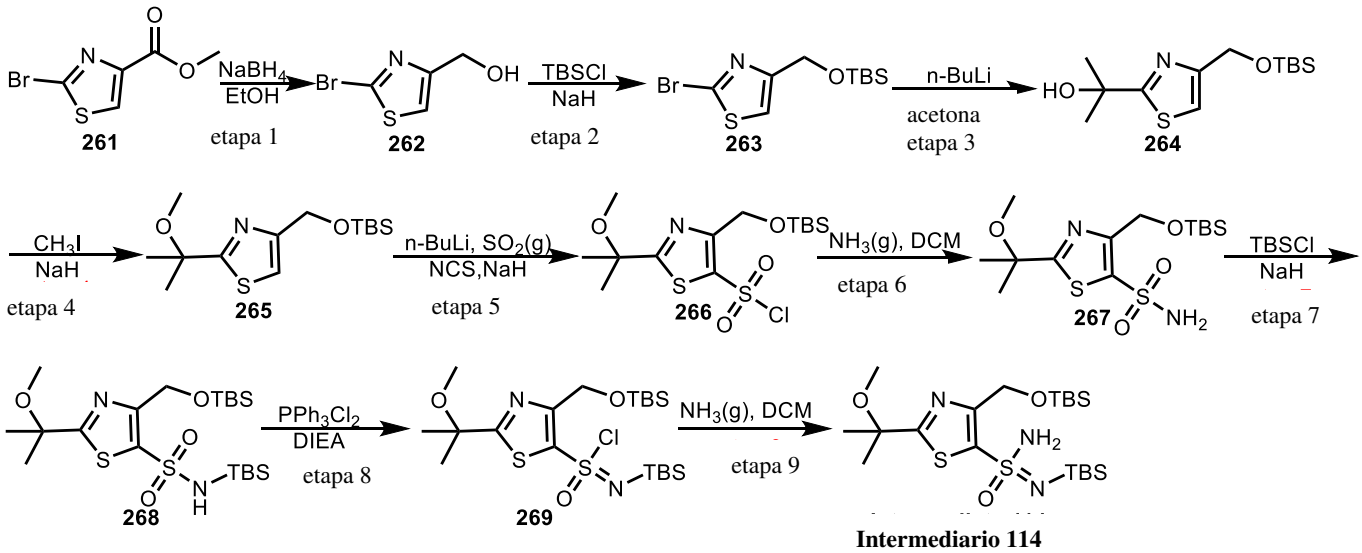
A una solución agitada de 2–(4–(1–(ter–butildimetilosililoxi)etilo)tiazol–2–ilo)propan–2–ol (300 mg, 1,0 mmol) en THF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,5 M, 2,0 mL, 5,0 mmol) por goteo a –70 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/EtOH. La solución resultante se agitó durante 30 min a –70 ˚C. Luego SO_2 se hizo burbujear en la solución anterior a –70 ˚C durante 30 min. Entonces la solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La solución de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se disolvió en DCM (15 mL). Luego se agregó NCS (199 mg, 1,5 mmol) en pequeñas porciones a T. A. a la solución anterior. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un tiempo adicional 2 h a T. A. La mezcla resultante se apagó con 15 mL de H_2O, la capa orgánica se recogió y se lavó con 3 x 15 mL de agua, entonces se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 400 mg (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 6: N–(ter–butildimetilosililo)–4–(1–(ter–butildimetilosililoxi)etilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo) tiazol–5–sulfonamida

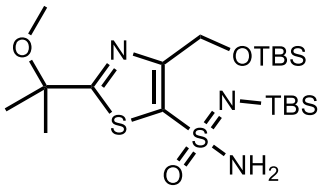
A una solución agitada de 4–(1–(ter–butildimetilosililoxi)etilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol– 5–sulfonamida (400 mg, bruto, de la Etapa anterior) en DCM (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se le hizo burbujear NH_3 (gas) durante 10 min a 0 ˚C. La reacción se agitó durante 30 min a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc /PE (1:1) a fin de lograr el compuesto del título (1,49 g, 52 % , en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 495 (M+1).

Las Etapas 7–8 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205** a Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **113** a partir de compuesto **259**. MS–ESI: 494 (M+1).

Esquema 55:



Intermediario 114



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

La Etapa 1 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **212 a** compuesto **213** a los que se muestran en el Esquema 47 a fin de lograr compuesto **262** a partir de compuesto **261**. MS–ESI: 194/196 (M+1).

Las Etapas 2–3 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **255 a** compuesto **257** a los que se muestran en el Esquema 54 a fin de lograr compuesto **264** a partir de compuesto **262**. MS–ESI: 288 (M+1).

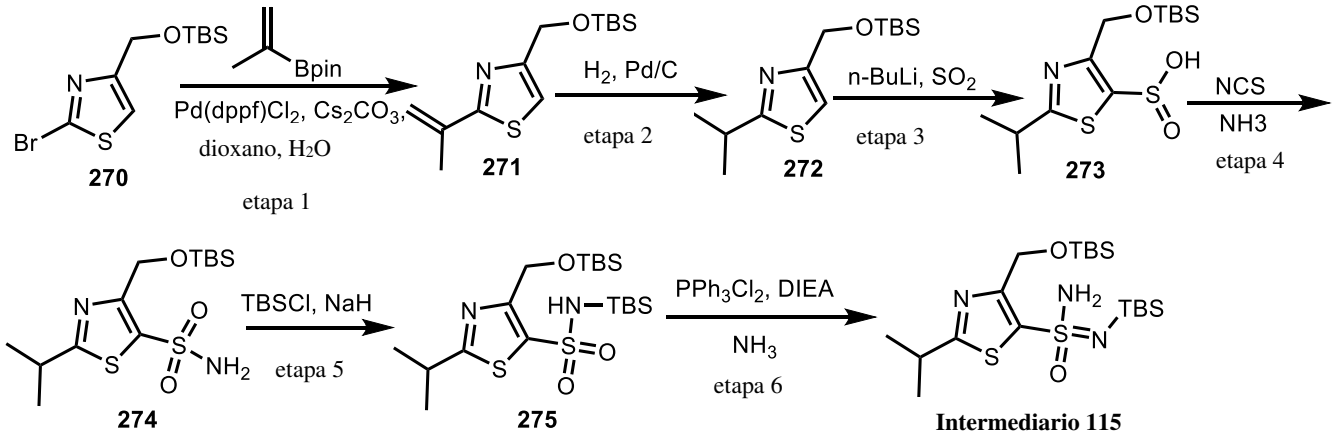
Etapa 4: 4–((Ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol

A una solución agitada de 2–(4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)tiazol–2–ilo)propan–2–ol (2,4 g, 8,3 mmol) en THF (30 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 50 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 996 mg, 24,9 mmol) en porciones a 0 ˚C seguido de la adición de yodometano (3,55 g, 25 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. La reacción se apagó con 50 mL de agua/hielo. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 100 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al

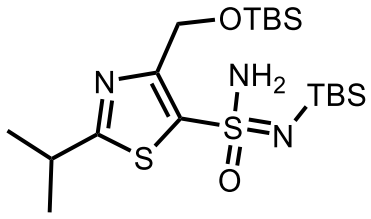
vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:20). Esto produjo 1,7 g (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 302 (M+1).

Las Etapas 5–9 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **257** a Intermediario **113** a los que se muestran en el Esquema 54 a fin de lograr Intermediario **114** a partir de compuesto **265**. MS–ESI: 494 (M+1).

Esquema 56:



Intermediario 115



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–isopropilotiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 4–((Ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(prop–1–en–2–ilo)tiazol

A una solución agitada de 4,4,5,5–tetrametilo–2–(prop–1–en–2–ilo)–1,3,2–dioxaborolano (41 g, 244 mmol) en dioxano (420 mL) y agua (105 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 L bajo nitrógeno se agregaron 2–bromo–4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)tiazol (25 g, 81 mmol), Cs_2CO_3 (53 g, 162 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (5,95 g, 8,1 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 ˚C. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se concentró al vacío y se diluyó con 400 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 350 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (15:85). Esto

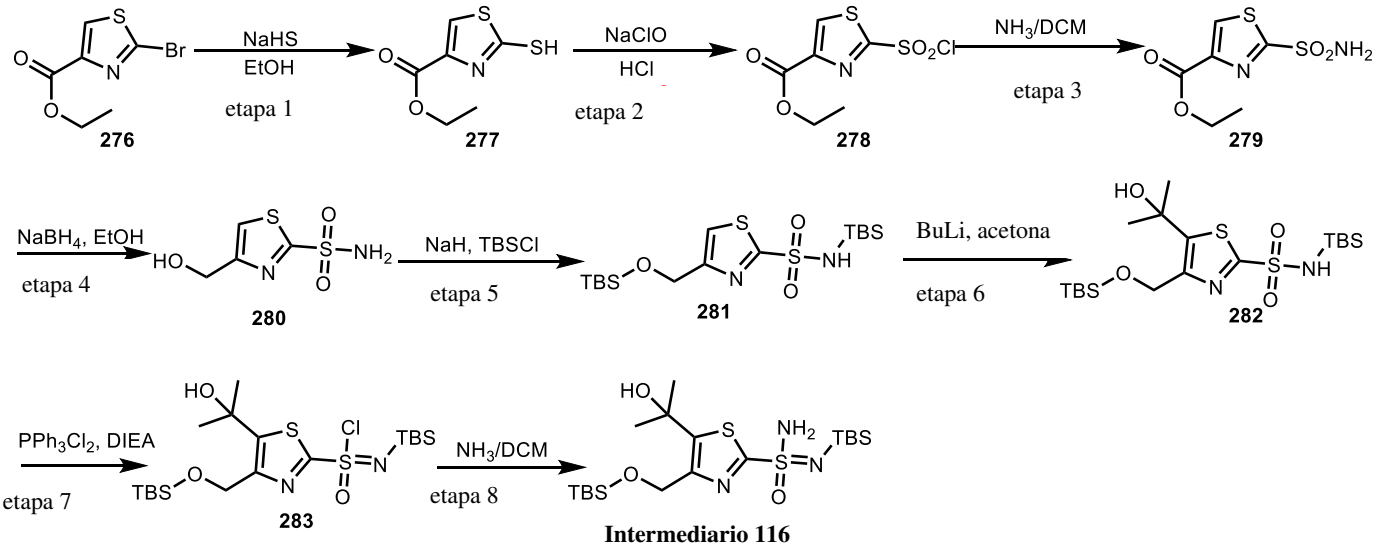
produjo 18 g (82 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 270 (M+1).

Etapa 2: 4–((Ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–isopropilotiazol

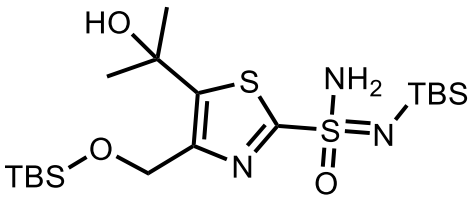
A una solución de 4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–2–(prop–1–en–2–ilo)tiazol (19 g, 71 mmol) en isopropanol (350 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L bajo nitrógeno se agregó Pd/C (10 % en peso, 2,0 g) en porciones. El matraz se evacuó y se volvió a llenar tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. bajo hidrógeno con un balón. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:9). Esto produjo 15 g (78 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. MS–ESI: 272 (M+1).

Las Etapas 3–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **257** a Intermediario **113** a los que se muestran en el Esquema 54 a fin de lograr Intermediario **115** a partir de compuesto **272**. MS–ESI: 464 (M+1).

Esquema 57:



Intermediario 116



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida

Etapa 1: Etilo 2–mercaptotiazol–4–carboxilato

A una solución agitada de etilo 2–bromotiazol–4–carboxilato (30 g, 127 mmol) en EtOH (200 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L se agregó NaSH (36 g, 635 mmol) en porciones. La solución resultante se agitó durante 3 h a 85 ˚C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 200 mL de H_2O. El valor de pH de la solución se ajustó a 3 con HCl (1 M) por debajo de 5 ˚C. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto produjo 22 g (91,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 190 (M+1).

Etapa 2: Etilo 2–(clorosulfonilo)tiazol–4–carboxilato

A una solución agitada de etilo 2–mercaptotiazol–4–carboxilato (16 g, 84,5 mmol) en HCl (6 M, 100 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregó NaClO (10 % en peso, 150 mL, 2,22 mol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 ˚C. La mezcla de reacción se diluyó con 500 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Esto produjo 10,8 g (bruto) compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: Etilo 2–sulfamoilotiazol–4–carboxilato

A una solución agitada de etilo 2–(clorosulfonilo)tiazol–4–carboxilato (10,8 g, bruto) en DCM (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se le hizo burbujear NH_3 (g) durante 20 min a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 ˚C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 18 g (65,5 % en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 237 (M+1).

Etapa 4: 4–(Hidroximetilo)tiazol–2–sulfonamida

A una solución agitada de etilo 2–sulfamoilotiazol–4–carboxilato (18 g, 76 mmol) en EtOH (200 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregó $NaBH_4$ (8,65 g, 229 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 300 mL de agua y se extrajo con 2 x 300 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 7,6 g (51,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 195 (M+1).

Etapa 5: N–(ter–butildimetilosililo)–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)tiazol–2–sulfonamida

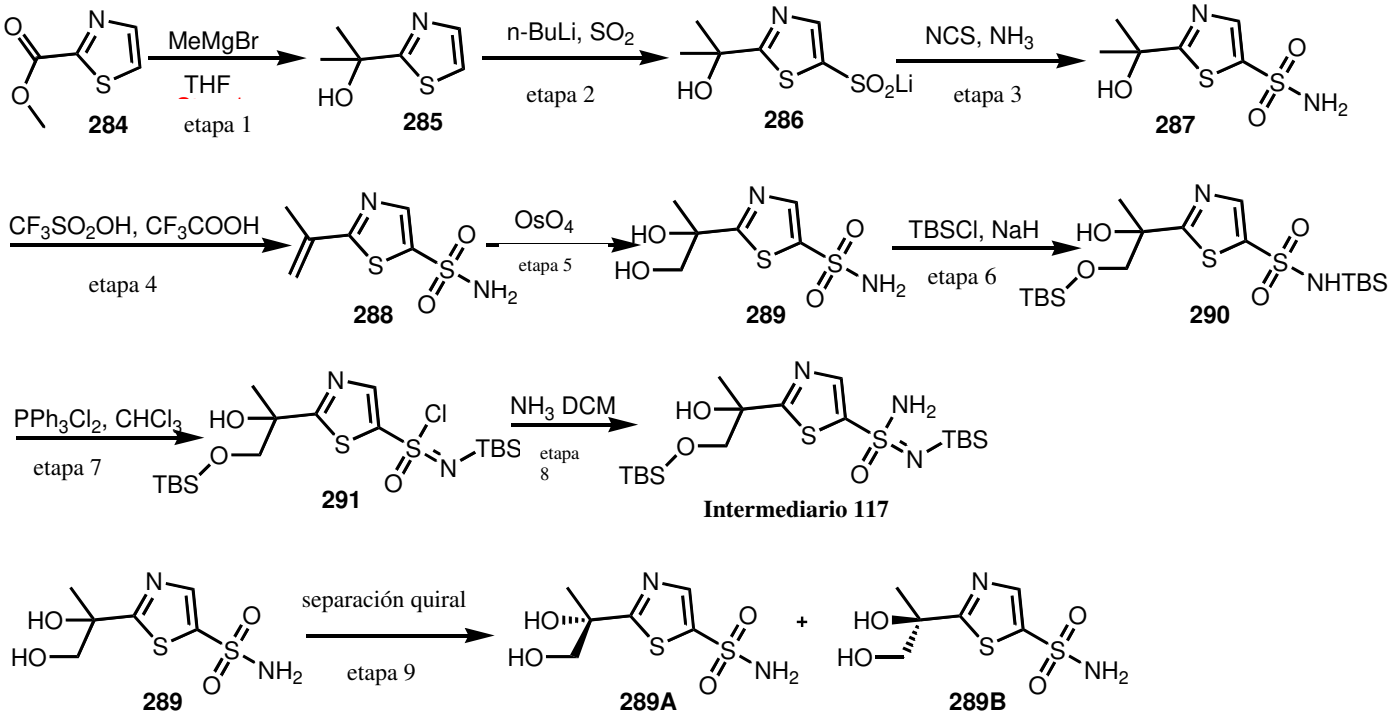
A una solución agitada de 4–(hidroximetilo)tiazol–2–sulfonamida (3,1 g, 16 mmol) en THF (25 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 3,06 g, 128 mmol) en varios lotes a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 ˚C. A la mezcla anterior se agregó TBSCl (7,22 g, 47,9 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La reacción luego se apagó con 50 mL de agua y se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (5:1). Esto produjo 3,06 g (45 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 423 (M+1).

Etapa 6: N–(ter–butildimetilosililo)–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo) tiazol–2–sulfonamida

A una solución agitada de N–(ter–butildimetilosililo)–4–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)tiazol–2– sulfonamida (3,0 g, 7,1 mmol) en THF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,5 M, 4,0 mL, 10 mmol) por goteo a –78 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/EtOH. La solución resultante se agitó durante 1 h a –78 ˚C. Esto fue seguido de la adición de propan–2–ona (4,12 g, 71 mmol) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 20 mL de agua/hielo y se extrajo con 3 x 50 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:10). Esto produjo 1,5 g (44 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 481 (M+1).

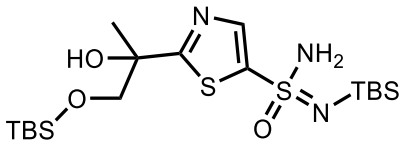
Las Etapas 7–8 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **186** a Intermediario **100** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr Intermediario **116** a partir de compuesto **282**. MS–ESI: 480 (M+1).

Esquema 58:



estereoquímica absoluta no confirmada

Intermediario 117



N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 2–(Tiazol–2–ilo)propan–2–ol

A una solución agitada de 1–(tiazol–2–ilo)etanona (200 g, 1,6 mol) en THF (4 L) en un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 10 L bajo nitrógeno se agregó MeMgBr en THF (3 M, 942 mL, 2,83 mol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 ˚C. La solución se agitó durante 16 h a T. A. Entonces la reacción se apagó mediante la adición de 3 L de NH_4Cl sat. La solución resultante se extrajo con 3 x 1,0 L de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/PE (1:3 a 1:1). Esto produjo 210 g (93 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón. MS–ESI: 144,0 (M+1).

Etapa 2: 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfinato de litio

A una solución agitada de 2–(tiazol–2–ilo)propan–2–ol (20 g, 140 mmol) en THF (400 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,50 M, 140 mL, 350 mmol) por goteo a –78 ˚C. Entonces la solución resultante se agitó durante 1 h a –78 ˚C. Luego se hizo burbujear SO_2 (g) en la solución a –50 ˚C durante 20 min. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un tiempo adicional 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró directamente bajo vacío. Esto produjo 20 g (bruto) del compuesto del título como un sólido bruto de color amarillo MS–ESI: 206 (M–1).

Etapa 3: 2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

A una solución agitada de 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1,3–tiazol–5–sulfinato de litio (20 g, bruto) en DCM (400 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L se agregó NCS (18,8 g, 141 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción se apagó con 500 mL de agua, entonces se extrajo con 3 x 500 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego NH_3 (g) se hizo burbujear en la mezcla de DCM durante 30 min a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1/1). Esto produjo 2,0 g (6,43 % en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 223 (M+1).

Etapa 4: 2–(Prop–1–en–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

A una solución agitada de 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida (50 g, 225 mmol,) en CF_3SO_3H (60 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregó TFA (60 mL) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante 16 h a 50 ˚C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El valor de pH del residuo se ajustó a 8 con NaOH ac. (3 % en peso). La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 10 g (21 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 205 (M+1).

Etapa 5: 2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

A una solución agitada de 2–(prop–1–en–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida (10 g, 49 mmol) en t–BuOH (40 mL) y acetona (40 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó NMO (11,5 g, 97,9 mmol), y la solución resultante se agitó durante 15 min a T. A. Luego a esto se agregó una solución de OsO_4 (1,24 g, 4,9 mmol) en H_2O (60 mL) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La reacción luego se apagó mediante la

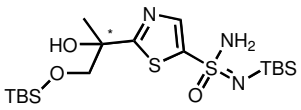
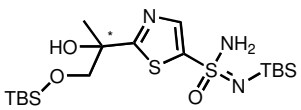
adición de $Na_2S_2O_3$ ac. sat. (50 mL). La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se eluyó a partir de gel de sílice con MeOH/DCM (7:100). Esto produjo 5,0 g (43 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 239 (M+1).

Las Etapas 6–8 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **117** a partir de compuesto **289**. MS–ESI: 466 (M+1).

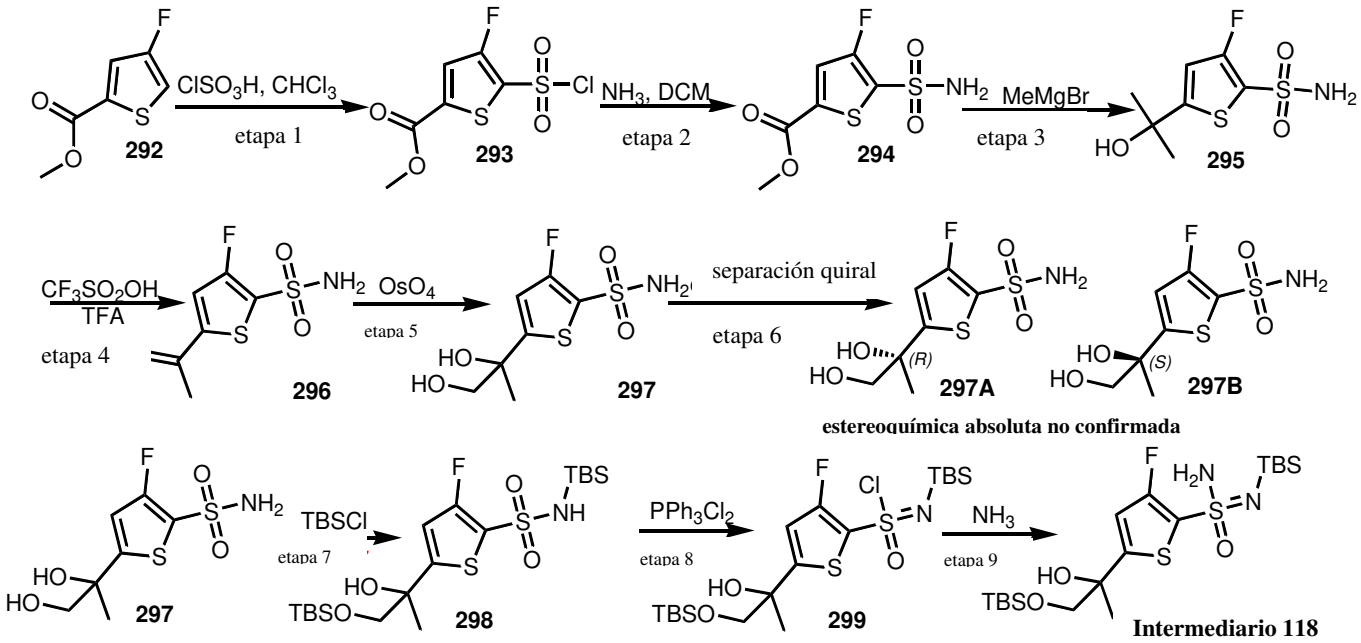
Etapa 9: (R) y (S) 2–(1,2–dihidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

Compuesto **289** (5 g) se resolvió por HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones: CHIRALPAK AD, 5*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH (2 mM NH_3–MeOH); Caudal: 200 mL/min; Gradiente: 40 % B; UV 220 nm; Rt_1: 3,5 min (Compuesto **289A**); Rt_2: 5,6 min (Compuesto **289B**). Esto produjo 2,0 g (99 % ee) de Compuesto **289A** y 2,1 g (98 % ee) de Compuesto **289B**, ambos, como sólidos de color blanco. MS–ESI: 237 (M–1).

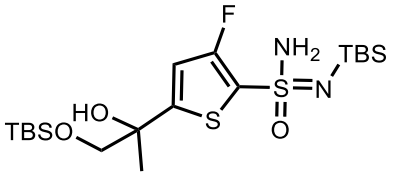
Tabla 26A. Los Intermediarios **117A** y 1**17B** en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **289** a Intermediario **117** a los que se muestran en el Esquema 58 usando Compuesto **289A** y Compuesto **289B.**

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^-$
Intermediario 117A		(S) o (R) N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(1–(ter–butildimetilosililoxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	466
Intermediario 117B		(R) o (S) N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(1–(ter–butildimetilosililoxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	466

Esquema 59:



Intermediario 118



N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 5–(clorosulfonilo)–4–fluorotiofeno–2–carboxilato

A una solución agitada de metilo 4–fluorotiofeno–2–carboxilato (10 g, 62,4 mmol) en $CHCl_3$ (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregó $ClSO_3H$ (21,8 g, 187 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 12 h a T. A. Luego a la mezcla anterior se agregó PCl_5 (65 g, 312 mmol) a 0 ˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 2 h a 50 ˚C. La solución de reacción se vertió en 500 mL de agua/hielo muy lentamente. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Esto produjo una solución del compuesto del título en DCM (1,5 L), que se usó para la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

Etapa 2: Metilo 4–fluoro–5–sulfamoilotiofeno–2–carboxilato

A la solución de DCM preparada en la etapa anterior se le hizo burbujear NH_3 (gas) a 0 ˚C durante 15 minutos. La solución de reacción se agitó durante 3 h a T. A. y se concentró bajo

vacío reducido. El producto bruto se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 7,3 g (49 % , en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 240 (M+1).

Etapa 3: 3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de metilo 4–fluoro–5–sulfamoilotiofeno–2–carboxilato (7,3 g, 30,5 mmol) en THF (200 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L bajo nitrógeno se agregó MeMgBr en THF (3 M, 51 mL, 153 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 14 h a T. A. y luego se apagó mediante la adición de 100 mL de NH_4Cl sat.. La solución resultante se extrajo con 3 x 150 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5 a 1:1). Esto produjo 5,5 g (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 240 (M+1).

Las Etapas 4–5 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **287** a compuesto **289** a los que se muestran en el Esquema 58 a fin de lograr compuesto **297** a partir de compuesto **295**. MS–ESI: 254 (M–1).

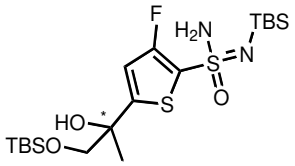
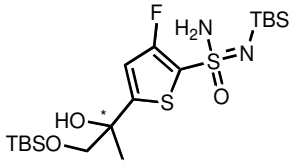
Etapa 6: (R) y (S)–5–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonamida

Compuesto **297** (3,0 g) se resolvió por HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones: Lux® 5 µm Amilosa–1, 5*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH (2 mM NH_3); Caudal: 200 mL/min; Gradiente: 50 % B; UV 220 nm; Rt1: 3 min (297A); Rt2: 6,8 min (297B); Esto produjo 1,1 g de Compuesto **297A** (99 % ee) y 1,0 g de Compuesto **297B** (99 % ee). MS–ESI: 254 (M–1).

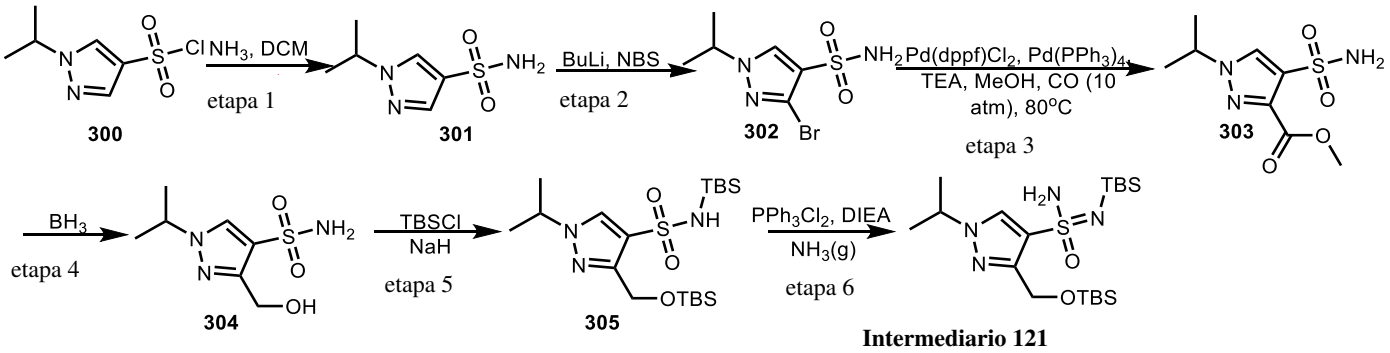
Las Etapas 7–9 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **118** a partir de compuesto **297**. MS–ESI: 483 (M+1).

Tabla 26. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **297** a Intermediario **118** a los que se muestran en el Esquema 59 usando Compuesto **297A** y Compuesto **297B.**

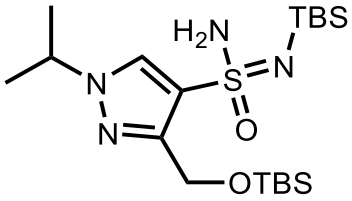
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$

Intermediario 119		(R, RS) o (S, RS) N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida	483
Intermediario 120		(S, RS) o (R, RS) N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida	483

Esquema 60:



Intermediario 121



N'–(ter–butildimetilosililo)–3–((ter–butildimetilosililoxi)metilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonimidamida

Etapa 1: 1–Isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonamida

A una solución agitada de cloruro de 1–isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonilo (6,0 g, 28,8 mmol) en DCM (60 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se hizo burbujear NH_3 (g) a 0 ˚C durante 10 min. La solución de reacción se agitó durante 1 h a T. A. y se concentró bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (1:1). Esto produjo 3,2 g (59 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 190 (M+1).

Etapa 2: 3–Bromo–1–isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonamida

A una solución agitada de 1–isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonamida (6,4 g, 33,8 mmol) en THF (100 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,5 M, 30 mL, 74,4 mmol) por goteo a –78 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/EtOH. Entonces la reacción se agitó durante 1 h a –78 ˚C. A la mezcla anterior se agregó NBS (7,22 g, 40,6 mmol) en THF (20 mL) por goteo a –78 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h más a T. A. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de agua/hielo (50 mL) a 0 ˚C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea inversa con las siguientes condiciones: C18 gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua, 10 % a 50 % gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm. Esto produjo 2,5 g (28 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 268 (M+1).

Etapa 3: Metilo 1–isopropilo–4–sulfamoilo–1H–pirazol–3–carboxilato

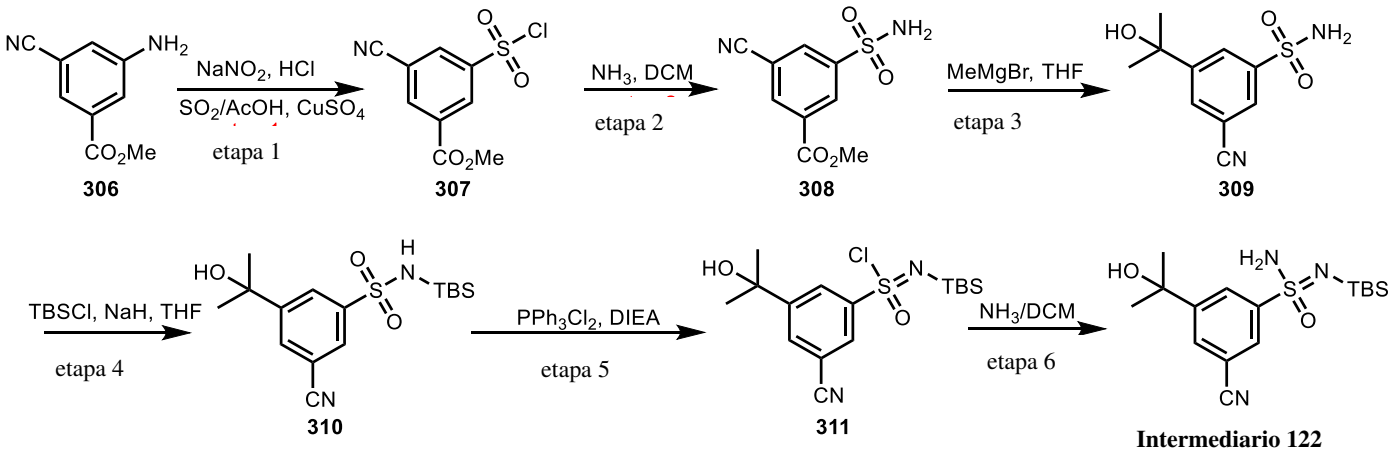
A una solución agitada de 3–bromo–1–isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonamida (2,0 g, 7,46 mmol) en MeOH (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregaron TEA (3,77 g, 37,3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (862 mg, 0,75 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (546 mg, 0,75 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 ˚C bajo atmósfera de CO (10 atm). La materia insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (1:1). Esto produjo 920 mg (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 248 (M+1).

Etapa 4: 3–(Hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonamida

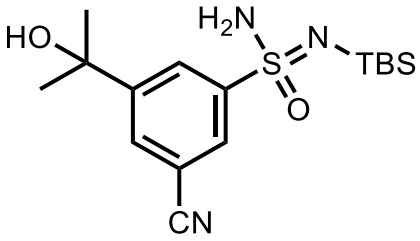
A una solución agitada de metilo 1–isopropilo–4–sulfamoilo–1H–pirazol–3–carboxilato (900 mg, 3,64 mmol) en THF (30 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó BH_3 en THF (1 M, 36 mg, 36 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo. La solución de reacción se agitó durante la noche a 50 ˚C. La reacción se apagó con MeOH (30 mL) a 0 ˚C. La mezcla se ajustó a pH 5~6 con HCl (6 M). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (1:1). Esto produjo 600 mg (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 220 (M+1).

Las Etapas 5–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **121** a partir de compuesto **304**. MS–ESI: 447 (M+1).

Esquema 61:



Intermediario 122



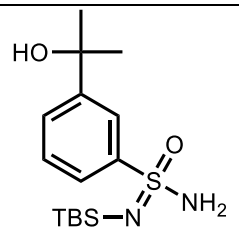
N'–(ter–butildimetilosililo)–3–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–isocianobencenosulfonimidamida

Las Etapas 1–2 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **183** a compuesto **185** a los que se muestran en el Esquema **43** a fin de lograr compuesto **308** a partir de compuesto **306**. MS–ESI: 241 (M+1).

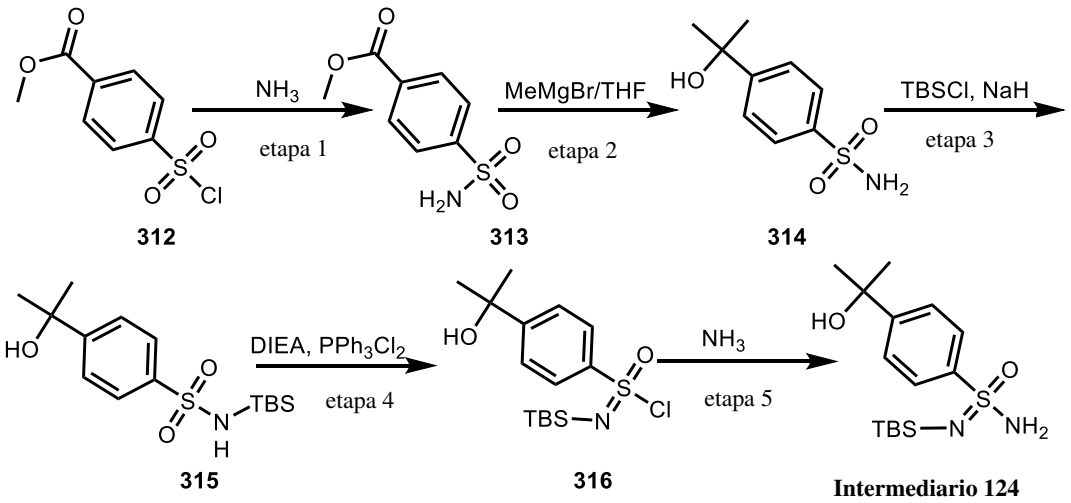
Las Etapas 3–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **230 a** Intermediario **109** a los que se muestran en el Esquema 50 a fin de lograr Intermediario **122** a partir de compuesto **308**. MS–ESI: 354 (M+1).

Tabla 27. Los Intermediarios en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **306** a Intermediario **122** a los que se muestran en el Esquema 61 a partir de materiales de partida apropiados.

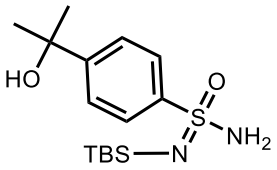
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$

Intermediario 123		N'–(ter–butildimetilosililo)–3–(2–hidroxipropan–2–ilo)bencenosulfonimidamida	329

Esquema 62:



Intermediario 124

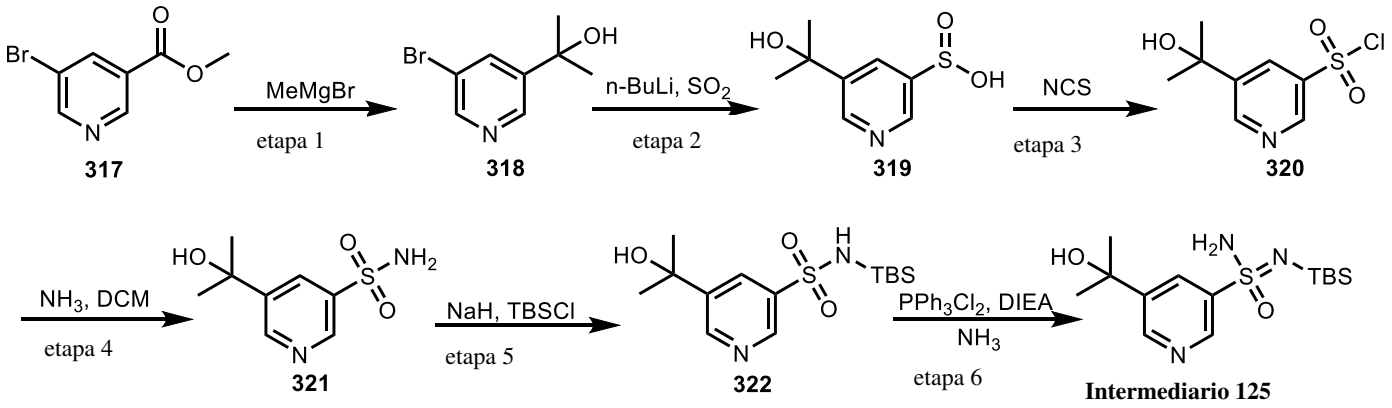


N'–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)bencenosulfonimidamida

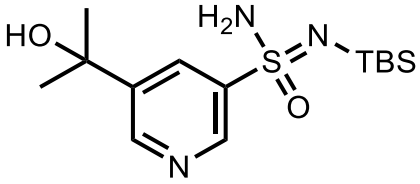
La Etapa 1 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **300 a** compuesto **301** a los que se muestran en el Esquema 60 a fin de lograr compuesto **313** a partir de compuesto **312**. MS–ESI: 214 (M–1).

Las Etapas 2–5 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **230 a** Intermediario **109** a los que se muestran en el Esquema 50 a fin de lograr Intermediario **124** a partir de compuesto **313**. MS–ESI: 329 (M+1).

Esquema 63:



Intermediario 125

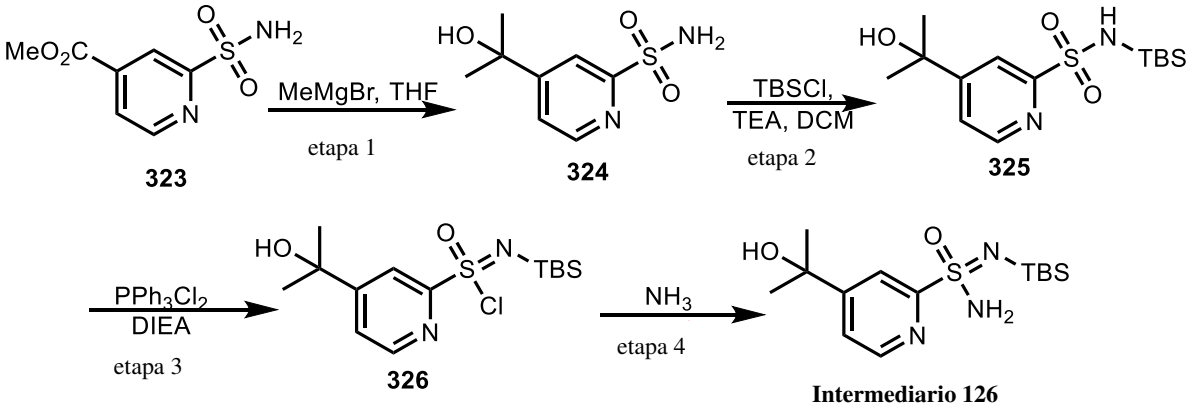


N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida

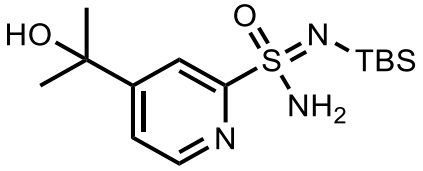
Las Etapas 1–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **284** a compuesto **287** a los que se muestran en el Esquema 58 a fin de lograr compuesto **321** a partir de compuesto **317**. MS–ESI: 215 (M+1).

Las Etapas 5–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **125** a partir de compuesto **321**. MS–ESI: 330 (M+1).

Esquema 64:



Intermediario 126

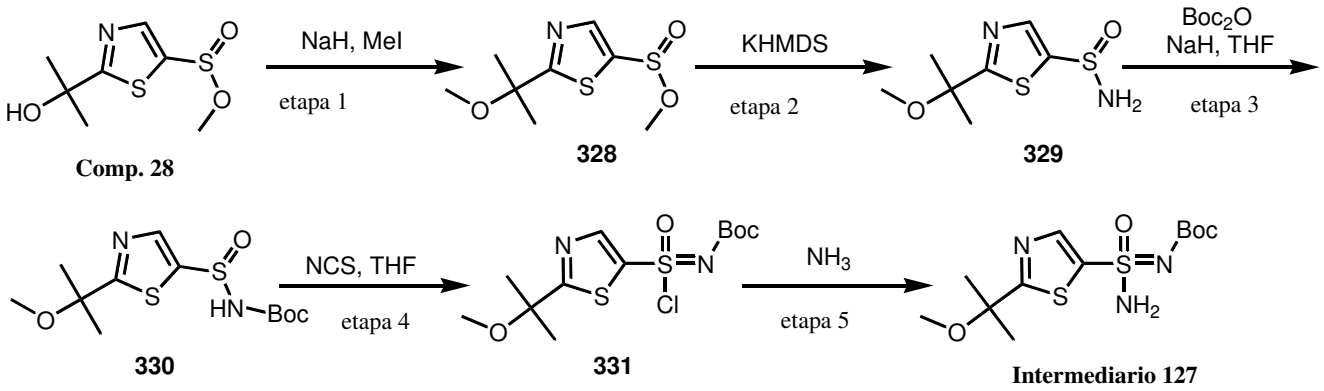


N'–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–2–sulfonimidamida

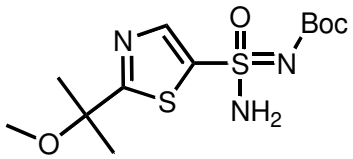
La Etapa 1 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **284** a compuesto **285** a los que se muestran en el Esquema 58 a fin de lograr compuesto **324** a partir de compuesto **323**. MS–ESI: 215 (M–1).

Las Etapas 2–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **126** a partir de compuesto **324**. MS–ESI: 330 (M+1).

Esquema 65:



Intermediario 127



Ter–butilo (amino(2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ6–sulfanilideno)carbamato

Etapa 1: Metilo 2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfinato

A una solución agitada de metilo 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1,3–tiazol–5–sulfinato (40 g, 181 mmol) en THF (500 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 7,95 g, 199 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo/etanol. A esta solución de reacción se agregó MeI (51,3 g, 362 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de agua (50 mL) a 0 ˚C. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se

concentraron al vacío. Esto produjo 32 g (75,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 236 (M+1).

Etapa 2: 2–(2–Metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfinamida

A una solución agitada de metilo 2–(2–metoxipropan–2–ilo)–1,3–tiazol–5–sulfinato (20 g, 85 mmol) en THF (500 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L bajo nitrógeno se agregó KHMDS en THF (1 M, 1,0 L, 1,0 mol) por goteo a –78 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/etanol. La solución resultante se agitó durante 3 h a –78 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/etanol. La reacción se apagó mediante la adición de agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 14 g (74,8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 221,0 (M+1).

Etapa 3: *Ter*–butilo ((2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)sulfinilo)carbamato

A una solución agitada de 2–(2–metoxipropan–2–ilo)–1,3–tiazol–5–sulfinamida (10 g, 45,4 mmol) en THF (250 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 3,63 g, 90,8 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo/etanol. A esta solución se agregó Boc_2O (9,91 g, 45,4 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo/etanol. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de agua (50 mL). La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 12 g (82,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 321,1 (M+1).

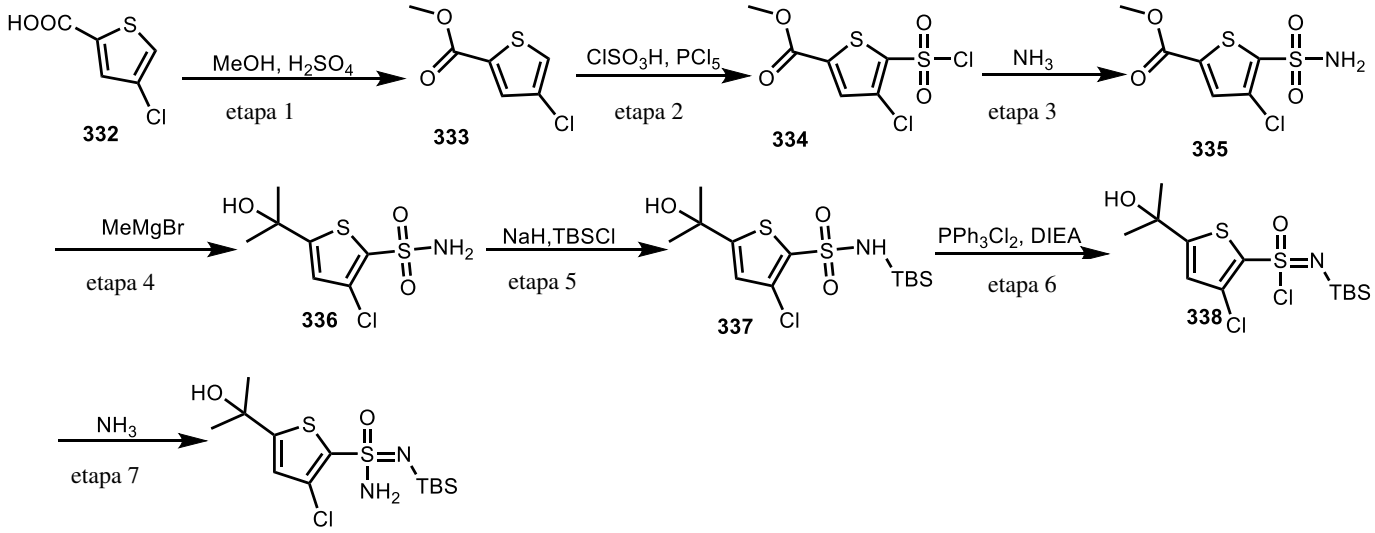
Etapa 4: *Ter*–butilo (cloro(2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ_6–sulfanilideno)carbamato

A una solución agitada de ter–butilo N–[[2–(2–metoxipropan–2–ilo)–1,3–tiazol–5–ilo]sulfinilo]carbamato (11 g, 34,3 mmol) en THF (200 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregó NCS (13,8 g, 103 mmol) en pequeñas porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. Esta solución de reacción se usó para la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

Etapa 5: *Ter*–butilo (amino(2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno)carbamato

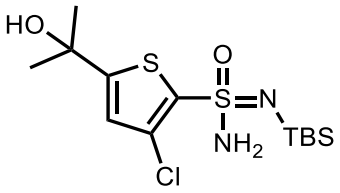
Gas NH_3 se hizo burbujear en una solución agitada de ter–butilo (cloro(2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5– ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno) carbamato (preparada a partir de la última etapa) en THF (200 mL) durante 15 min a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE(1:1). Esto produjo 7,0 g (60,8 % en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 336,1 (M+1).

Esquema 66:



Intermediario 128

Intermediario 128



<u>N'–(ter–butildimetilosililo)–3–cloro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida</u>

Etapa 1: Metilo 4–clorotiofeno–2–carboxilato

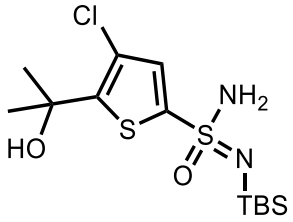
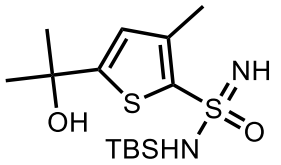
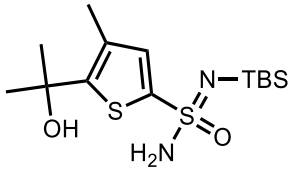
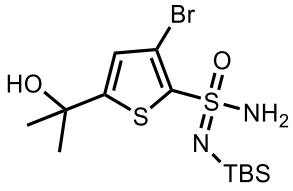
A una solución agitada de ácido 4–clorotiofeno–2–carboxílico (9,0 g, 55 mmol) en MeOH (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó H_2SO_4 (8,0 mL) por goteo a 0˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 16 h a 70˚C en un baño de aceite. La solución de reacción se vertió en 80 mL de agua/hielo lentamente. El valor de pH de la solución se ajustó a 10 con KOH (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 80 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto

produjo 8,0 g (81,8 %) de metilo 4–clorotiofeno–2–carboxilato como un aceite de color amarillo. MS–ESI: 177/179 (M+1).

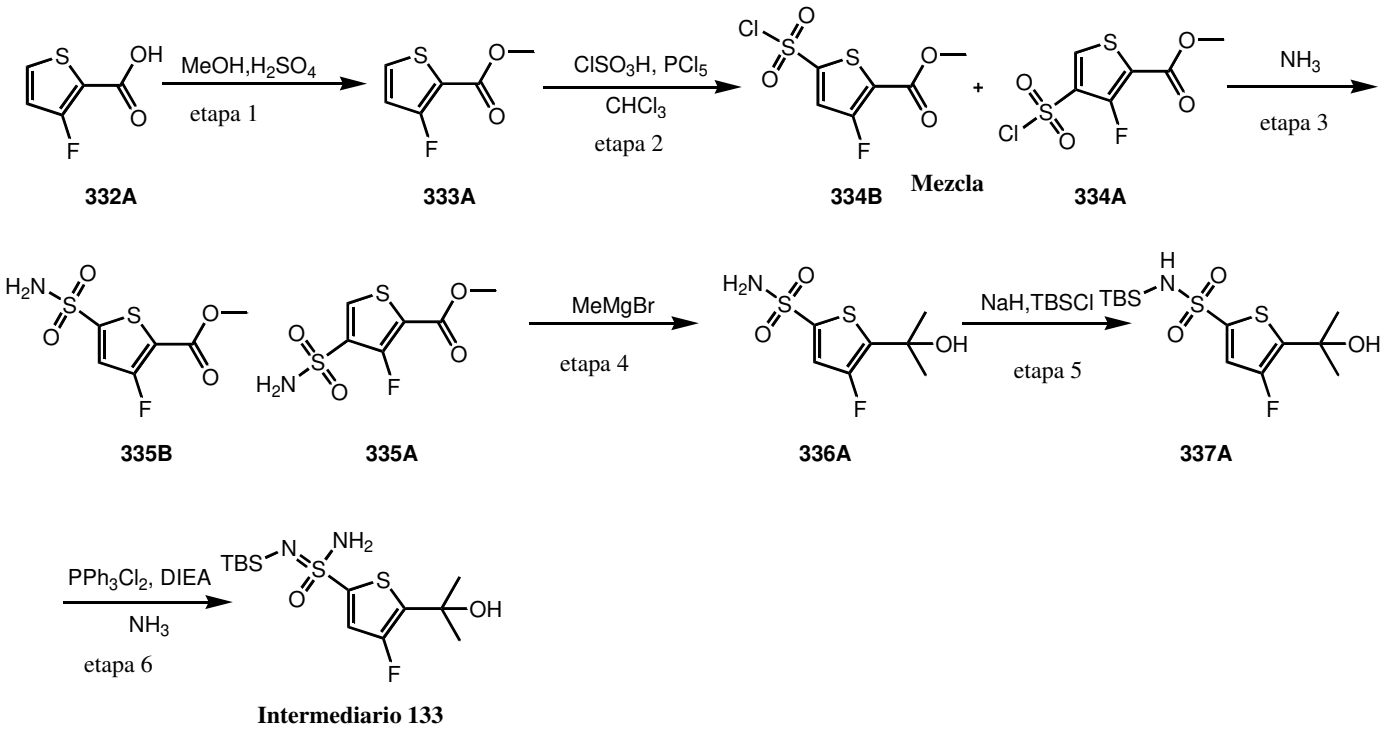
Las Etapas 2–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **292 a** compuesto **295** a los que se muestran en el Esquema 59 a fin de lograr compuesto **336** a partir de compuesto **333**. MS–ESI: 254/256 (M–1).

Las Etapas 5–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **128** a partir de compuesto **336**. MS–ESI: 369/371 (M+1).

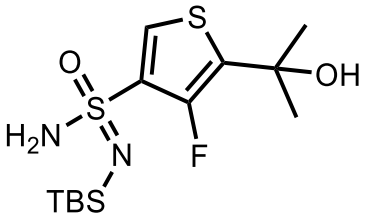
Tabla 28. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **332 a** Intermediario **128** a los que se muestran en el Esquema **66** a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$
Intermediario 129		N'–(ter–butildimetilosililo)–4–cloro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	369/371
Intermediario 130		N–(ter–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–3–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	349
Intermediario 131		N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	349
Intermediario 132		3–Bromo–N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	413/415

Esquema 66A:



Intermediario 133



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–3–sulfonimidamida

La Etapa 1 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **332 a** compuesto **333** a los que se muestran en el Esquema 66 a fin de lograr compuesto **333A** a partir de compuesto **332A**. MS–ESI: 161 (M+1).

Etapa 2: Mezcla de Metilo 5–(clorosulfonilo)–3–fluorotiofeno–2–carboxilato (Mayor) y metilo 4–(clorosulfonilo)–3–fluorotiofeno–2–carboxilato (Menor)

A una solución agitada de metilo 3–fluorotiofeno–2–carboxilato (10 g, 62,5 mmol) en $CHCl_3$ (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregó $ClSO_3H$ (21,8 g, 187 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 12 h a T. A. Luego a la mezcla anterior se agregó PCl_5 (65 g, 312 mmol) a 0 ˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 2 h a 60 ˚C. La solución de reacción se vertió en 500 mL de agua/hielo muy lentamente. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Esto produjo una solución de mezcla de

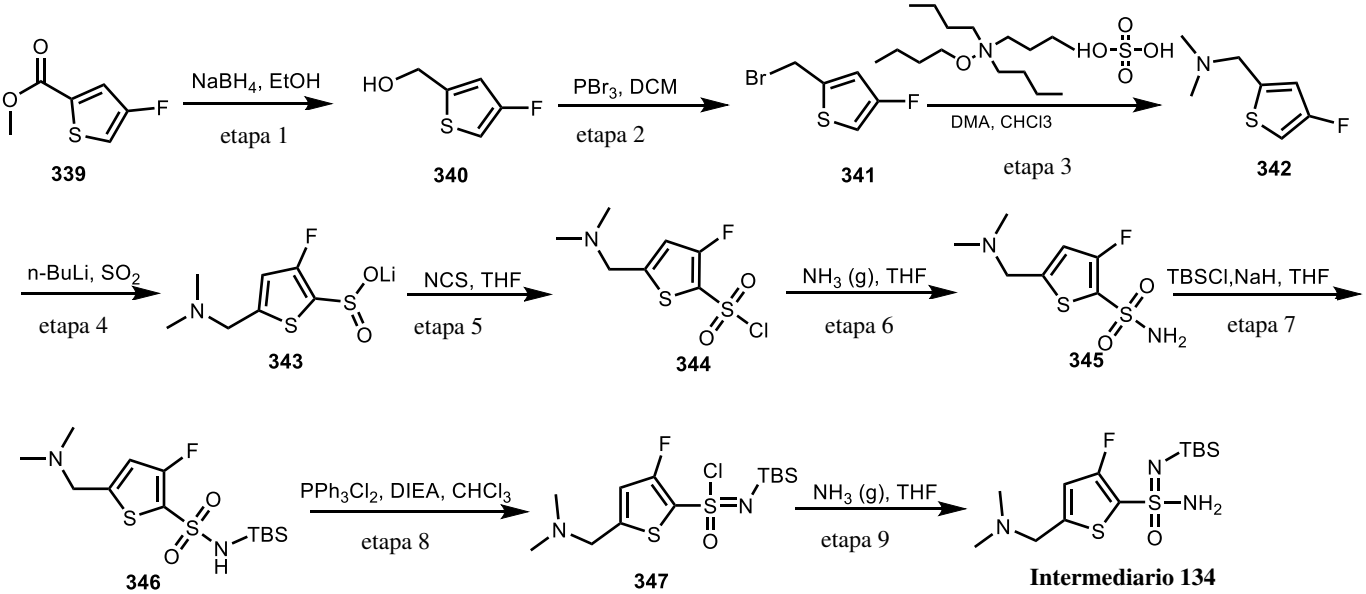
los compuestos del título en DCM (1,5 L), que se usó para la siguiente etapa directamente sin otra purificación.

Etapa 3: Metilo 3–fluoro–5–sulfamoilotiofeno–2–carboxilato (Mayor) y metilo 3–fluoro–4–sulfamoilotiofeno–2–carboxilato (Menor)

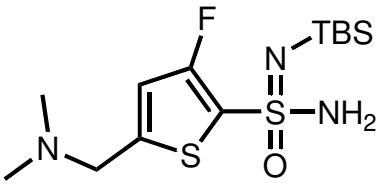
A la solución de DCM preparada en la última etapa se hizo le burbujear NH_3 (gas) a 0 ˚C durante 15 minutos. La solución de reacción se agitó durante 3 h a T. A., entonces se concentró bajo vacío reducido. El producto bruto se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 5,4 g (36 % en dos etapas) de metilo 3–fluoro–5–sulfamoilotiofeno–2–carboxilato (Compuesto **335B, mayor**) y 1,8 g (12 % en dos etapas) de metilo 3–fluoro–4–sulfamoilotiofeno–2–carboxilato (Compuesto **335A, menor**), ambos, en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 238 (M–1). Compuesto **335B**: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,07 (br s, 2H), 7,63 (s, 1H), 3,86 (s, 3H). ^{19}F RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ –110,93. Compuesto **335A**: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,38 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H). ^{19}F RMN (300 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ –113,16.

Las Etapas 4–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **335 a** Intermediario **128** a los que se muestran en el Esquema 66 a fin de lograr Intermediario **133** a partir de compuesto **335A**. MS–ESI: 353 (M+1).

Esquema 67



Intermediario 134



N'–(*ter*–butildimetilosililo)–5–((dimetilamino)metilo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida

Etapa 1: (4–Fluorotiofen–2–ilo)metanol

A una solución agitada de metilo 4–fluorotiofeno–2–carboxilato (10 g, 62,4 mmol) en etanol (300 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L bajo nitrógeno se agregó $NaBH_4$ (4,62 g, 125 mmol) en porciones a 0˚C en un baño de hielo/etanol. La solución de reacción se agitó durante 16 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 50 mL de agua. Entonces la mezcla se concentró y se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. La capa orgánica se combinó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 6,4 g (77,6 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. MS–ESI: 133 (M+1).

Etapa 2: 2–(Bromometilo)–4–fluorotiofeno

A una solución agitada de (4–fluorotiofen–2–ilo)metanol (8,5 g, 64,3 mmol) en DCM (70 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó PBr_3 (19,2 g, 70,8 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo/etanol. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 ˚C. La solución resultante se dejó reaccionar durante 12 h más a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 50 mL de agua. Entonces la mezcla se concentró y se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con EtOAc/PE (15/85). Esto produjo 7,0 g (55,8 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 194/196 (M+1).

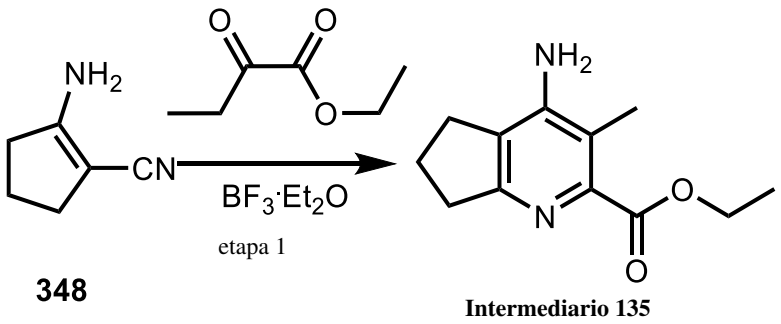
Etapa 3: 1–(4–Fluorotiofen–2–ilo)–N,N–dimetilometanamina

A una solución agitada de 2–(bromometilo)–4–fluorotiofeno (7,4 g, 37,9 mmol) en $CHCl_3$ (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregaron butoxitributilo–λ^4–azano sulfato (6,76 g, 19 mmol) y DMA (37 mL, 425 mmol) a T. A. La solución resultante se agitó durante 2 h a 60 ˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 50 mL de agua. Luego el solvente orgánico se eliminó, y el residuo se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (17/83). Esto produjo 5,1 g (85 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 160 (M+1).

Las Etapas 4–9 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **257** a Intermediario **113** a los que se muestran en el Esquema 54 a fin de lograr Intermediario **134** a partir de compuesto **342**. MS–ESI: 352 (M+1).

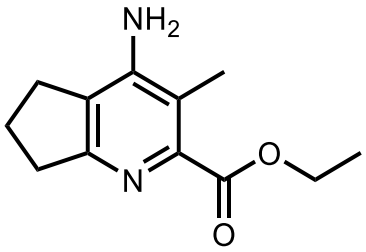
Esquemas para intermediarios de amino piridinas: Los Esquemas **68–83** ilustran la preparación de intermediarios de amino piridinas.

Esquema 68:



348 **Intermediario 135**

Intermediario 135

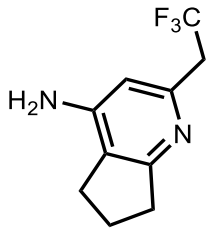
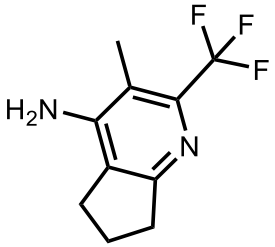
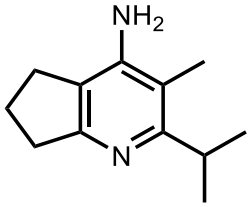
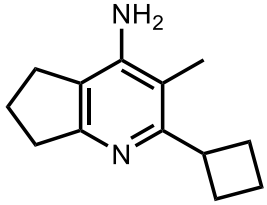
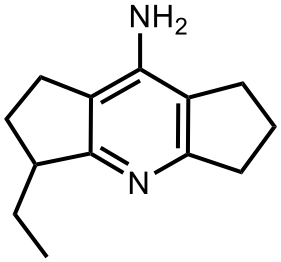


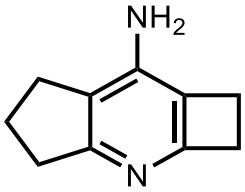
Etilo 4–amino–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxilato

Etapa 1: Etilo 4–amino–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxilato

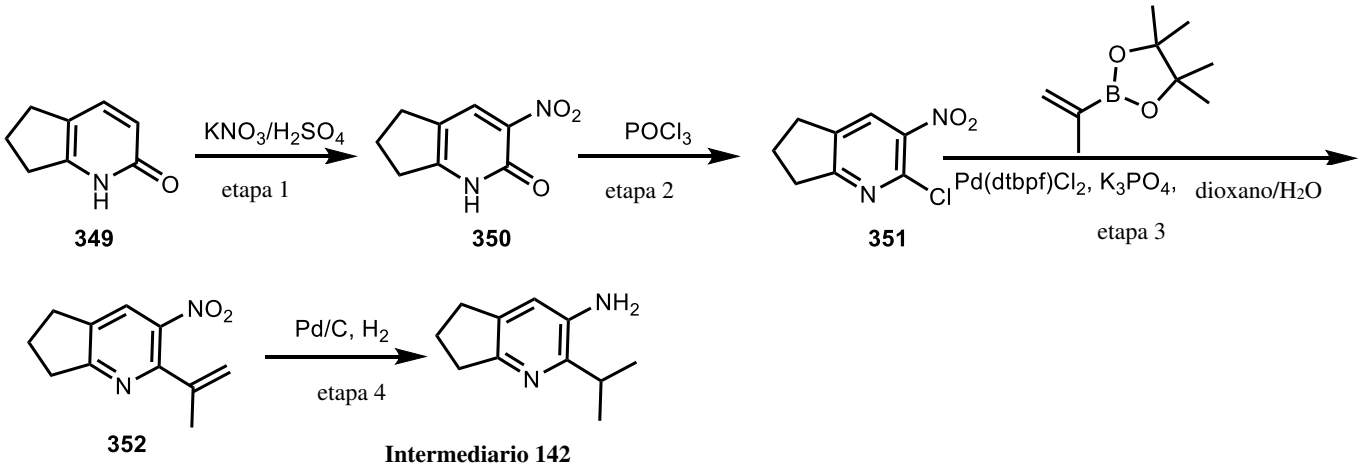
A una solución agitada de 2–aminociclopent–1–eno–1–carbonitrilo (20 g, 185 mmol) en DCE (400 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L bajo nitrógeno se agregaron etilo 2–oxobutanoato (24,1 g, 185 mmol) y $BF_3{\cdot}Et_2O$ (47 % en peso, 25 g, 370 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 80 ˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 500 mL de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con K_2CO_3 (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 500 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 900 mg (2,2 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 221 (M+1).

Tabla 29. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **348** a Intermediario **135** a los que se muestran en el Esquema 68 a partir de materiales de partida apropiados.

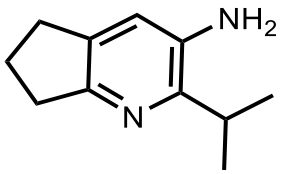
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$
Intermediario 136		2–(2,2,2–Trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	217
Intermediario 137		3–Metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	217
Intermediario 138		2–Isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	191
Intermediario 139		2–Ciclobutilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	203
Intermediario 140		3–Etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina	203

Intermediario 141		2,4,5,6–Tetrahidro–1H–ciclobuta[b]ciclopenta[e]piridin–7–amina	161

Esquema 69:



Intermediario 142



2–Isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–3–amina

Etapa 1: 3–Nitro–1,5,6,7–tetrahidro–2H–ciclopenta[b]piridin–2–ona

A una solución agitada de 1,5,6,7–tetrahidro–2H–ciclopenta[b]piridin–2–ona (5,0 g, 37 mmol) en DCM/H_2SO_4 conc. (10:1) (55 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó KNO_3 (4,11 g, 40,7 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 4 h a T. A. La solución resultante se vertió en 200 mL de hielo/agua. La mezcla se extrajo con 3 x 200 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 621 mg (9,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 181 (M+1).

Etapa 2: 2–Cloro–3–nitro–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina

A una solución agitada de 3–nitro–1,5,6,7–tetrahidro–2H–ciclopenta[b]piridin–2–ona (621 mg, 3,4 mmol) en MeCN (30 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó $POCl_3$

(2,61 g, 17 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 6 h a 60 ˚C y se concentró al vacío. La mezcla se disolvió en DCM. Entonces la solución se vertió en 10 mL de agua/hielo y se extrajo con 3 x 30 mL DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). Esto produjo 417 mg (61 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 199 (M+1).

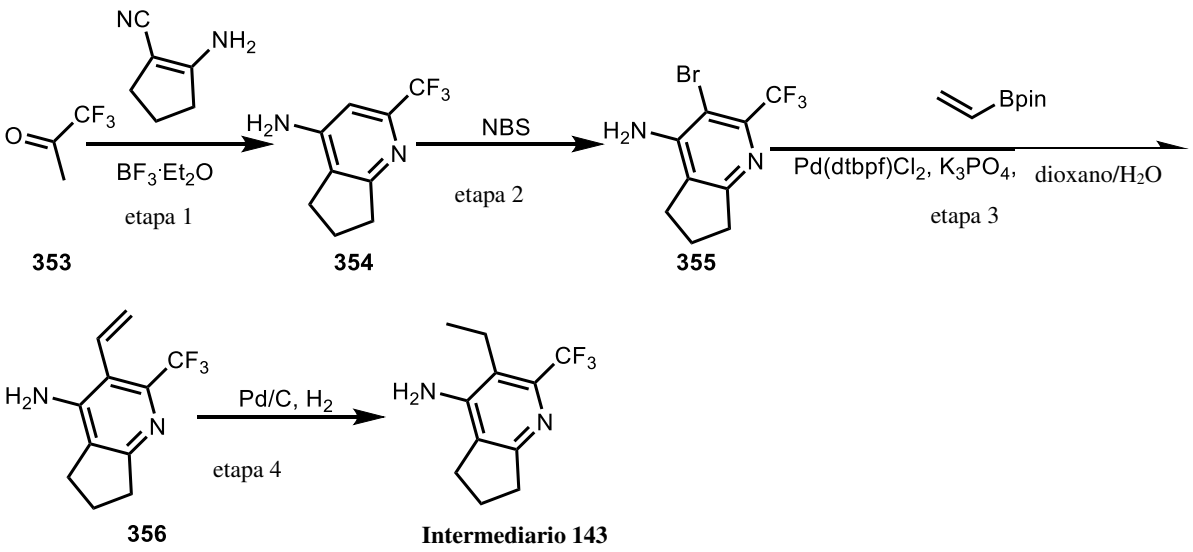
Etapa 3: 3–Nitro–2–(prop–1–en–2–ilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina

A una solución agitada de 2–cloro–3–nitro–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina (410 mg, 2,1 mmol) en 1,4–dioxano/H_2O (5:1) (24 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregaron 4,4,5,5–tetrametilo–2–(prop–1–en–2–ilo)–1,3,2–dioxaborolano (521 mg, 3,1 mmol), K_3PO_4 (890 mg, 4,2 mmol) y Pd(dtbpf)Cl_2 (135 mg, 0,21 mmol). La solución resultante se agitó durante 6 h a 60 ˚C. La mezcla de reacción se diluyó con 20 mL de H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 235 mg (55,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 205 (M+1).

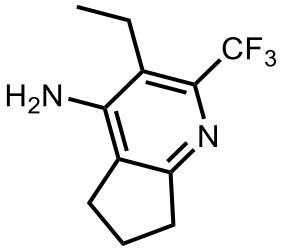
Etapa 4: 2–Isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–3–amina

A una solución agitada de 3–nitro–2–(prop–1–en–2–ilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina (235 mg, 1,15 mmol) en MeOH (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó Pd/C (10 % en peso, 24 mg). El matraz se evacuó y se volvió a llenar tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. bajo una atmósfera de hidrógeno con un balón. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:4). Esto produjo 197 mg (97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 177 (M+1).

Esquema 70:



Intermediario 143



3–Etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

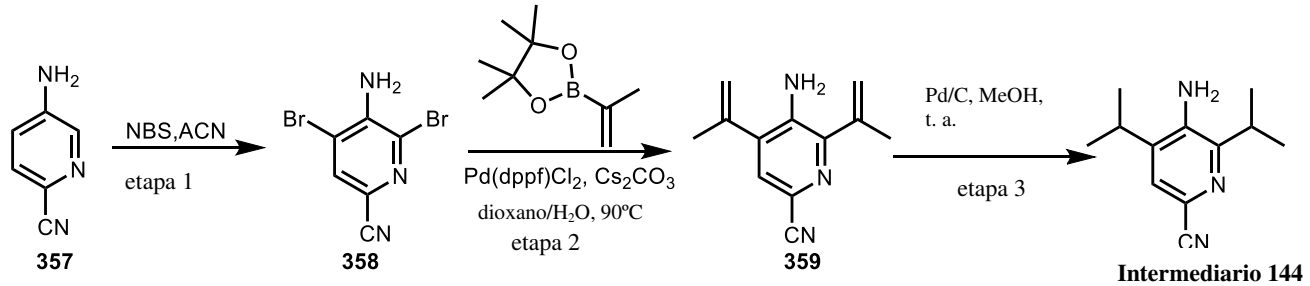
La Etapa 1 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **348** a Intermediario **135** a los que se muestran en el Esquema 68 a fin de lograr compuesto **354** a partir de compuesto **353**. MS–ESI: 203 (M+1).

Etapa 2: 3–Bromo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

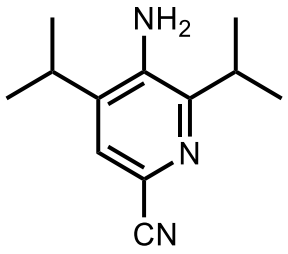
A una solución agitada de 2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (1,5 g, 7,42 mmol) en MeCN (200 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregó NBS (10,6 g, 59,4 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 50 mL de $Na_2S_2O_3$ sat. (ac.). La mezcla se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1/3). Esto produjo 1,1 g (53 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS–ESI: 281/283 (M+1).

Las Etapas 3–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **351 a** Intermediario **142** a los que se muestran en el Esquema 69 a fin de lograr Intermediario **143** a partir de compuesto **355**. MS–ESI: 231 (M+1).

Esquema 71:



Intermediario 144



5–Amino–4,6–diisopropilopicolinonitrilo

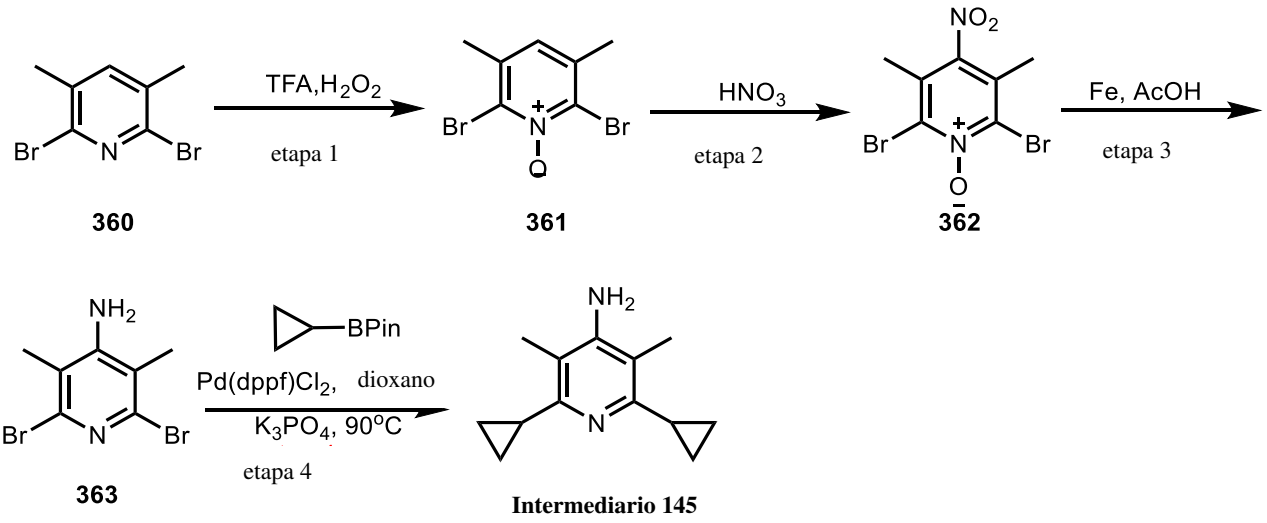
La Etapa 1 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **354** a compuesto **355** a los que se muestran en el Esquema 70 a fin de lograr compuesto **358** a partir de compuesto **357**. MS–ESI: 276/278 (M+1).

Etapa 2: 5–Amino–4,6–di(prop–1–en–2–ilo)picolinonitrilo

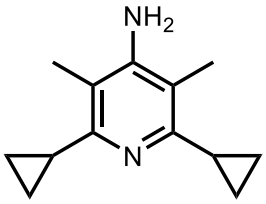
A una solución agitada de 5–amino–4,6–dibromopicolinonitrilo (3,3 g, 12 mmol) en dioxano (125 mL) y H_2O (17 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregaron 4,4,5,5–tetrametilo–2–(prop–1–en–2–ilo)– 1,3,2–dioxaborolano (5,0 g, 29,8 mmol), Cs_2CO_3 (11,7 g, 35,8 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,74 g, 2,4 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 90 ˚C en un baño de aceite. La solución resultante se concentró al vacío. La solución de reacción se diluyó con 200 mL H_2O. La mezcla se extrajo con 3 x 200 mL EtOAc, y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 1,96 g (82,5 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 200 (M+1).

La Etapa 3 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **352 a** Intermediario **142** a los que se muestran en el Esquema 69 a fin de lograr Intermediario **144** a partir de compuesto **359**. MS–ESI: 204 (M+1).

Esquema 72:



Intermediario 145



2,6–Diciclopropilo–3,5–dimetilopiridin–4–amina

Etapa 1: 2,6–Dibromo–3,5–dimetilopiridina 1–óxido

A una solución agitada de 2,6–dibromo–3,5–dimetilopiridina (2,0 g, 7,55 mmol) en TFA (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó H_2O_2 (30 % en peso, 4,0 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 12 h a 80 ˚C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 100 mL de agua. La mezcla se extrajo con 3 x 100 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 1,5 g (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 280/282/284 (M+1).

Etapa 2: 2,6–Dibromo–3,5–dimetilo–4–nitropiridina 1–óxido

A una solución agitada de 2,6–dibromo–3,5–dimetilopiridina 1–óxido (1,50 g, 5,34 mmol) en conc. H_2SO_4 (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó HNO_3 (4,0 mL) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 4 h a 60 ˚C en

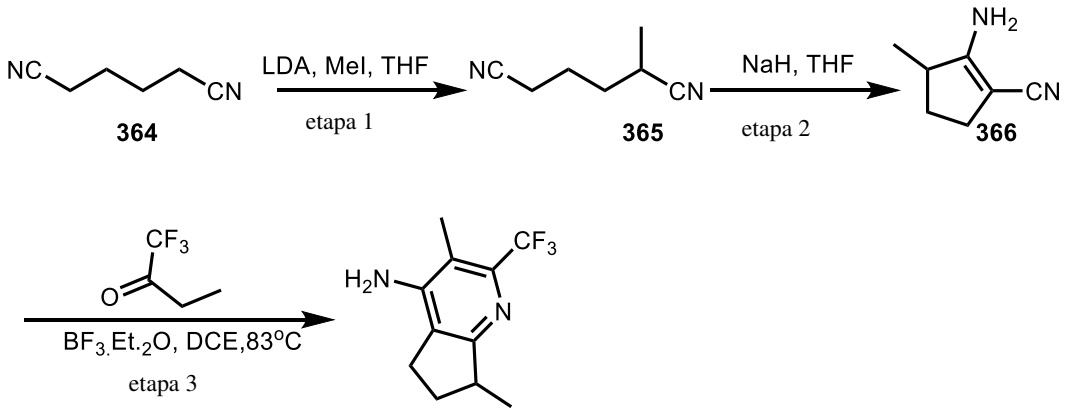
un baño de aceite. La reacción se vertió en 100 mL de agua/hielo lentamente. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 1,3 g (74,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 325/327/329 (M+1).

Etapa 3: 2,6–Dibromo–3,5–dimetilopiridin–4–amina

A una solución agitada de 2,6–dibromo–3,5–dimetilo–4–nitropiridina 1–óxido (1,3 g, 3,99 mmol) en AcOH (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó polvo de Fe (1,11 g, 0,020 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 14 h a 35 ˚C. La materia insoluble se separó por filtración, y el filtrado se diluyó con 50 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:10 a 1:3). Esto produjo 900 mg (80,6 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 278/280/282 (M+1).

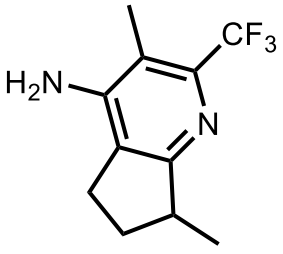
La Etapa 4 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **358** a Intermediario **359** a los que se muestran en el Esquema 71 a fin de lograr Intermediario **145** a partir de compuesto **363**. MS–ESI: 203 (M+1).

Esquema 73:



Intermediario 146

Intermediario 146



3,7–Dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: 2–Metilohexanodinitrilo

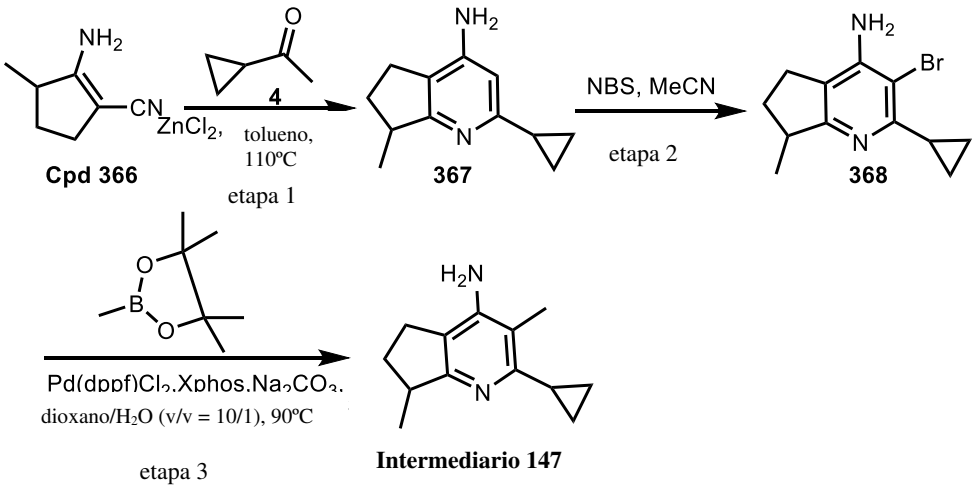
A una solución agitada de LDA (76,4 mL, 153 mmol) en 200 mL de THF en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L bajo nitrógeno se agregó una solución fría de adiponitrilo (15 g, 139 mmol) en THF (50 mL) por goteo a –78 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/EtOH. La solución resultante se agitó durante 1 h a –78 ˚C. A la reacción se agregó CH_3I (21,7 g, 153 mmol) en THF (50 mL) por goteo a –78 ˚C. Entonces la reacción se agitó durante 1 h a –10 ˚C. La reacción se apagó con NH_4Cl sat. (100 mL). Se eliminó el THF, y la mezcla se extrajo con 3 x 200 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 15 g (bruto) de compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 123 (M+1).

Etapa 2: 2–Amino–3–metilociclopent–1–eno–1–carbonitrilo

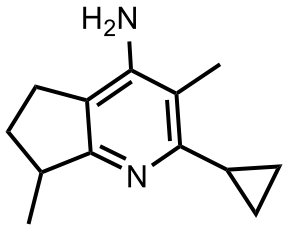
A una solución agitada de 2–metilhexanodinitrilo (15 g, 123 mmol) en THF (450 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 9,84 g, 246 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo/EtOH. La reacción se agitó durante 30 min a 0 ˚C y luego durante la noche a 80 ˚C. La reacción se apagó con 200 mL de H_2O. La mezcla se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto bruto se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 4,8 g (28 % , en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 123 (M+1).

La Etapa 3 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **348** a Intermediario **135** a los que se muestran en el Esquema 68 a fin de lograr Intermediario **146** a partir de compuesto **366**. MS–ESI: 231 (M+1).

Esquema 74:



Intermediario 147



2–Ciclopropilo–3,7–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: 2–Ciclopropilo–7–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

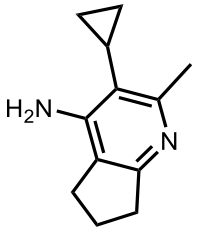
A una solución agitada de 2–amino–3–metilociclopent–1–eno–1–carbonitrilo (25,4 g, 208 mmol) en tolueno (150 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregaron 1–ciclopropiloetan–1–ona (35 g, 416 mmol) y $ZnCl_2$ (31 g, 229 mmol) en porciones. La solución resultante se agitó durante 16 h a 110 ˚C en un baño de aceite. La reacción luego se apagó mediante la adición de 200 mL de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 14 con NaOH (3 M). La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante la Prep–HPLC con las siguientes condiciones: XBridge Prep C18 OBD Columna 19×150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3{\cdot}H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 17 % B a 18 % B durante 10 min; 254/210 nm; Rt: 9,30 min Esto produjo 1,5 g (3,8 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 189 (M+1).

La Etapa 2 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **354** a compuesto **355** a los que se muestran en el Esquema 70 a fin de lograr compuesto **368** a partir de compuesto **367**. MS–ESI: 267/269 (M+1).

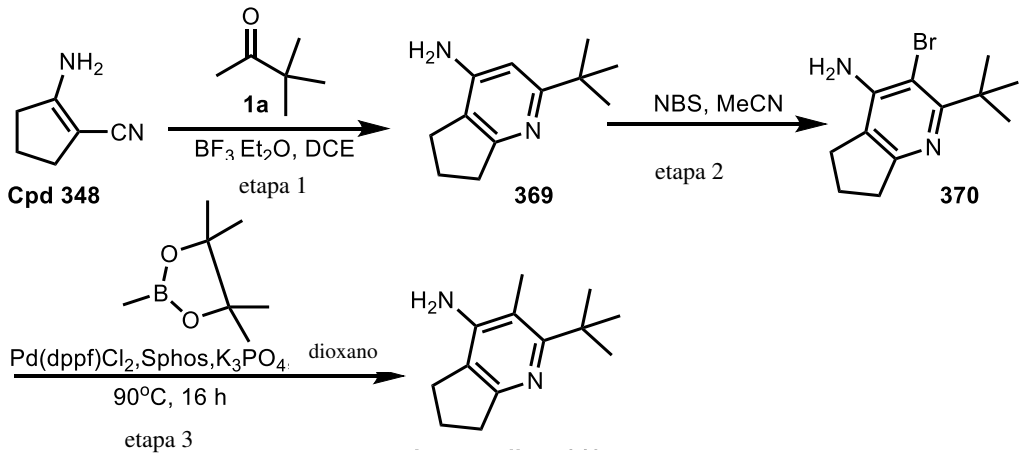
Etapa 3: 2–Ciclopropilo–3,7–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de 3–bromo–2–ciclopropilo–7–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (1,5 g, 5,61 mmol) en dioxano (25 mL) y H_2O (2,5 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregaron Cs_2CO_3 (4,57 g, 14 mmol), $Pd(dppf)Cl_2{\cdot}CH_2Cl_2$ (0,46 g, 0,56 mmol) y 2,4,4,5,5–pentametilo–1,3,2– dioxaborolano (1,99 g, 14 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 90 ˚C en un baño de aceite. La reacción luego se apagó mediante la adición de 50 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 mL de DCM, y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 0,60 g (53 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 203 (M+1).

Tabla 30. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **366** a Intermediario **147** a los que se muestran en el Esquema 74 a partir de materiales de partida apropiados.

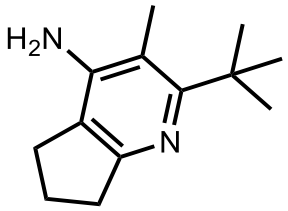
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$
Intermediario 148		3–Ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	189

Esquema 75:



Intermediario 149

Intermediario 149



2–(Ter–butilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

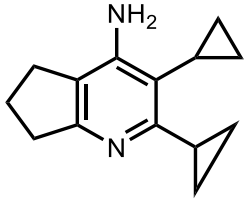
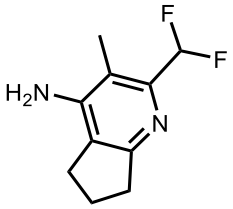
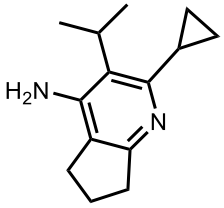
La Etapa 1 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **348** a Intermediario **135** a los que se muestran en el Esquema 68 a fin de lograr compuesto **369** a partir de compuesto **348**. MS–ESI: 191 (M+1).

La Etapa 2 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **354** a compuesto **355** a los que se muestran en el Esquema 70 a fin de lograr compuesto **370** a partir de compuesto **369**. MS–ESI: 269/271 (M+1).

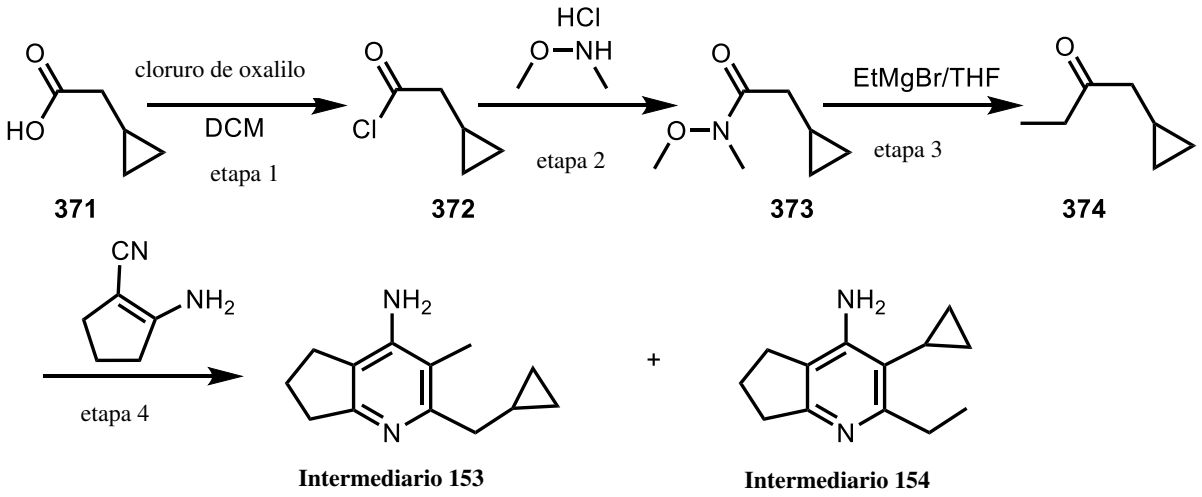
Etapa 3: 2–(Ter–butilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de 3–bromo–2–(ter–butilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (550 mg, 2,04 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregaron Cs_2CO_3 (1,33 g, 4,09 mmol), 2,4,4,5,5– pentametilo–1,3,2–dioxaborolano (435 mg, 3,06 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (145 mg, 0,20 mmol) y SPhos (84 mg, 0,20 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C. La solución de reacción se diluyó con 20 mL de H_2O. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 50 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (50:1). Esto produjo 243 mg (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 205 (M+1).

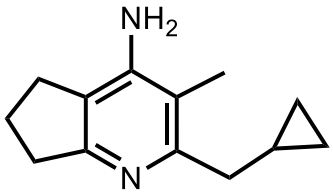
Tabla 31. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **348** a Intermediario **149** a los que se muestran en el Esquema 75 a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]⁻
Intermediario 150		2,3–Diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	215
Intermediario 151		2–(Difluorometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	199
Intermediario 152		2–Ciclopropilo–3–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	217

Esquema 76:

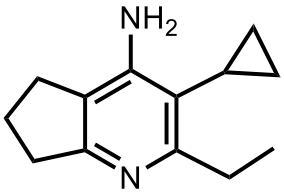


Intermediario 153



2–(Ciclopropilometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Intermediario 154



3–Ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: cloruro de 2–Ciclopropiloacetilo

A una solución agitada de ácido 2–ciclopropil acético (10 g, 99,9 mmol) en DCM (200 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregó cloruro de oxalilo (14 g, 110 mmol) por goteo a 0 ˚C en baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 10 g (bruto) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Etapa 2: 2–Ciclopropilo–N–metoxi–N–metiloacetamida

A una solución agitada de cloruro de 2–ciclopropiloacetilo (10 g, bruto) en DCM (200 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregó TEA (25,7 g, 254 mmol), seguido de la adición de N,O–dimetilhidroxilamina, clorhidrato (16,4 g, 169 mmol) en DCM (50 mL) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La solución resultante se diluyó con 200 mL de agua. La mezcla se extrajo con 3 x 200 mL de DCM, y las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 22 g (91 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. MS–ESI: 144 (M+1).

Etapa 3: 1–Ciclopropilobutan–2–ona

A una solución agitada de 2–ciclopropilo–N–metoxi–N–metiloacetamida (20 g, 140 mmol) en THF (200 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregó EtMgBr en Et_2O (2 M, 91 mL, 182 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 14 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 200 mL de agua. La mezcla se extrajo con 3 x 200 mL de DCM, y las capas orgánicas se secaron sobre

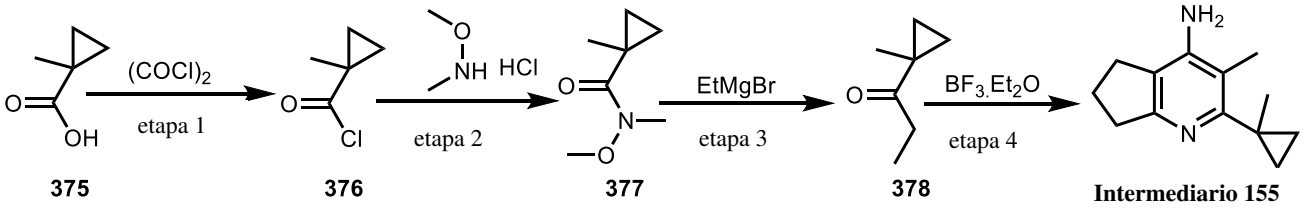
Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 13 g (83 %) del compuesto del título como líquido de color marrón. MS–ESI: 113 (M+1).

Etapa 4: 2–(Ciclopropilometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina y

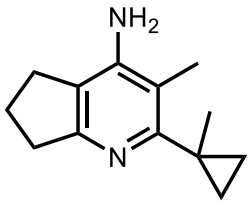
3–Ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de 1–ciclopropilobutan–2–ona (9,64 g, 89,1 mmol) en DCE (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregaron 1–ciclopropilobutan–2–ona (10 g, 89 mmol) y $BF_3{\cdot}Et_2O$ (47 % en peso, 19 g, 134 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 14 h a 80 ˚C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 100 mL de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 9 con NaOH (3 M). La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (100:1 a 10:1) y produjo una mezcla. Entonces la mezcla se separó por SFC con las siguientes condiciones: Ultimate XB–NH2, 21,2*250 mm; 5 µm ; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B:EtOH (8 mM $NH_3{\cdot}MeOH$); Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 35 % B durante 9 min; UV 220 nm; Rt1: 6,25 min **Intermediario 153**; Rt2: 7,40 min **Intermediario 154**; Volumen de inyección: 1,1 mL; número de ejecuciones: 100; esto produjo **Intermediario 153 (4,0 g) e Intermediario 154 (2,0 g).** MS–ESI: 203 (M+1).

Esquema 77:



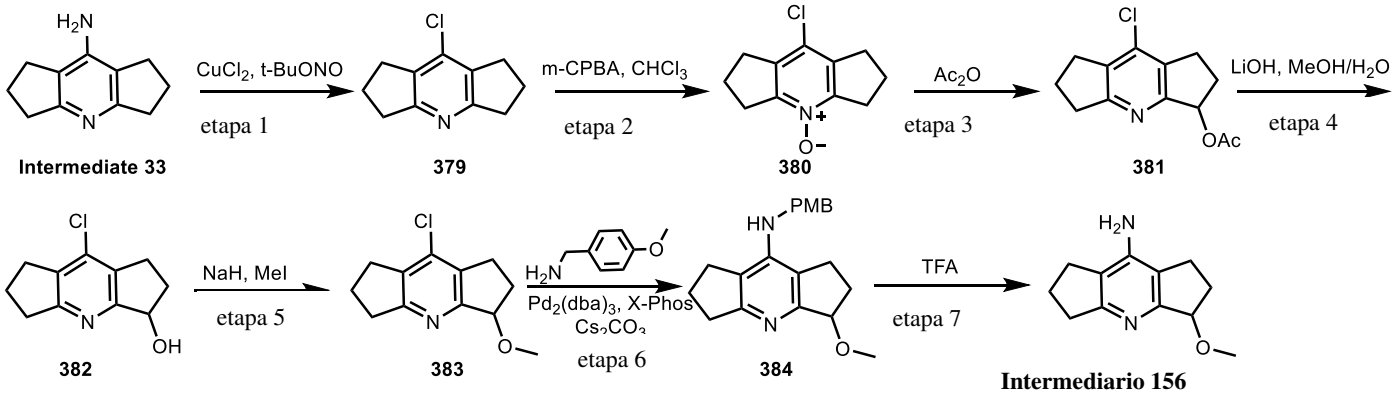
Intermediario 155



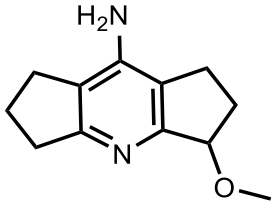
3–Metilo–2–(1–metilociclopropilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Las Etapas 1–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **371 a** Intermediario **153** a los que se muestran en el Esquema 76 a fin de lograr Intermediario **155** a partir de compuesto **375**. MS–ESI: 203 (M+1).

Esquema 78:



Intermediario 156



3–Metoxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

Etapa 1: 8–Cloro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina

A una solución agitada de 1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina (1,75 g, 10 mmol) en $CHCl_3$ (80 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL bajo nitrógeno se agregaron ter–butilo nitrito (2,06 g, 20 mmol) y $CuCl_2$ (2,70 g, 20 mmol) en porciones a T. A. La mezcla resultante se agitó durante la noche a T. A. La mezcla resultante se lavó con 3 x 50 mL de agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (10:1). Esto produjo 1,1 g (57 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 194/196 (M+1).

Etapa 2: 8–Cloro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina 4–óxido

A una solución agitada de 8–cloro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina (1,10 g, 5,7 mmol) en $CHCl_3$ (60 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó m–CPBA (1,96 g, 11,4 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción se apagó con Na_2SO_3 sat. a 0 ˚C. La mezcla resultante se lavó con 3 x 15 mL de

agua y se secó con Na_2SO_4 anhidro. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (3:1). Esto produjo 1,03 g (86,5 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 210/212 (M+1).

Etapa 3: 8–Cloro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ilo acetato

Una solución de 8–cloro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina 4–óxido (1,0 g, 4,8 mmol) en Ac_2O (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agitó durante la noche a T. A. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Esto produjo 550 mg (bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 252/254 (M+1).

Etapa 4: 8–Cloro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ol

A una solución agitada de 8–cloro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ilo acetato (550 mg, bruto) en MeOH (25 mL) y H_2O (5 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó NaOH (224 mg, 5,6 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución de reacción se agitó durante 6 h a 60 ˚C. La mezcla se enfrió hasta T. A., y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 550 mg (55 % , en dos etapas) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. MS–ESI: 210/212 (M+1).

Etapa 5: 8–Cloro–3–metoxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina

A una solución agitada de 8–cloro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ol (550 mg, 2,6 mmol) en THF (25 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 208 mg, 5,2 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 ˚C. A la solución anterior se agregó CH_3I (745 mg, 5,2 mmol) a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 ˚C. La reacción se apagó con agua/hielo (5 mL) a 0 ˚C. La mezcla se extrajo con 3 x 15 mL EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (10:1). Esto produjo (500 mg, 85 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 224/226 (M+1).

Etapa 6: 3–Metoxi–N–(4–metoxibencilo)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

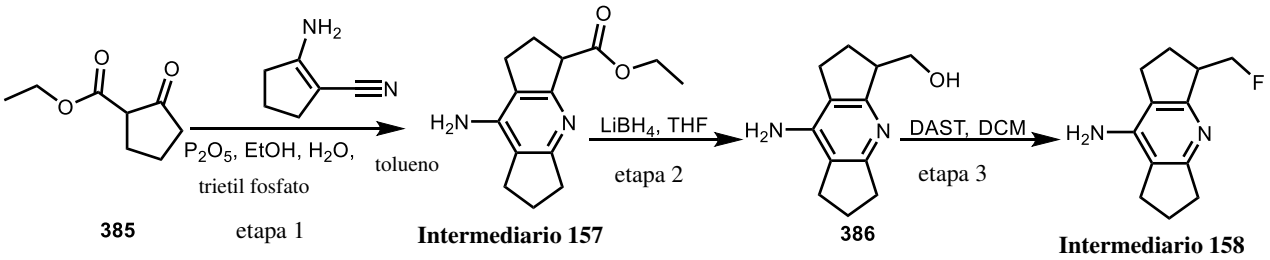
A una solución agitada de 8–cloro–3–metoxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina (500 mg, 2,2 mmol) en 1,4–dioxano (15 mL) y H_2O (1 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregaron (4–metoxifenilo)metanamina (613 mg, 4,4 mmol),

Cs_2CO_3 (1,45 g, 4,4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20,5 mg, 0,022 mmol) y X–Phos (21,31 mg, 0,045 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 ˚C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con 3 x 15 mL EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (1:1). Esto produjo 370 mg (51 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 325 (M+1).

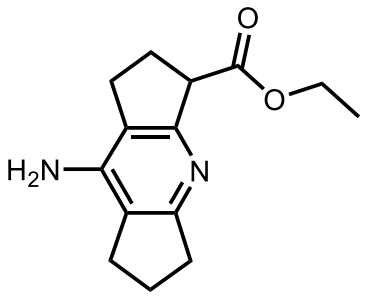
Etapa 7: 3–Metoxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

Una solución de 3–metoxi–N–(4–metoxibencilo)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina (370 mg, 1,14 mmol) en TFA (10 mL) se agitó durante 3 h a 80 ˚C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 450 mg (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 205 (M+1).

Esquema 79:



Intermediario 157



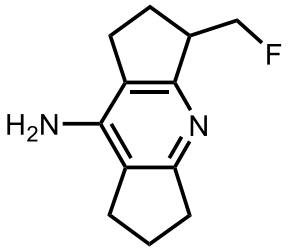
Etilo 8–amino–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina–3–carboxilato

Etapa 1: Etilo 8–amino–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina–3–carboxilato

A una solución agitada de P_2O_5 (27,3 g, 192 mmol) en tolueno (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó trietilo fosfato (22,5 g , 123 mmol) por goteo a 55~60 ˚C, seguido de la adición de etanol (2,20 g, 9,55 mmol) por goteo a 55~60 ˚C. La reacción se agitó durante 30 min. La solución se enfrió hasta T. A., la mezcla de 2–aminociclopent–1–eno–1–carbonitrilo (3,81 g, 35 mmol) y etilo 2–oxociclopentano–1–carboxilato (5,0 g, 32 mmol) en tolueno (20 mL) a T. A. Entonces la solución se agitó durante

3,5 h a 55 ˚C. La solución se enfrió hasta T. A., se agregó agua (100 mL) por goteo por debajo de 40 ˚C en un baño de hielo. Entonces la solución se agitó a 55 ˚C durante 30 min. La fase acuosa se recogió y se ajustó el valor de pH a 8 con sol. sat. de Na_2CO_3. La solución resultante se extrajo con 3 x 150 mL de EtOAc, la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (17:1). Esto produjo 1,1 g (15 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 247 (M+1).

Intermediario 158



3–(Fluorometilo)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

Etapa 2: (8–Amino–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ilo)metanol

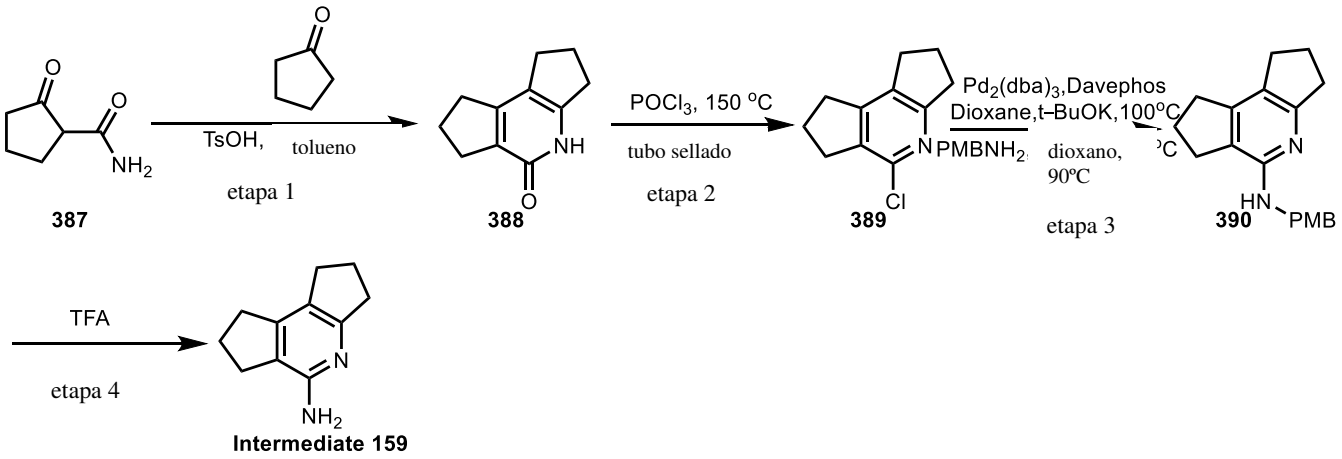
A una solución agitada de etilo 8–amino–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina–3–carboxilato (680 mg, 2,76 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó $LiBH_4$ (180 mg, 8,28 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 5 mL de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (8:1). Esto produjo 220 mg (39 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 205 (M+1).

Etapa 3: 3–(Fluorometilo)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

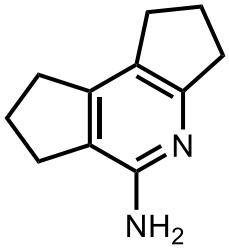
A una solución agitada de (8–amino–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3–ilo)metanol (50 mg, 0,25 mmol) en DCM (10 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 50 mL bajo nitrógeno se agregó DAST (197 mg, 1,22 mmol) por goteo 0 ˚C en un baño de hielo. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 5 mL de MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). El producto bruto se purificó por Prep–HPLC bajo las siguientes condiciones: XBridge Prep OBD C18 Columna 30×150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min;

Gradiente: 25 % B a 42 % B en 7 min; 254/210 nm; Rt: 6,83 min. Esto produjo 75 mg (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. MS–ESI: 247 (M+1).

Esquema 80:



Intermediario 159



1,2,3,6,7,8–Hexahidrodiciclopenta[b,d]piridin–5–amina

Etapa 1: 2,3,4,6,7,8–Hexahidrodiciclopenta[b,d]piridin–5(1H)–ona

A una solución agitada de 2–oxociclopentano–1–carboxamida (2,0 g, 15,7 mmol) en tolueno (80 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL bajo nitrógeno se agregaron ciclopentanona (1,32 g, 15,7 mmol) y TsOH (1,63 g, 9,44 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 120 ˚C en un baño de aceite. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 301 mg (11 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 176 (M+1).

Etapa 2: 5–Cloro–1,2,3,6,7,8–hexahidrodiciclopenta[b,d]piridina

Una solución agitada de 2,3,4,6,7,8–hexahidrodiciclopenta[b,d]piridin–5(1H)–ona (301 mg, 1,72 mmol) en tricloruro de fosforilo (25 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agitó durante 16 h a 150 ˚C en un baño de aceite. La reacción luego se apagó mediante la adición de H_2O (200 mL). El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con NaOH (3 M). La

solución resultante se extrajo con 3 x 150 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC bajo las siguientes condiciones: XBridge Prep C18 OBD Columna 19×150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3{\cdot}H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 35 % B a 80 % B en 8 min; 254 /210 nm; Rt: 7,00 min. Esto produjo 152 mg (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 194/196 (M+1).

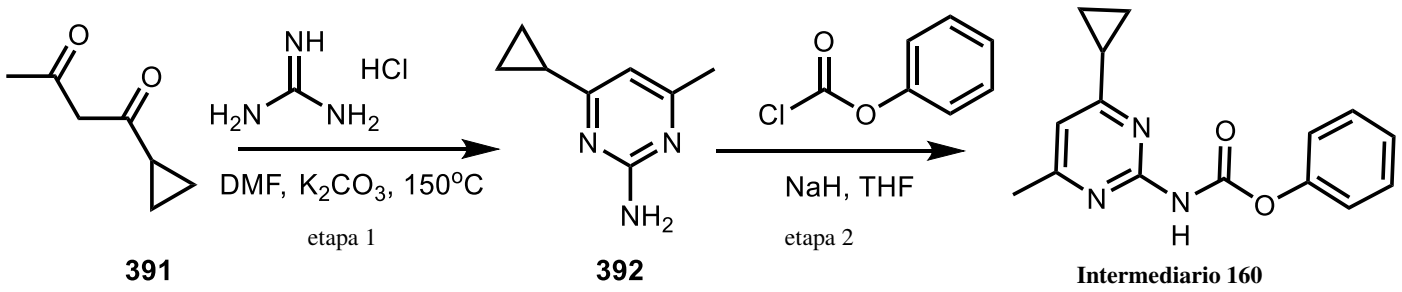
Etapa 3: N–(4–metoxibencilo)–1,2,3,6,7,8–hexahidrodiciclopenta[b,d]piridin–5–amina

A una solución agitada de 5–cloro–1,2,3,6,7,8–hexahidrodiciclopenta[b,d]piridina (156 mg, 0,81 mmol) en dioxano (25 mL) en a 100–mL matraz de fondo redondo de tres cuellos bajo nitrógeno se agregaron 1–(4–metoxifenilo)metanamina (221 mg, 1,62 mmol), t–BuOK (272 mg, 2,43 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (74 mg, 0,081 mmol), y Davephos (32 mg, 0,081 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 100 ˚C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con 3 x 50 mL EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 168 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 295 (M+1).

Etapa 4: 1,2,3,6,7,8–Hexahidrodiciclopenta[b,d]piridin–5–amina

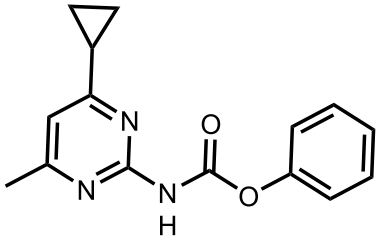
A una solución agitada de N–(4–metoxibencilo)–1,2,3,6,7,8–hexahidrodiciclopenta[b,d]piridin–5–amina (100 mg, 0,34 mmol) en $CHCl_3$ (5 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó TFA (5 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 65 ˚C en un baño de aceite. La solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 mL). El valor de pH de la solución se ajustó a 10 con NaOH (3 M). La mezcla resultante se extrajo con 3 x 20 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 50 mg (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 175 (M+1).

Esquema 81:



391 **392** **Intermediario 160**

Intermediario 160



Fenilo (4–ciclopropilo–6–metilopirimidin–2–ilo)carbamato

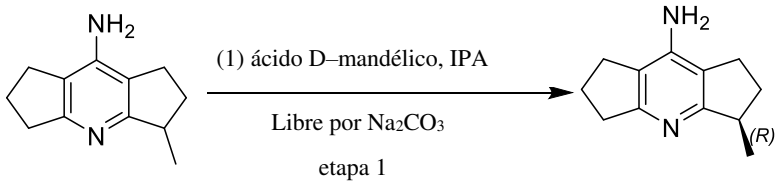
Etapa 1: 4–Ciclopropilo–6–metilopirimidin–2–amina

A una solución agitada de 1–ciclopropilobutano–1,3–diona (2,0 g, 16 mmol) en DMF (20 mL) en un tubo sellado de 100 mL se agregaron K_2CO_3 (4,42 g, 32 mmol) y guanidina clorhidrato (3,02 g, 32 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 150 ˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla se disolvió en 20 mL de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con 2 x 50 mL de H_2O. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 1,6 g (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 150 (M+1).

Etapa 2: Fenilo (4–ciclopropilo–6–metilopirimidin–2–ilo)carbamato

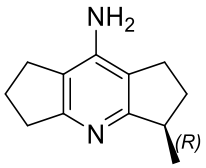
A una solución agitada de 4–ciclopropilo–6–metilopirimidin–2–amina (100 mg, 0,67 mmol) en THF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregaron NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 53,6 mg, 1,34 mmol) y fenil cloroformiato (115 mg, 0,74 mmol). La solución resultante se agitó durante 24 h a T. A. La solución de reacción se apagó con H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con 3 x 20 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 150 mg (83 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 270 (M+1).

Esquema 82:



Intermediario 45 **Intermediario 161**

Intermediario 161



(R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

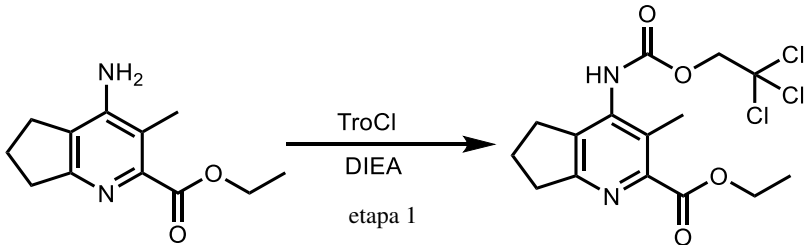
Etapa 1: (R)–3–Metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina

Una solución agitada de 3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina (47 g, 250 mmol) en isopropil alcohol (423 mL) se calentó hasta 80 ˚C en un matraz de tres cuellos de 1 L con condensador y barra de agitación. La solución se mantuvo en agitación durante 0,5 h. La solución se enfrió a alrededor de 50 ˚C. La solución se filtró a esa temperatura a través de un embudo de Buchner para eliminar impurezas insolubles. El sólido se lavó con isopropil alcohol (3 x 10 mL). El filtrado se transfirió a una botella redonda y se concentró a 350 g. La solución se transfirió a un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 L equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo en un baño de aceite. La botella redonda se lavó con 27 g de isopropil alcohol para transferir todo el material al matraz de tres cuellos de 2 L. La solución resultante se calentó hasta 80 ˚C, y una solución de ácido (R)–(–)–mandélico (38 g, 250 mmol) en isopropil alcohol (188 mL) se agregó por goteo a esa temperatura. La mezcla resultante se agitó a 80 ˚C durante 5 min. El sistema se enfrió en etapas de 5 ˚C, y se agregó una pequeña cantidad de los cristales de siembra del producto. Si las semillas se disolvieron, se repitió la operación anterior. Cuando el sistema se enfrió hasta 65 ˚C, la semilla no estaba disuelta, comenzaron a crecer cristales, el sistema se volvió turbio lentamente, y la solución se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. A continuación, la solución se agitó y se mantuvo durante 30 minutos a esa temperatura y se enfrió en etapas de 5 ˚C hasta que la temperatura del sistema fue de 40 ˚C. Se apagó el interruptor de calentamiento del baño de aceite, y la mezcla se enfrió lentamente hasta 28 ˚C. Después de 16 h, el valor de ee del sólido se monitoreó (96 % ee). El sólido se recogió por filtración. El sólido resultante se suspendió en isopropil alcohol (180 mL) durante 1 h y se

filtró nuevamente. El filtrado se decantó, y el precipitado se lavó con isopropil alcohol cromatográfico (30 mL) a fin de obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 g, 40,5 % rendimiento, 98 % ee, que contenía 13,8 % IPA). El sólido se disolvió en agua (420 mL) y se concentró a fin de lograr 29,2 g de sólido blanco (KF=5,1 %). El licor madre se combinó y se concentró a fin de lograr 56,7 g de isómero S (75 % ee, que contenía 17,8 % IPA) como una espuma. Luego se liberaron 26,9 g de sal (R) mediante Na_2CO_3 ac. (4 M, 500 mL) y se extrajo con 3 x 300 mL de EA, entonces la fase orgánica se lavó con 500 mL de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 14,3 g (38 % rendimiento, 98 % ee, LCAP = 96 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 189 (M+1). Método de análisis quiral: Columna, CHIRALPAK IC 4,6*150 mm, 3 µm. Fase móvil: Hex(0,1 % DEA):IPA=85:15. Temperatura de Columna: 30˚C. Caudal: 1,0 mL/min. Monitor: UV 254 nm. Intermediario **161** es el primer pico, con un tiempo de retención de 5,8 min. El enantiómero S es el segundo pico, con un tiempo de retención de 7,0 min.

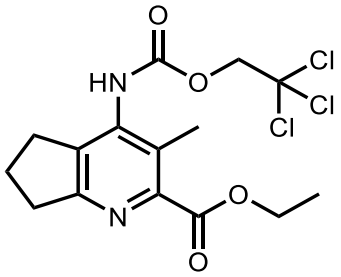
En un experimento separado, se obtuvieron cristales del Intermediario 45 y ácido (S)–(+)–mandélico usando procedimientos similares. La estructura de esta sal se resolvió por cristalografía de rayos X de un solo cristal como el enantiómero (S) de Intermediario 45. Por lo tanto, el Intermediario **161** tiene la configuración (R).

Esquema 83:



Intermediario 135 **Intermediario 162**

Intermediario 162

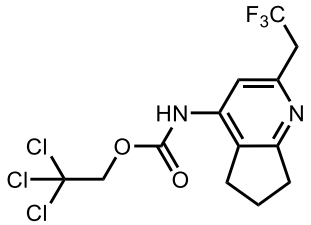
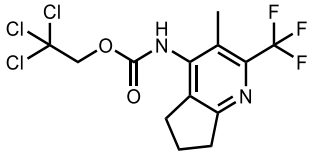
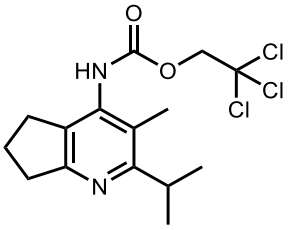


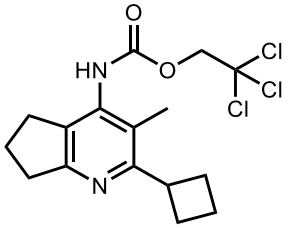
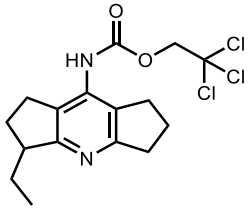
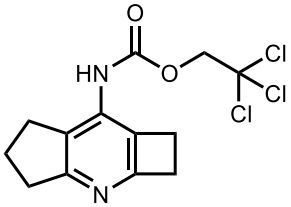
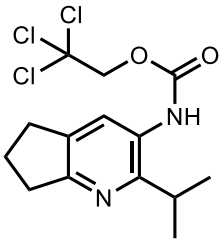
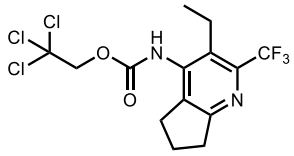
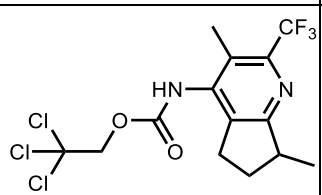
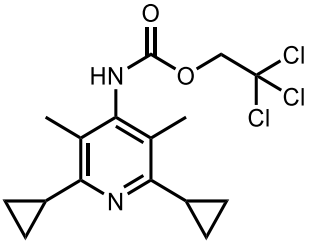
Etilo 3–metilo–4–(((2,2,2–tricloroetoxi)carbonilo)amino)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxilato

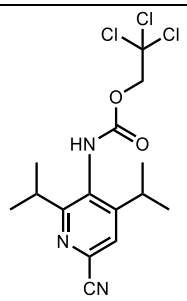
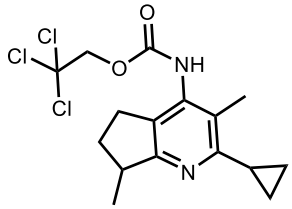
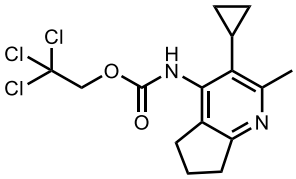
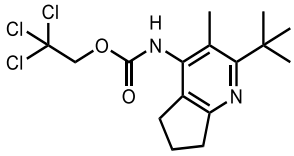
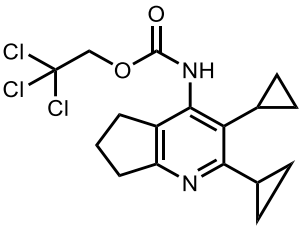
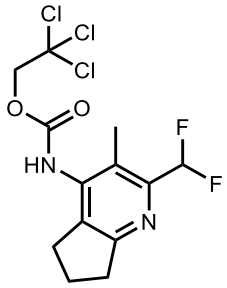
Etapa 1: Etilo 3–metilo–4–(((2,2,2–tricloroetoxi)carbonilo)amino)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b] piridina–2–carboxilato

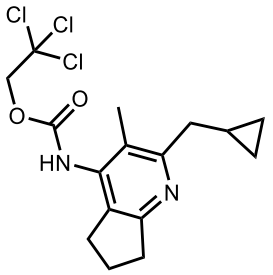
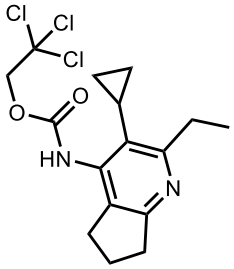
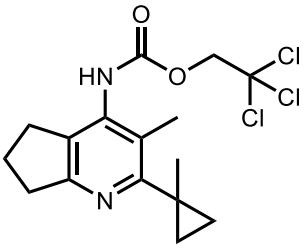
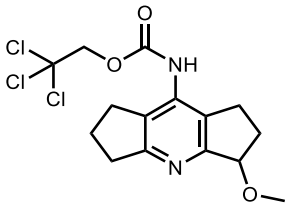
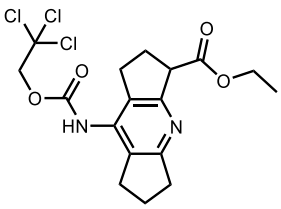
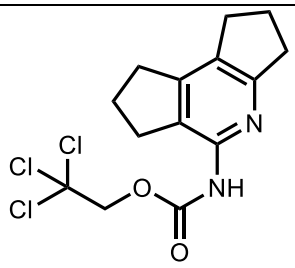
A una solución agitada de etilo 4–amino–3–metilo–5H,6H,7H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxilato (500 mg, 2,27 mmol) en THF (30 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó DIEA (587 mg, 4,54 mmol) a T. A., seguido de la adición de 2,2,2–tricloroetilo cloroformiato (962 mg, 4,54 mmol) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La solución de reacción se apagó con H_2O (10 mL). Luego la mezcla se extrajo con 3 x 50 mL EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE(1:1). Esto produjo 610 mg (68 %) del compuesto del título como sólido amarillo amarronado. MS–ESI: 395/397/399 (M+1).

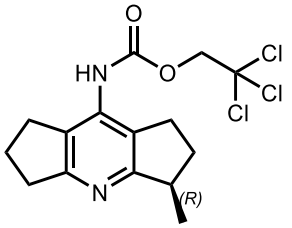
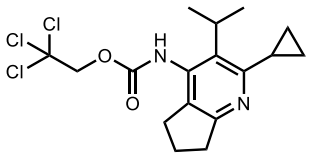
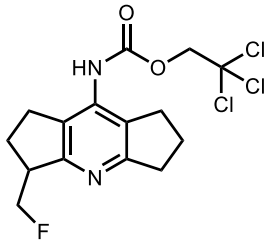
Tabla 32. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de Intermediario **135 a** Intermediario **162** a los que se muestran en el Esquema 83 a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]⁻
Intermediario 163		2,2,2–tricloroetilo (2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	391/393/395
Intermediario 164		2,2,2–tricloroetilo (3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	391/393/395
Intermediario 165		2,2,2–tricloroetilo (2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	365/367/369

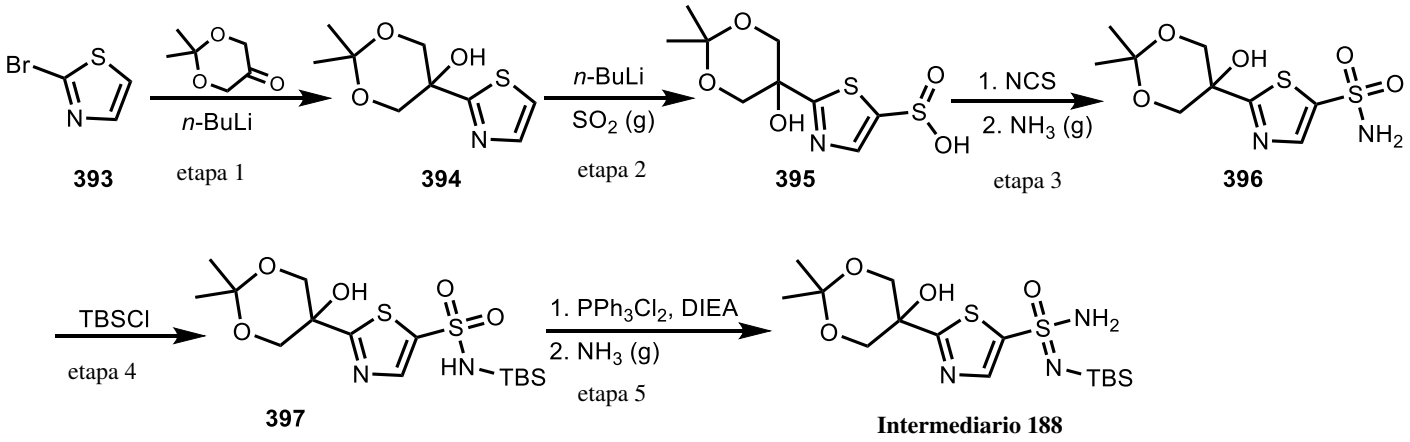
Intermediario 166		2,2,2–tricloroetilo (2–ciclobutilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	377/379/381
Intermediario 167		2,2,2–tricloroetilo (3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	377/379/281
Intermediario 168		2,2,2–tricloroetilo (2,4,5,6–tetrahidro–1H–ciclobuta[b]ciclopenta[e]piridin–7–ilo)carbamato	335/337/339
Intermediario 169		2,2,2–tricloroetilo (2–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–3–ilo)carbamato	351/353/355
Intermediario 170		2,2,2–tricloroetilo (3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	405/407/409
Intermediario 171		2,2,2–tricloroetilo (3,7–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	405/407/409
Intermediario 172		2,2,2–tricloroetilo (2,6–diciclopropilo–3,5–dimetilopiridin–4–ilo)carbamato	377/379/381

Intermediario 173		2,2,2–tricloroetilo (6–ciano–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamato	378/380/382
Intermediario 174		2,2,2–tricloroetilo (2–ciclopropilo–3,7–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	377/379/381
Intermediario 175		2,2,2–tricloroetilo (3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	363/365/367
Intermediario 176		2,2,2–tricloroetilo (2–(ter–butilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	379/381/383
Intermediario 177		2,2,2–tricloroetilo (2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	389/391/393
Intermediario 178		2,2,2–tricloroetilo (2–(difluorometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	373/375/377

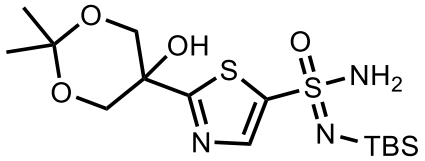
Intermediario 179		2,2,2–tricloroetilo (2–(ciclopropilometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	377/379/381
Intermediario 180		2,2,2–tricloroetilo (3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	377/379/381
Intermediario 181		2,2,2–tricloroetilo (3–metilo–2–(1–metilociclopropilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	377/379/381
Intermediario 182		2,2,2–tricloroetilo (3–metoxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	379/381/383
Intermediario 183		etilo 8–(((2,2,2–tricloroetoxi)carbonilo)amino)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina–3–carboxilato	421/423/425
Intermediario 184		2,2,2–tricloroetilo (1,2,3,6,7,8–hexahidrodiciclopenta[b,d]piridin–5–ilo)carbamato	349/351/353

Intermediario 185		2,2,2–tricloroetilo (R)–(3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	363/365/367
Intermediario 186		2,2,2–tricloroetilo (2–ciclopropilo–3–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	391/393/395
Intermediario 187		2,2,2–tricloroetilo (3–(fluorometilo)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	381/383/385

Esquema 84:



Intermediario 188



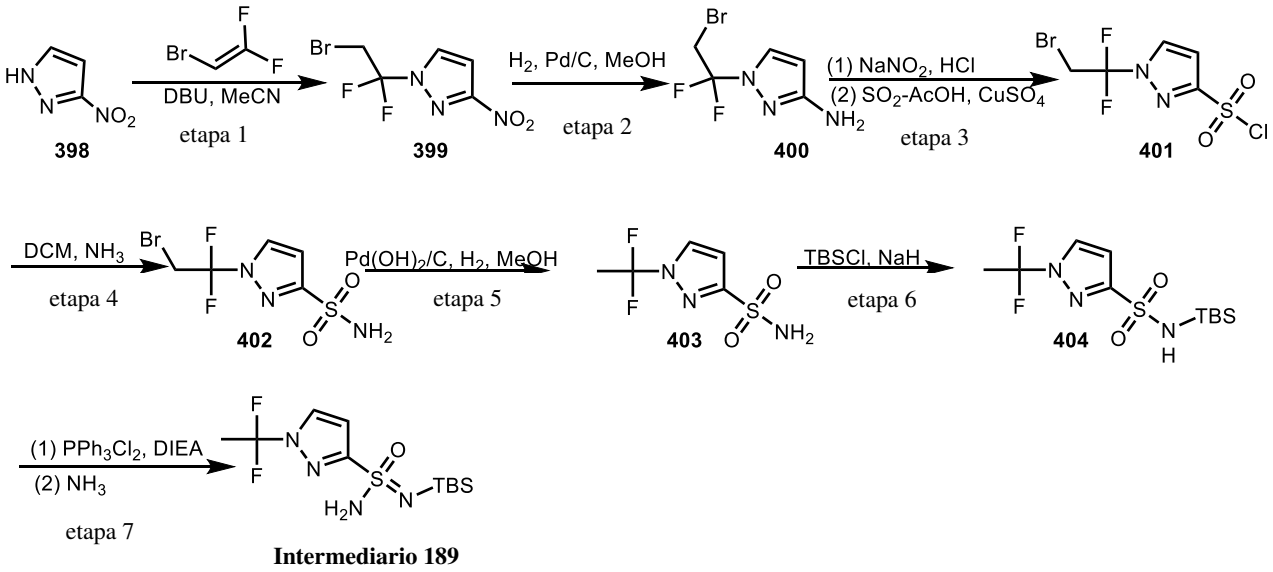
<u>*N'*–(*ter*–butildimetilosililo)–2–(5–hidroxi–2,2–dimetilo–1,3–dioxan–5–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida</u>

Etapa 1: 2,2–Dimetilo–5–(tiazol–2–ilo)–1,3–dioxan–5–ol

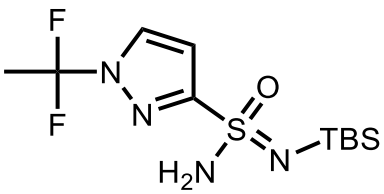
A una solución agitada de 2–bromotiazol (4,89 g, 30,0 mmol) en THF (200 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,5 M, 12,0 mL, 30 mmol) por goteo a –70 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/etanol. La solución resultante se agitó durante 1 h a –70 ˚C. Luego 2,2–dimetilo–1,3– dioxan–5–ona (3,9 g, 30 mmol) en THF (10 mL) se agregó por goteo a –70 ˚C. La solución resultante se agitó durante un tiempo adicional de 30 min a T. A. La solución de reacción se apagó con H_2O (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1/10). Esto produjo 3,2 g (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 216 (M+1).

Las Etapas 2–5 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **257** a Intermediario **113** a los que se muestran en el Esquema 54 a fin de lograr Intermediario **188** a partir de compuesto **394**. MS–ESI: 408 (M+1).

Esquema 85:



Intermediario 189



N'–(ter–butildimetilosililo)–1–(1,1–difluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: 1–(2–Bromo–1,1–difluoroetilo)–3–nitro–1H–pirazol

A una solución agitada de 2–bromo–1,1–difluoroeteno (8,5 g, 59 mmol) en MeCN (30 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó 3–nitro–1H–pirazol (6,7 g, 59 mmol) en pequeñas porciones a –30 ˚C seguido de la adición de DBU (18,1 g, 119 mmol) por goteo a –30 ˚C. La solución resultante se agitó durante 4 h a –20 ˚C. La solución de reacción se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con 3 x 100 mL de DCM. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). Esto produjo 4,2 g (28 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 256/258 (M+1).

Etapa 2: 1–(2–Bromo–1,1–difluoroetilo)–1H–pirazol–3–amina

A una solución agitada de 1–(2–bromo–1,1–difluoroetilo)–3–nitro–1H–pirazol (2,0 g, 7,81 mmol) en MeOH (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó $Pd(OH)_2$/C (20 % en peso, 395 mg) en porciones a T. A. El matraz se evacuó y se volvió a llenar tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 días a T. A. bajo atmósfera de hidrógeno con un balón. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 200 mg (11 %) del compuesto del título como aceite de color marrón. MS–ESI: 226/228 (M+1).

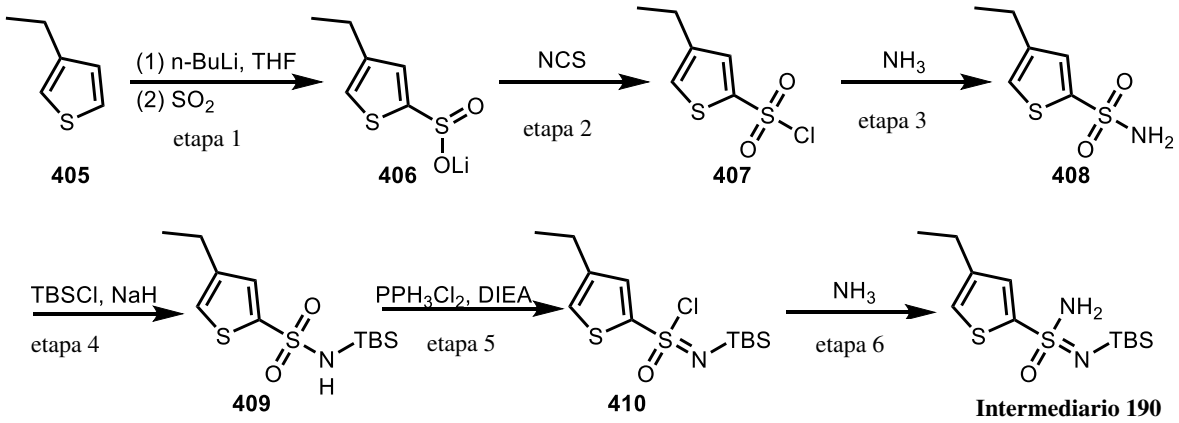
Las Etapas 3–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **183** a compuesto **185** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr compuesto **402** a partir de compuesto **400**. MS–ESI: 290/292 (M+1).

Etapa 5: 1–(1,1–Difluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida

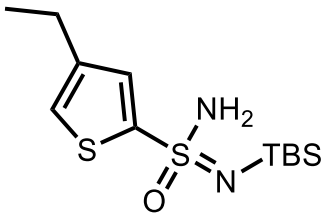
A una solución agitada de 1–(2–bromo–1,1–difluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida (1,0 g, 3,45 mmol) en MeOH (40 mL) en un reactor de tanque a presión de 100 mL bajo nitrógeno se agregó $Pd(OH)_2$/C (20 % en peso, 200 mg) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 24 h a 70 ˚C bajo atmósfera de hidrógeno (10 atm). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 620 mg (85 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 210 (M–1).

Las Etapas 6–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **189** a partir de compuesto **403**. MS–ESI: 325 (M+1).

Esquema 86:



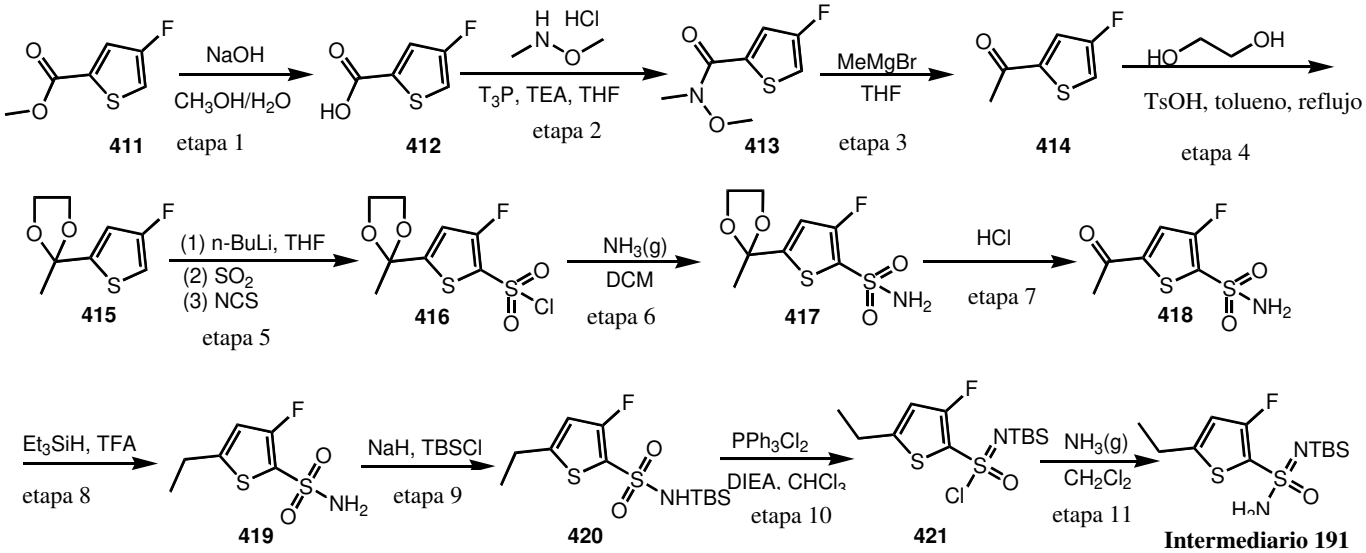
Intermediario 190



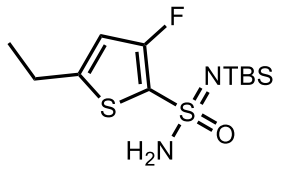
N'–(ter–butildimetilosililo)–4–etilotiofeno–2–sulfonimidamida

Las Etapas 1–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **257** a Intermediario **133** a los que se muestran en el Esquema 54 a fin de lograr Intermediario **190** a partir de compuesto **405**. MS–ESI: 305 (M+1).

Esquema 87:



Intermediario 191



N'–(ter–butildimetilosililo)–5–etilo–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida

Etapa 1: ácido 4–Fluorotiofeno–2–carboxílico

A una solución agitada de metilo 4–fluorotiofeno–2–carboxilato (300 mg, 1,87 mmol) en MeOH (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó una solución de NaOH (300 mg, 7,49 mmol) en H_2O (10 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. El valor de pH de la solución se ajustó a 4 con HCl (6 M). La solución resultante se extrajo con 3 x 20 mL de EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 200 mg (73 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 145 (M–1).

Etapa 2: 4–Fluoro–N–metoxi–N–metilotiofeno–2–carboxamida

A una solución agitada de ácido 4–fluorotiofeno–2–carboxílico (200 mg, 1,37 mmol) en THF (15 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregaron TEA (346 mg, 3,42 mmol) y N,O–dimetilo– hidroxilamina clorhidrato (202 mg, 2,06 mmol) a T. A. A la solución agitada se agregó T3P en EtOAc (50 % en peso, 1,74 g, 2,74 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 4 h a T. A. La solución de reacción se apagó con 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 mL de EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 200 mg (77 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 190 (M+1).

Etapa 3: 1–(4–Fluorotiofen–2–ilo)etan–1–ona

A una solución agitada de 4–fluoro–N–metoxi–N–metilotiofeno–2–carboxamida (200 mg, 1,06 mmol) en THF (10 mL) en a 50–mL matraz de fondo redondo de tres cuellos bajo nitrógeno se agregó MeMgBr en THF (3,0 M, 0,53 mL, 1,59 mmol) por goteo con agitación a 0 ˚C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 5,0 mL de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 10 mL de DCM. El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo

120 mg (79 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 145 (M+1).

Etapa 4: 2–(4–Fluorotiofen–2–ilo)–2–metilo–1,3–dioxolano

A una solución agitada de 1–(4–fluorotiofen–2–ilo)etan–1–ona (120 mg, 0,83 mmol) en tolueno (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregaron etano–1,2–diol (103 mg, 1,66 mmol) y ácido 4–metilobencenosulfónico (14 mg, 0,083 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110 ˚C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 121 mg (77 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 189 (M+1).

Las Etapas 5–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **257** a compuesto **259** a los que se muestran en el Esquema 54 a fin de lograr compuesto **417** a partir de compuesto **415**. MS–ESI: 268 (M+1).

Etapa 7: 5–Acetilo–3–fluorotiofeno–2–sulfonamida

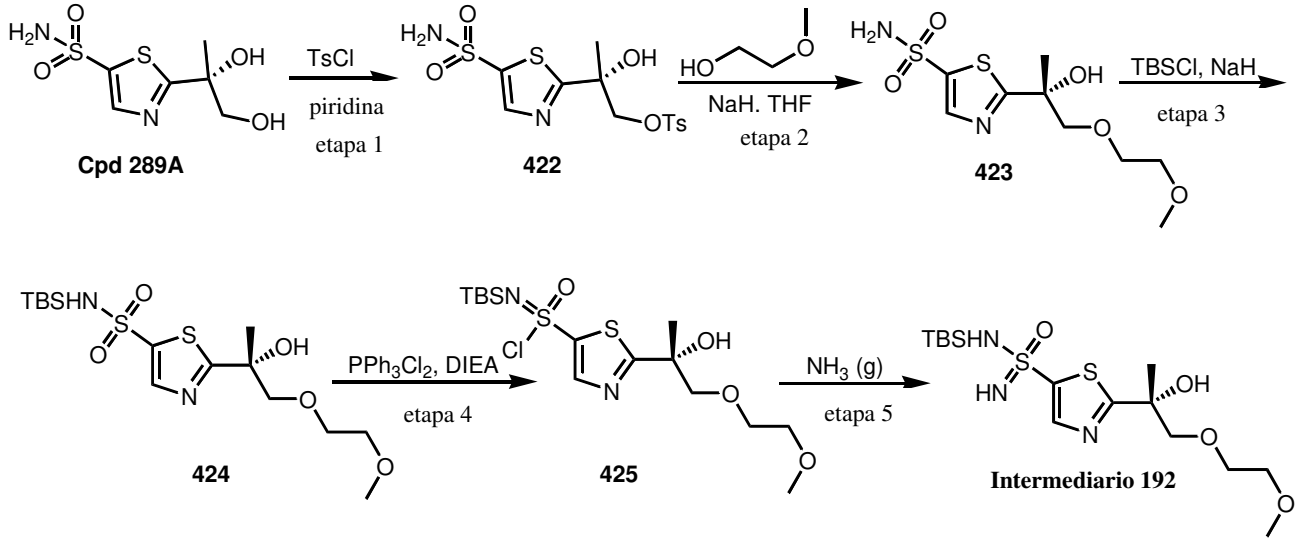
A una solución agitada de 3–fluoro–5–(2–metilo–1,3–dioxolan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (360 mg, 1,35 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó HCl (4 M, 10 mL, 40 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 ˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con Na_2CO_3 sat. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 300 mg (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 224 (M+1).

Etapa 8: 5–Etilo–3–fluorotiofeno–2–sulfonamida

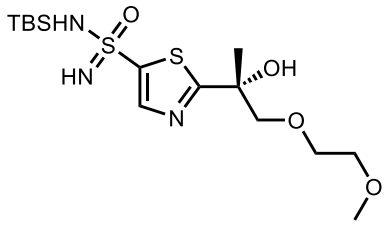
A una solución agitada de 5–acetilo–3–fluorotiofeno–2–sulfonamida (300 mg, 1,34 mmol) en TFA (1,53 g, 13,4 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó trietilosilano (1,56 g, 13,4 mmol) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante 16 h a 30 ˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con sat. Na_2CO_3. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 240 mg (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 210 (M+1).

Las Etapas 9–11 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **191** a partir de compuesto **419**. MS–ESI: 323 (M+1).

Esquema 88:



Intermediario 192



N–(ter–butildimetilosililo)–2–((R)–2–hidroxi–1–(2–metoxietoxi)propan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: (R)–2–hidroxi–2–(5–sulfamoilotiazol–2–ilo)propilo 4–metilobencenosulfonato

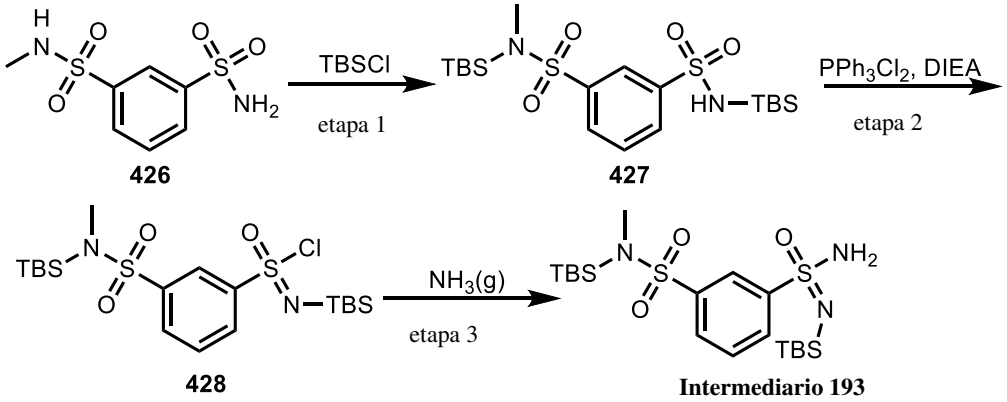
A una solución agitada de (R)–2–(1,2–dihidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida (Compuesto **289A**, 4,0 g, 17 mmol) en piridina (40 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó cloruro de 4–metilobencenosulfonilo (4,8 g, 25 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. y luego se diluyó con HCl (1 M, 40 mL) y se extrajo con 3 x 40 mL EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (1:1). Esto produjo 5,2 g (79 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 391 (M–1).

Etapa 2: (R)–2–(2–hidroxi–1–(2–metoxietoxi)propan–2–ilo)tiazol–5–sulfonamida

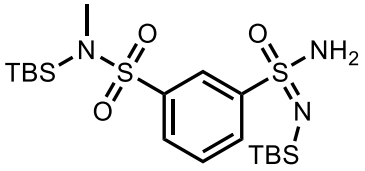
A una solución agitada de 2–metoxietan–1–ol (1,94 g, 25 mmol) en THF (30 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 2,04 g, 51 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 ˚C. A la solución se agregó (R)–2–hidroxi–2–(5– sulfamoilotiazol–2–ilo)propilo 4–metilobencenosulfonato (2,0 g, 5,1 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 32 h a 35 ˚C. La solución de reacción se apagó con agua (20 mL) a 0 ˚C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL) y se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (1:3). Esto produjo 1,18 g (78 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 295 (M+1).

Las Etapas 3–5 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **205 a** Intermediario **105** a los que se muestran en el Esquema 46 a fin de lograr Intermediario **192** a partir de compuesto **423**. MS–ESI: 410 (M+1).

Esquema 89:



Intermediario 193



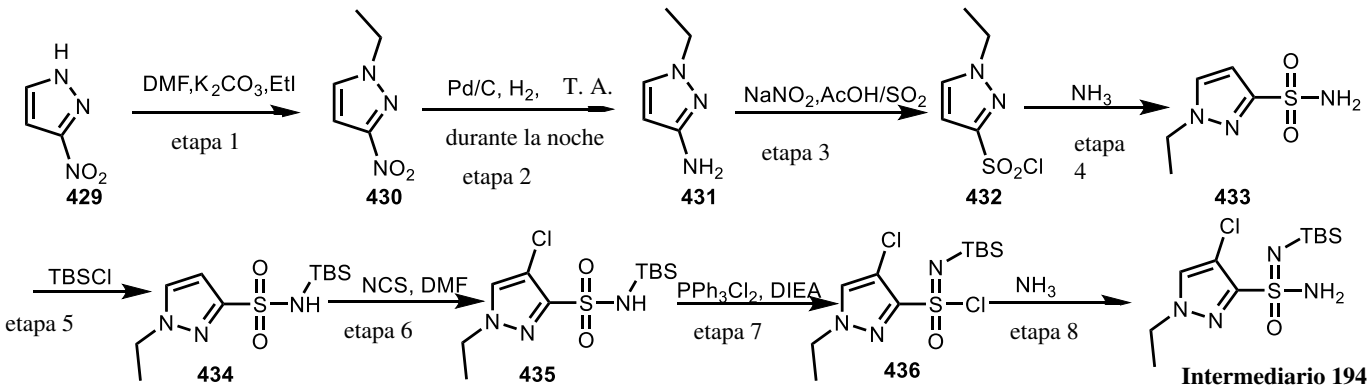
N–(ter–butildimetilosililo)–3–(N'–(ter–butildimetilosililo)sulfamidimidoílo)–N–metilobencenosulfonamida

Etapa 1: N_1,N_3–bis(ter–butildimetilosililo)–N1–metilobenceno–1,3–disulfonamida

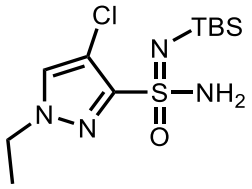
A una solución agitada de N–metilobenceno–1,3–disulfonamida (220 mg, 0,88 mmol) en THF (6,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 25 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 211 mg, 5,28 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 20 min a T. A. A la solución se agregó TBSCl (397 mg, 2,64 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La solución de reacción se apagó con 10 mL de agua. La mezcla se extrajo con 3 x 20 mL EtOAc. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (1:2). Esto produjo 400 mg (95 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 479 (M+1).

Las Etapas 2–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **186** a Intermediario **100** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr Intermediario **193** a partir de compuesto 427. MS–ESI: 478 (M+1).

Esquema 90:



Intermediario 194



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–cloro–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: 1–Etilo–3–nitro–1H–pirazol

A una solución agitada de 3–nitro–1H–pirazol (30 g, 265 mmol) en DMF (150 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregó K_2CO_3 (73,3 g, 530 mmol) en porciones a T. A. Yodoetano (82,8 g, 530 mmol) se agregó por goteo a T. A. La solución resultante se agitó

durante 1 h a 80 ˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 500 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con 4 x 200 mL de EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:4). Esto produjo 36 g (96 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 142 (M+1).

Etapa 2: 1–Etilo–1H–pirazol–3–amina

A una solución agitada de 1–etilo–3–nitro–1H–pirazol (10 g, 71 mmol) en MeOH (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó Pd/C (10 % en peso, 1,13 g) en porciones a 0 ˚C. El matraz se evacuó y se volvió a llenar tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. bajo hidrógeno usando un balón. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (15:1). Esto produjo 5,7 g (72 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 112 (M+1).

Las Etapas 3–5 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **218** a compuesto **221** a los que se muestran en el Esquema 48 a fin de lograr compuesto **434** a partir de compuesto **431**. MS–ESI: 290 (M+1).

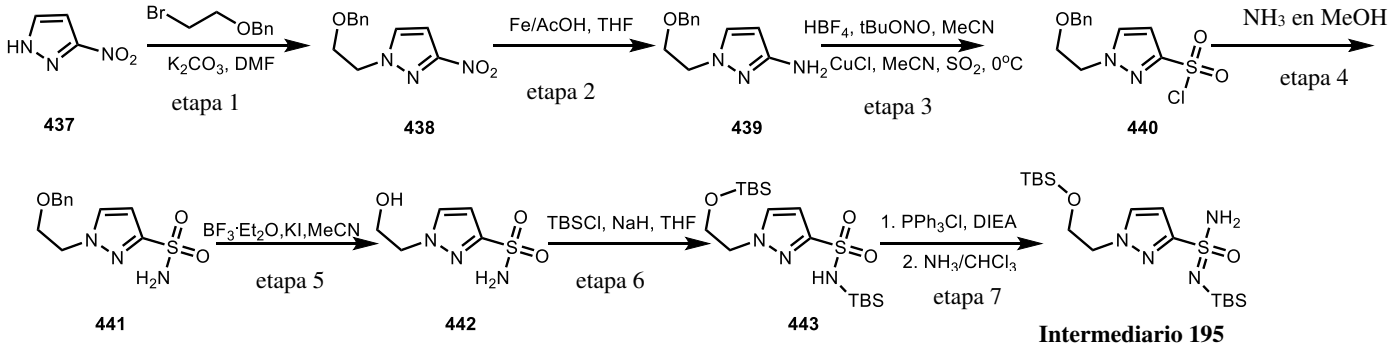
Etapa 6: N–(ter–butildimetilosililo)–4–cloro–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución agitada de N–(ter–butildimetilosililo)–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonamida (100 mg, 0,35 mmol) en DMF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 25 mL bajo nitrógeno se agregó NCS (50,7 mg, 0,38 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La solución de reacción se diluyó con 10 mL de H_2O. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 20 mL de EtOAc, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 80 mg (71,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 324/326 (M+1).

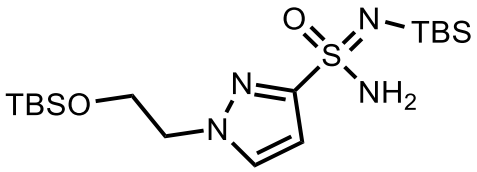
Las Etapas 7–8 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **186** a Intermediario **100** a los que se muestran en el Esquema 43 a fin de lograr Intermediario **194** a partir de compuesto **435**. MS–ESI: 323 (M+1).

Esquemas de Intermediarios de Sulfonimidamida: Los Esquemas **91–106** ilustran la preparación de intermediarios de sulfonimidamida.

Esquema 91:



Intermediario 195



N'–(ter–butildimetilosililo)–1–(2–((ter–butildimetilosililo)oxi)etilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: 1–(2–(Benciloxi)etilo)–3–nitro–1H–pirazol

A una solución agitada de 3–nitro–1H–pirazol (10 g, 88 mmol) en DMF (120 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL se agregaron K_2CO_3 (18 g, 133 mmol) y ((2–bromoetoxi)metilo)benceno (20 g, 93 mmol) en porciones a T. A. La solución resultante se agitó durante 16 h a 60 ˚C en un baño de aceite. La reacción luego se apagó mediante la adición de 150 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 21,1 g (96,7 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 248 (M+1).

Etapa 2: 1–(2–(Benciloxi)etilo)–1H–pirazol–3–amina

A una solución agitada de 1–(2–(benciloxi)etilo)–3–nitro–1H–pirazol (20 g, 81 mmol) en THF (200 mL) y AcOH (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L bajo nitrógeno se agregó polvo de Fe (45 g, 810 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a T. A. Los sólidos se filtraron, y al filtrado se agregaron 400 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (3:1). Esto produjo 14,8 g (84 %) del compuesto del título como aceite de color rosado. MS–ESI: 218 (M+1).

Etapa 3: cloruro de 1–(2–(Benciloxi)etilo)–1H–pirazol–3–sulfonilo

A una solución agitada de 1–(2–(benciloxi)etilo)–1H–pirazol–3–amina (10 g, 46 mmol) en MeCN (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregó HBF_4 (ac., 40 % en peso, 15 g, 69,1 mmol) a T. A., seguido de la adición de ter–butilo nitrito (7,12 g, 69 mmol) por goteo por debajo de 5 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 0~5 ˚C, esta solución se asignó como solución A. Luego CuCl (13,7 g, 138 mmol) se agregó a un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 500 mL con MeCN (200 mL) como el solvente. Luego SO_2 (g) se hizo burbujear a la solución con agitación a T. A. durante 20 min, esta solución se asignó como solución B. A la solución B se agregó solución A por goteo con agitación a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h más a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 500 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 3 x 300 mL de H_2O. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto produjo 12,8 g (bruto) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo amarronado. MS–ESI: 301 (M+1).

Etapa 4: 1–(2–(Benciloxi)etilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida

Una solución de cloruro de 1–(2–(benciloxi)etilo)–1H–pirazol–3–sulfonilo (bruto de la última etapa, 12,8 g) en MeOH/NH_3 (7 M, 300 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agitó durante 16 h a T. A. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (20:1). Esto produjo 5,4 g (42 % , en dos etapas) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo amarronado. MS–ESI: 282 (M+1).

Etapa 5: 1–(2–Hidroxietilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución agitada de 1–(2–(benciloxi)etilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida (5,4 g, 19,2 mmol) en MeCN (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó KI (6,37 g, 38 mmol) en porciones a T. A. A la solución agitada se agregó $BF_3{\cdot}Et_2O$ (47 % en peso, 13 g, 192 mmol) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante 4 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 5,0 mL de agua. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (15:1). Esto produjo 4,6 g (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 192 (M+1).

Etapa 6: N–(ter–butildimetilosililo)–1–(2–((ter–butildimetilosililo)oxi)etilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución agitada de 1–(2–hidroxietilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida (4,1 g, 21 mmol) en THF (60 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 %

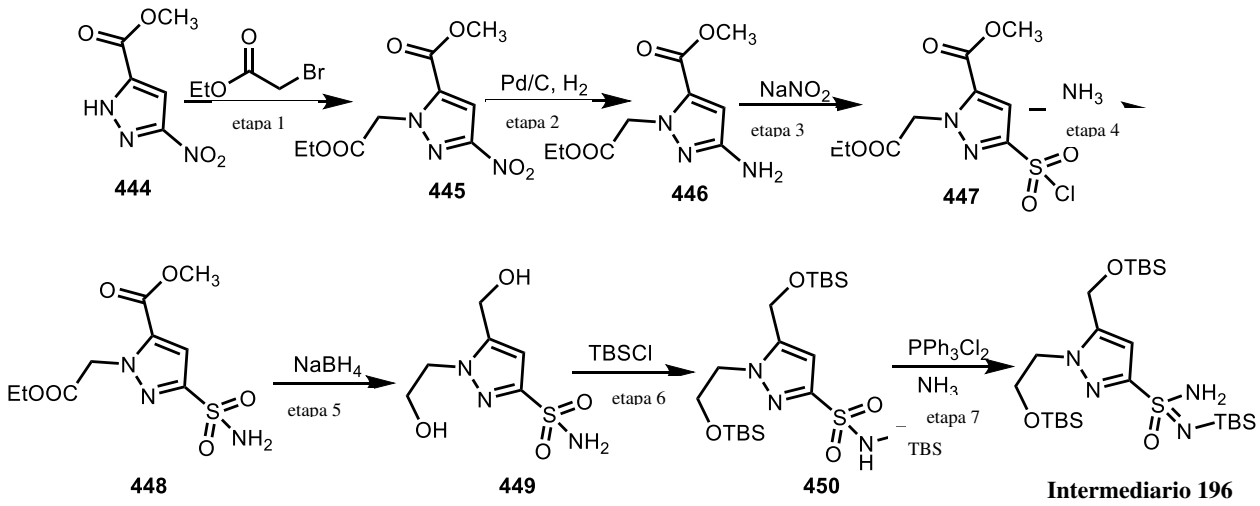
en peso dispersión en aceite mineral, 3,86 g, 96,5 mmol) a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a T. A. A la mezcla agitada se agregó TBSCl (13,6 g, 90 mmol) a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 300 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 150 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). Esto produjo 6,2 g (69 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 420 (M+1).

Etapa 7: N'–(ter–butildimetilosililo)–1–(2–((ter–butildimetilosililo)oxi)etilo)–1H–pirazol–3–

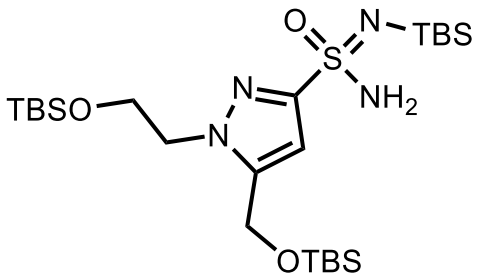
sulfonimidamida

A una solución agitada de PPh_3Cl_2 (1,51 g, 3,57 mmol) en $CHCl_3$ (15 mL) en a 50–mL matraz de fondo redondo de tres cuellos bajo nitrógeno se agregó DIEA (924 mg, 7,15 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 20 min a 0 ˚C. A la solución agitada se agregó N–(ter–butildimetilosililo) –1–(2–((ter–butildimetilosililo)oxi)etilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida (600 mg, 1,43 mmol) en $CHCl_3$ (5,0 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 ˚C. NH_3(g) se hizo burbujear en la solución de reacción durante 15 min a 0 ˚C. Entonces la solución se agitó durante otras 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 20 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 mL de DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE(1:3). Esto produjo 320 mg (53 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 419 (M+1).

Esquema 92:



Intermediario 196



N'–(ter–butildimetilosilil)–1–(2–((ter–butildimetilosilil)oxi)etilo)–5–(((ter–butildimetilosilil)oxi)metilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 1–(2–etoxi–2–oxoetilo)–3–nitro–1H–pirazol–5–carboxilato

A una solución agitada de metilo 3–nitro–1H–pirazol–5–carboxilato (5,0 g, 29 mmol) en MeCN (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó Cs_2CO_3 (19 g, 58 mmol) a T. A. A la solución agitada se agregó etilo 2–bromoacetato (5,36 g, 35 mmol) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 50 ˚C. La mezcla se diluyó con 100 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 mL de EtOAc. La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). Esto produjo 3,8 g (50 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 258 (M+1).

Etapa 2: Metilo 3–amino–1–(2–etoxi–2–oxoetilo)–1H–pirazol–5–carboxilato

A una solución agitada de metilo 1–(2–etoxi–2–oxoetilo)–3–nitro–1H–pirazol–5–carboxilato (1,4 g, 5,43 mmol) en MeOH (30 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó Pd/C (10 % en peso, 300 mg) bajo nitrógeno en porciones. El matraz se evacuó y se volvió a llenar tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. bajo

hidrógeno con un balón. El sólido se separó por filtración. La solución resultante se concentró al vacío. Esto produjo 1,18 g (95 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 228 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 6,94 (br s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H). La estructura del compuesto 446 se confirmó por NOESY.

Etapa 3: Metilo 3–(clorosulfonilo)–1–(2–etoxi–2–oxoetilo)–1H–pirazol–5–carboxilato

A una solución agitada de metilo 3–amino–1–(2–etoxi–2–oxoetilo)–1H–pirazol–5–carboxilato (1,18 g, 5,17 mmol) en HCl (6 M, 30 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL se agregó $NaNO_2$ (1,07 g, 15,5 mmol) en H_2O (1,0 mL) por goteo a –10 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a –10 ˚C, esta solución se asignó como solución A. Luego se agregó $CuCl_2$ (348 mg, 2,59 mmol) a un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 mL con AcOH (30 mL) como el solvente, SO_2 (g) se hizo burbujear a la solución con agitación a T. A. durante 20 min, y esta solución se asignó como solución B. A la solución B se agregó solución A por goteo con agitación a –10 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h más a 0 ˚C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío. Esto produjo 1,7 g (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: Metilo 1–(2–etoxi–2–oxoetilo)–3–sulfamoilo–1H–pirazol–5–carboxilato

A la solución de metilo 3–(clorosulfonilo)–1–(2–etoxi–2–oxoetilo)–1H–pirazol–5–carboxilato (1,7 g, bruto) en DCM (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se introdujo NH_3 (g) burbujeado durante 15 min a 0 ˚C. La reacción se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (3:1). Esto produjo 1,33 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 290 (M–1).

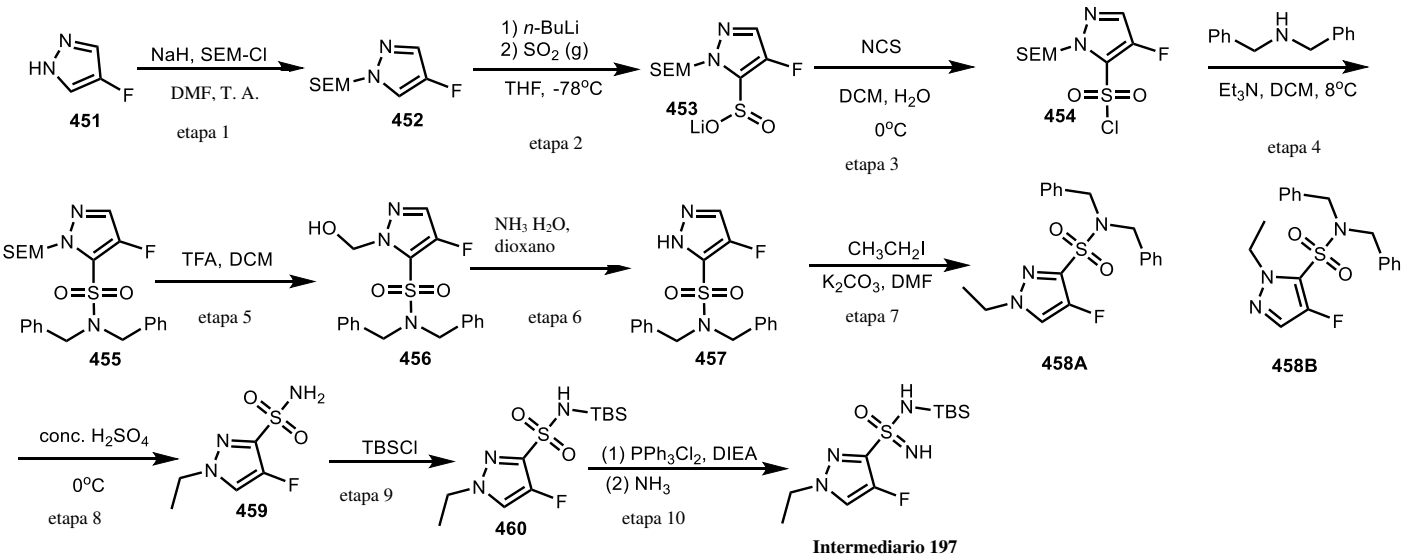
Etapa 5: 1–(2–Hidroxietilo)–5–(hidroximetilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución agitada de metilo 1–(2–etoxi–2–oxoetilo)–3–sulfamoilo–1H–pirazol–5–carboxilato (1,33 g, 4,55 mmol) en EtOH (30 mL) en un un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó $NaBH_4$ (865 mg, 22,8 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla se agitó durante la noche a T. A. La reacción se apagó mediante la adición de NH_4Cl sat. (ac.) (20 mL) a 0 ˚C. El solvente de EtOH se eliminó al vacío. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4

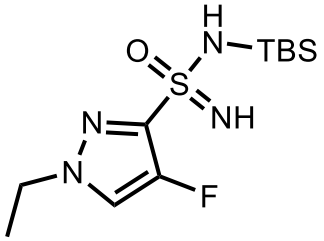
anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (3:1). Esto produjo 889 mg (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 222 (M+1).

Las Etapas 6–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** Intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr Intermediario **196** a partir de compuesto **449**. MS–ESI: 564 (M+1).

Esquema 93:



Intermediario 197



N–(ter–butildimetilosililo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: 4–Fluoro–1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol

A una solución agitada de 4–fluoro–1H–pirazol (5,0 g, 58 mmol) en DMF (53 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 5,36 g, 134 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo/agua durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 30 min a 10 ˚C. A esto se agregó SEM–Cl (22 g, 134 mmol) por goteo con agitación a 0 ˚C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La reacción luego se apagó con 60 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 60 mL de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 5 x 60 mL

de solución sat. de NaCl. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de columna de gel de sílice EtOAc/PE (1:100). Esto produjo 13,7 g (bruto) del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro. MS–ESI: 217 (M+1).

Etapa 2: 4–fluoro–1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–sulfinato de litio

A una solución agitada de 4–fluoro–1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol (13,7 g, 63 mmol) en THF (150 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,5 M, 28 mL, 70 mmol) por goteo a –78 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/EtOH durante 15 min. La solución resultante se agitó durante 1 h a –78 ˚C. Luego a la mezcla se introdujo SO_2 (g) con burbujeo durante 20 min –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo 20,4 g (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: cloruro de 4–Fluoro–1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–sulfonilo

A una solución agitada de 4–fluoro–1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–sulfinato de litio (20,4 g, bruto) en DCM (396 mL) y H_2O (198 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L se agregó NCS (10 g, 78 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 10 ˚C. El producto bruto se usó directamente sin trabajo.

Etapa 4: N,N–dibencil–4–fluoro–1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–sulfonamida

A la solución agitada de cloruro de 4–fluoro–1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–sulfonilo en DCM (396 mL) y H_2O (198 mL) de la última etapa se agregaron Et_3N (8,85 g, 87 mmol) y dibencilamina (17 g, 84 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 8 ˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 300 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:19). Esto produjo 22,5 g (81 % en cuatro etapas) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 476 (M+1).

Etapa 5: N,N–dibencil–4–fluoro–1–(hidroximetilo)–1H–pirazol–5–sulfonamida

A una solución agitada de N,N–dibencil–4–fluoro–1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5– sulfonamida (22,5 g, 47 mmol) en DCM (25 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó TFA (25 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE

(1:4). Esto produjo 15 g (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 376 (M+1).

Etapa 6: N,N–dibencil–4–fluoro–1H–pirazol–5–sulfonamida

A una solución agitada de N,N–dibencil–4–fluoro–1–(hidroximetilo)–1H–pirazol–5–sulfonamida (15 g, 40 mmol) en dioxano (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregó $NH_3.H_2O$ (30 % en peso, 50 mL) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 12 g (87 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 346 (M+1).

Etapa 7: N,N–dibencil–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida y N,N–dibencil–1–etilo–4–fluoro –1H–pirazol–5–sulfonamida

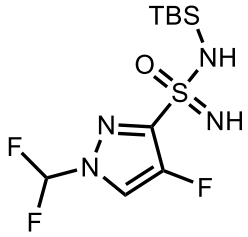
A una solución agitada de N,N–dibencil–4–fluoro–1H–pirazol–5–sulfonamida (1,1 g, 3,2 mmol) en DMF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL bajo nitrógeno se agregó K_2CO_3 (0,88 g, 6,4 mmol) en porciones a T. A. y yoduro de etilo (0,99 g, 6,4 mmol) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante 3 h a 110 ˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 20 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (3:17). Esto produjo 764 mg (64 %) de **458A** y 218 mg (18 %) de **458B**, ambos, en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 374 (M+1).

Etapa 8: 1–Etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida

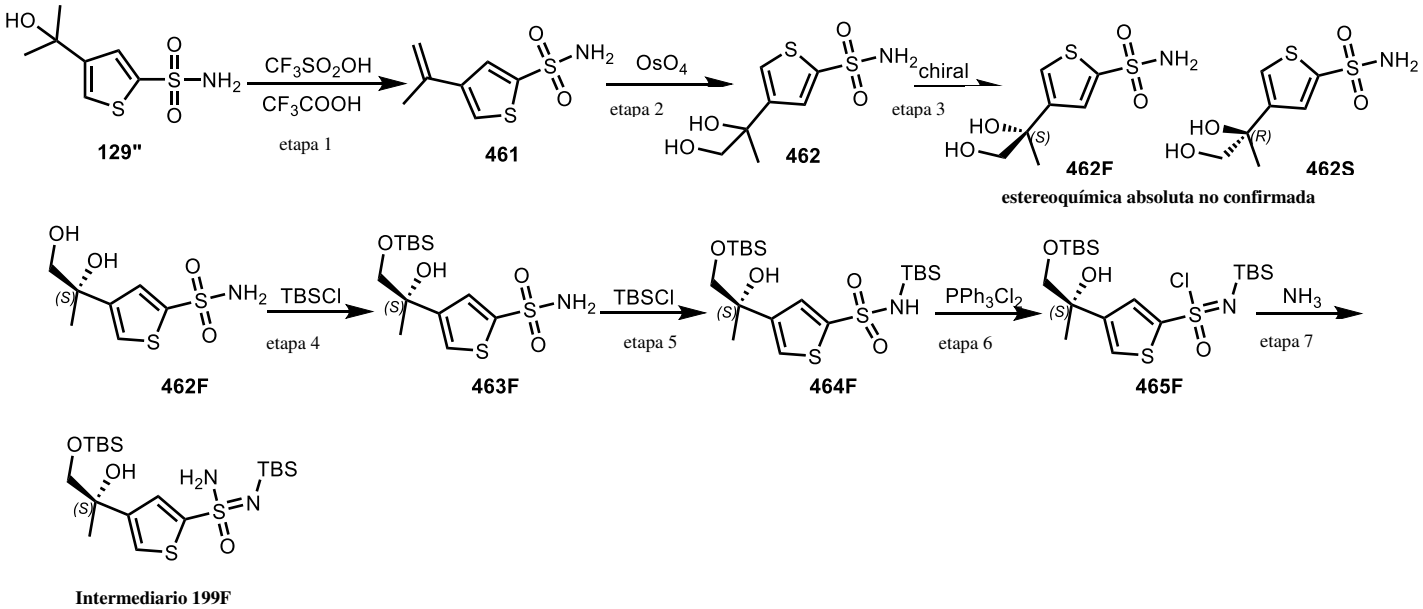
A una solución agitada de N,N–dibencil–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida (764 mg, 2,0 mmol) en DCM (1,5 mL) en un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregó H_2SO_4 (98 % en peso, 3,00 mL) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 5,0 mL de agua/hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (93:7). Esto produjo 317 mg (80 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 194 (M+1). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,08 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3H). La estructura del compuesto 459 se confirmó por NOESY.

Las Etapas 9–10 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** Intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr Intermediario **197** a partir de compuesto **459**. MS–ESI: 307 (M+1)

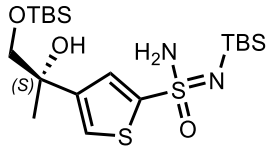
Tabla 44. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **451 a** Intermediario **197** a los que se muestran en el Esquema 93**.**

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$
Intermediario 198		N–(ter–butildimetilosililo)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	329

Esquema 94:



Intermediario 199F



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–((S)–1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida

Etapa 1: 4–(Prop–1–en–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de 4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (50 g, 226 mmol) en CF_3SO_3H (60 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se agregó TFA (60 mL) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante 16 h a 50 ˚C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El valor de pH del residuo se ajustó a 8 con NaOH ac. (3 % en peso). La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 10 g (22 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 202 (M–1).

Etapa 2: 4–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de 4–(prop–1–en–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (10 g, 49 mmol) en t–BuOH (40 mL) y acetona (40 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó NMO (11,5 g, 98 mmol), y la solución resultante se agitó durante 15 min a T. A. Luego a esto se agregó una solución de OsO_4 (1,24 g, 4,9 mmol) en H_2O (60 mL) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de $Na_2S_2O_3$ ac. sat. (50 mL). La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se eluyó a partir de gel de sílice con MeOH/DCM (7:100). Esto produjo 5,0 g (43 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 236 (M–1)

Etapa 3: (S) y (R) 4–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

El producto de la etapa anterior (**462**, 5,0 g) se resolvió por HPLC prep. quiral usando las siguientes condiciones: CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH:ACN=1:1 (2 mM NH_3–MeOH); Caudal: 150 mL/min; Gradiente: 50 % B; UV 220 nm; Rt_1: 4,1 min (462F); Rt_2: 7,4 min (462S). Esto produjo 2,1 g (99 % ee) de **462F** y 2,2 g (98 % ee) de **462S**, ambos, como sólidos de color blanco. MS–ESI: 236 (M–1).

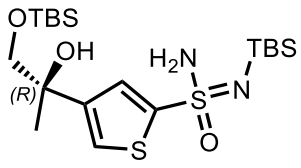
Etapa 4: (S)–4–(1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de (S)–4–(1,2–dihidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (2,1 g, 8,8 mmol) en THF (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 704 mg, 17,6 mmol) a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 20 min a T. A. A la solución agitada se agregó TBSCl (2,64 g, 17,6 mmol) a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a

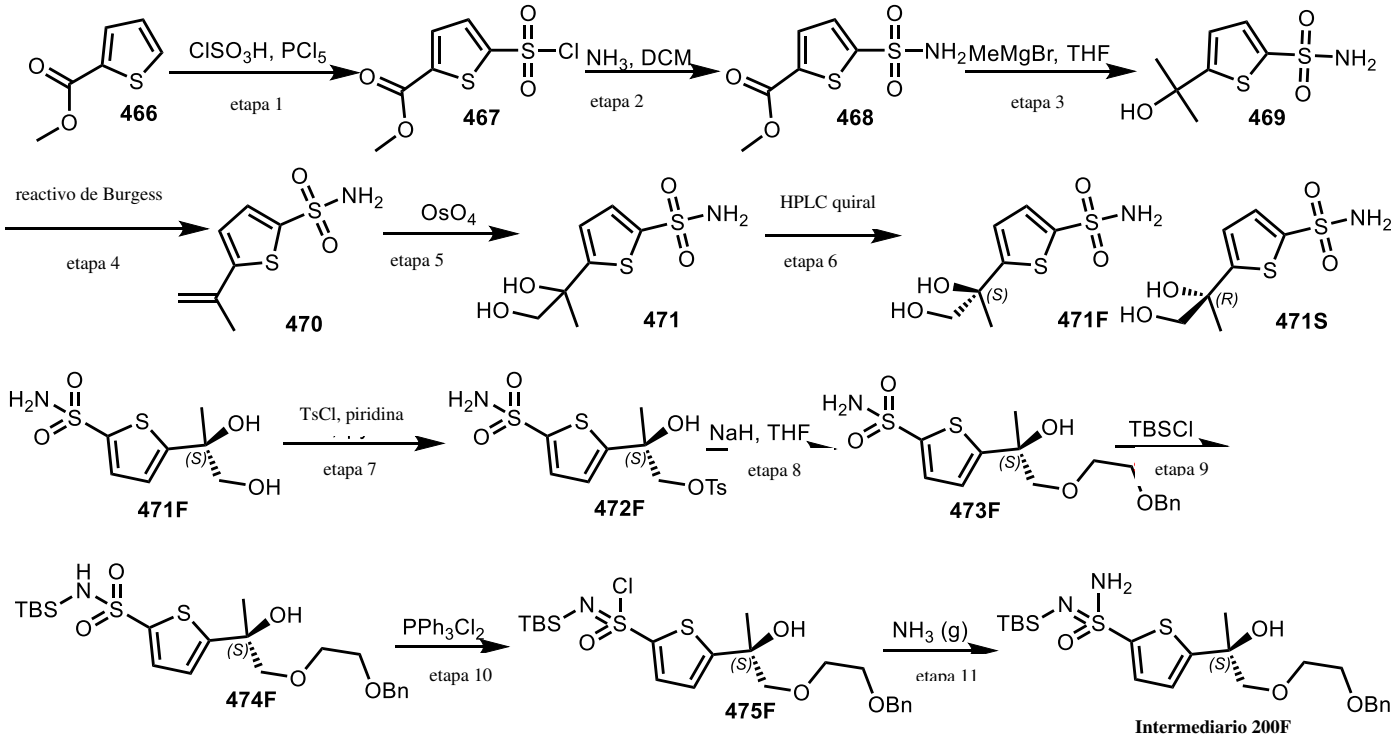
T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 30 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). Esto produjo 2,17 g (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 352 (M+1).

Las Etapas 5–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** Intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr Intermediario **199F** a partir de compuesto **463F**. MS–ESI: 465 (M+1).

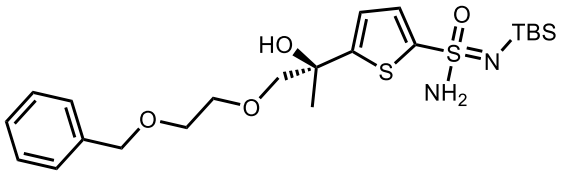
Tabla 45. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **462F** a Intermediario **199F** a los que se muestran en el Esquema 94 usando **462S.**

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$
Intermediario 199S		N'–(ter–butildimetilosililo)–4–((R)–1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	465

Esquema 95:



Intermediario 200F



5–((S)–1–(2–(benciloxi)etoxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–(ter–butildimetilosililo)tiofeno–2–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 5–(clorosulfonilo)tiofeno–2–carboxilato

A una solución agitada de metilo tiofeno–2–carboxilato (2,13 g, 15 mmol) en $CHCl_3$ (100 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó $ClSO_3H$ (3,5 g, 30 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 ˚C. Esto fue seguido de la adición de PCl_5 (6,25 g, 30 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a 50 ˚C. La reacción se apagó mediante la adición de hielo/agua (100 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 4,0 g (bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 241/243 (M+1)

Etapa 2: Metilo 5–sulfamoilotiofeno–2–carboxilato

A una solución agitada de metilo 5–(clorosulfonilo)tiofeno–2–carboxilato (4,0 g, bruto) en DCM

(20 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se hizo burbujear NH_3 a 0 ˚C durante 15 min. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La mezcla resultante se lavó con H_2O (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 1,99 g (60 % , en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 222 (M+1).

Etapa 3: 5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de metilo 5–sulfamoilotiofeno–2–carboxilato (1,0 g, 4,52 mmol) en THF (40 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL bajo nitrógeno se agregó CH_3MgBr en THF (3,0 M, 7,5 mL, 22,6 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La solución de reacción luego se apagó mediante la adición de NH_4Cl sat. (40 mL) a 0 ˚C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 500 mg (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 222 (M+1).

Etapa 4: 5–(Prop–1–en–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de 5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (500 mg, 2,25 mmol) en THF(30 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó reactivo de Burgess (1,15 g, 4,5 mmol) en porciones a T. A. La mezcla resultante se agitó durante la noche a T. A. La mezcla resultante se apagó mediante la adición de H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Prep–TLC (PE/EtOAc=1:2). Esto produjo 420 mg (91,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 204 (M+1).

Etapa 5: 5–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de 5–(prop–1–en–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (420 mg, 2,06 mmol) en t–BuOH (4,0 mL) y acetona (4,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó NMO (483 mg, 4,12 mmol), y la solución resultante se agitó durante 15 min a T. A. Luego a esto se agregó una solución de OsO_4 (53 mg, 0,21 mmol) en H_2O (3,0 mL) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de $Na_2S_2O_3$ ac. sat. (5,0 mL). La solución resultante se extrajo con 3 x 10 mL EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se eluyó a partir de gel de sílice con MeOH/DCM (7:100). Esto produjo 245 mg (50 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 238 (M+1).

Etapa 6: (S) y (R)–5–(1,2–dihidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

El producto de la Etapa 5 anterior (**471**, 245 mg) se resolvió por HPLC prep. quiral usando las siguientes condiciones: CHIRALPAK AD–H SFC, 5*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH:ACN=1:1(2 mM NH_3–MeOH); Caudal:150 mL/min; Gradiente: 50 % B; 220 nm; Rt_1: 4,1 min (**471F**); Rt_2: 7,4 min (**471S**). Esto produjo 100 mg (99 % ee) de **471F** y 110 mg (98 % ee) de **471S**, ambos, en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 236 (M–1).

Etapa 7: (S)–2–hidroxi–2–(5–sulfamoilotiofen–2–ilo)propilo 4–metilobencenosulfonato

A una solución agitada de (S)–5–(1,2–dihidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (100 mg, 0,42 mmol) en piridina (8,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó TsCl (239 mg, 1,26 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. La solución resultante se diluyó con 20 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:10). Esto produjo 125 mg (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 392 (M+1).

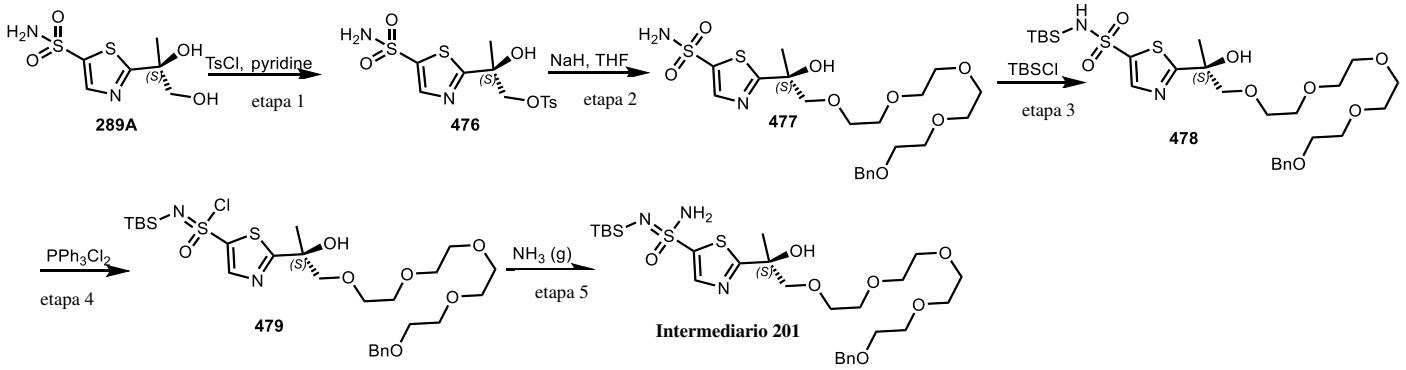
Etapa 8: (S)–5–(1–(2–(benciloxi)etoxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de 2–(benciloxi)etan–1–ol (243 mg, 1,6 mmol) en THF(10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 128 mg, 3,2 mmol) a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 ˚C. A la mezcla anterior se agregó (S)–2–hidroxi–2–(5–sulfamoilotiofen–2–ilo)propilo 4–metilobencenosulfonato (125 mg, 0,32 mmol) a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 32 h a 35 ˚C. La reacción se apagó con H_2O (10 mL) a 0 ˚C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (1:2). Esto produjo 113 mg (95 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 372 (M+1).

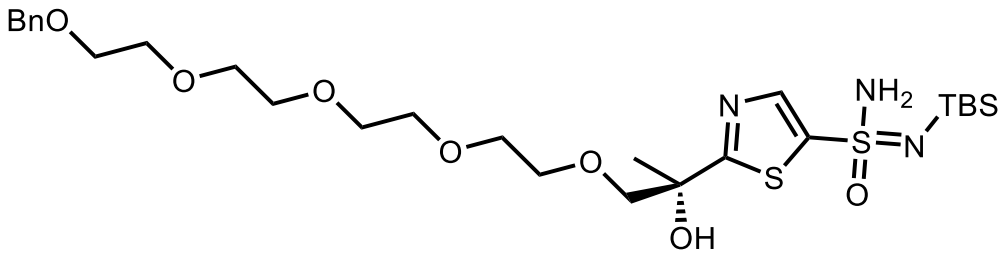
Las Etapas 9–11 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** Intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr Intermediario **200F** a partir de compuesto **473F**. MS–ESI: 485 (M+1).

Esquema 96:

TsCl,
piridina



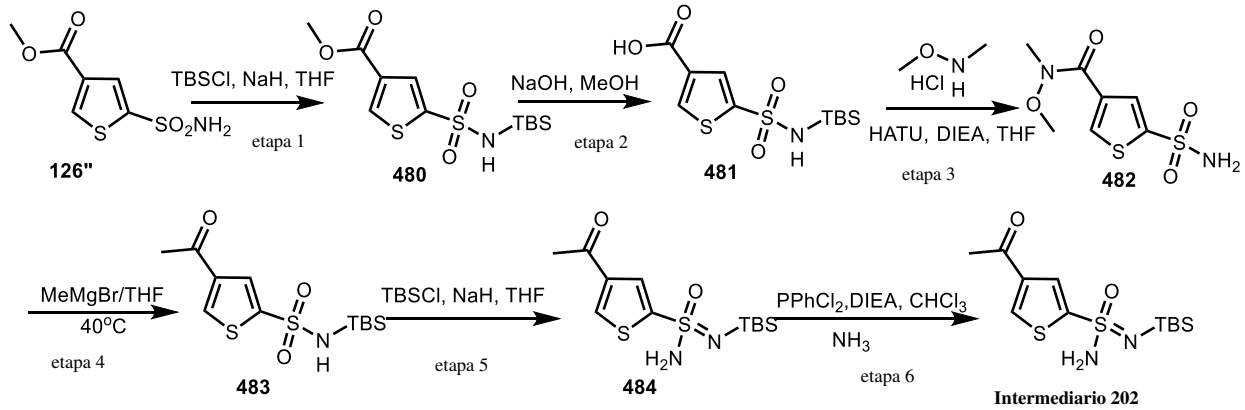
Intermediario 201



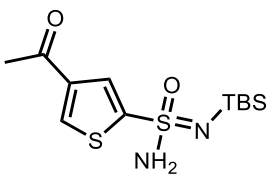
N'–(ter–butildimetilosililo)–2–((S)–16–hidroxi–1–fenilo–2,5,8,11,14–pentaoxaheptadecan–16–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Las Etapas 1–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **471F** a Intermediario **200F** a los que se muestran en el Esquema 95 a fin de lograr Intermediario **201** a partir de compuesto **289A**. MS–ESI: 618 (M+1)

Esquema 97:



Intermediario 202



4–Acetilo–N'–(ter–butildimetilosililo)tiofeno–2–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 5–(N–(ter–butildimetilosililo)sulfamoílo)tiofeno–3–carboxilato

A una solución agitada de metilo 5–sulfamoilotiofeno–3–carboxilato (10 g, 45 mmol) en THF (120 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 5,42 g, 135 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. A la solución agitada se agregó TBSCl (8,17 g, 54 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La reacción se apagó mediante la adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 200 mL de EtOAc y se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró. La mezcla resultante se lavó con 3 x 100 mL de PE. Esto produjo 9,9 g (65 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 336 (M+1).

Etapa 2: ácido 5–(N–(ter–butildimetilosililo)sulfamoílo)tiofeno–3–carboxílico

A una solución agitada de metilo 5–(N–(ter–butildimetilosililo)sulfamoílo)tiofeno–3–carboxilato (5,0 g, 14,9 mmol) en MeOH (100 mL) y H_2O (5,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó NaOH (1,19 g, 30 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 100 mL de H_2O. El valor de pH se ajustó a 3 con HCl (6 M). La solución resultante se extrajo con 2 x 150 mL de EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Esto produjo 4,7 g (98 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 322 (M+1).

Etapa 3: N–metoxi–N–metilo–5–sulfamoilotiofeno–3–carboxamida

A una solución agitada de ácido 5–(N–(ter–butildimetilosililo)sulfamoílo)tiofeno–3–carboxílico (4,7 g, 14,6 mmol) en THF (125 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregaron N,O–dimetilohidroxilamina (1,34 g, 22 mmol), DIEA (5,65 g, 43,8 mmol) y HATU (11,1 g, 29,2 mmol) a T. A. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La solución de reacción se diluyó con H_2O (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 1,65 g (45 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 251 (M+1).

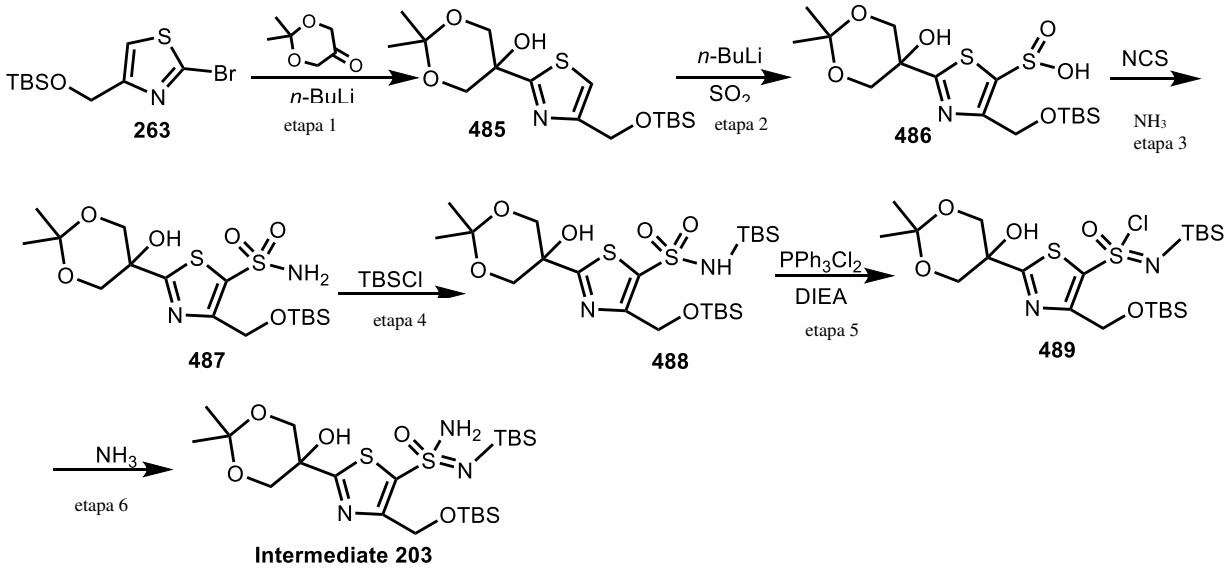
Etapa 4: 4–Acetilo–N–(ter–butildimetilosililo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de N–metoxi–N–metilo–5–sulfamoilotiofeno–3–carboxamida (1,65 g, 6,57 mmol) en THF (60 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL bajo nitrógeno se agregó MeMgBr en THF (3 M, 8,76 mL, 26,3 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño

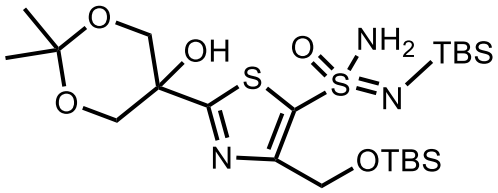
de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 2 h a 40 ˚C en un baño de aceite. La reacción luego se apagó mediante la adición de 50 mL de hielo/sal. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). Esto produjo 1,93 g (92 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 320 (M+1).

Las Etapas 5–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** Intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr Intermediario **202** a partir de compuesto **483**. MS–ESI: 319 (M+1).

Esquema 98:



Intermediario 203



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–2–(5–hidroxi–2,2–dimetilo–1,3–dioxan–5–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 5–(4–(((Ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)tiazol–2–ilo)–2,2–dimetilo–1,3–dioxan–5–ol

A una solución agitada de 2–bromo–4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)tiazol (1,40 g, 4,55 mmol) en THF (30 mL) en a 100–mL matraz de fondo redondo de tres cuellos bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,5 M, 1,8 mL, 4,55 mmol) por goteo a –78 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/EtOH. La solución resultante se agitó durante 30 min a –78 ˚C. Luego a la mezcla se agregó 2,2–dimetilo–1,3–dioxan–5–ona (621 mg, 4,78 mmol) en porciones a –78 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a –78 ˚C. La reacción se apagó mediante la adición de H_2O (20 mL) a 0 ˚C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por Prep–TLC (PE/EtOAc 10:1). Esto produjo 1,1 g (67 %) del compuesto del título como aceite de color marrón. MS–ESI: 360 (M+1).

Etapa 2: ácido 4–(((Ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–2–(5–hidroxi–2,2–dimetilo–1,3–

dioxan–5–ilo)tiazol–5–sulfínico

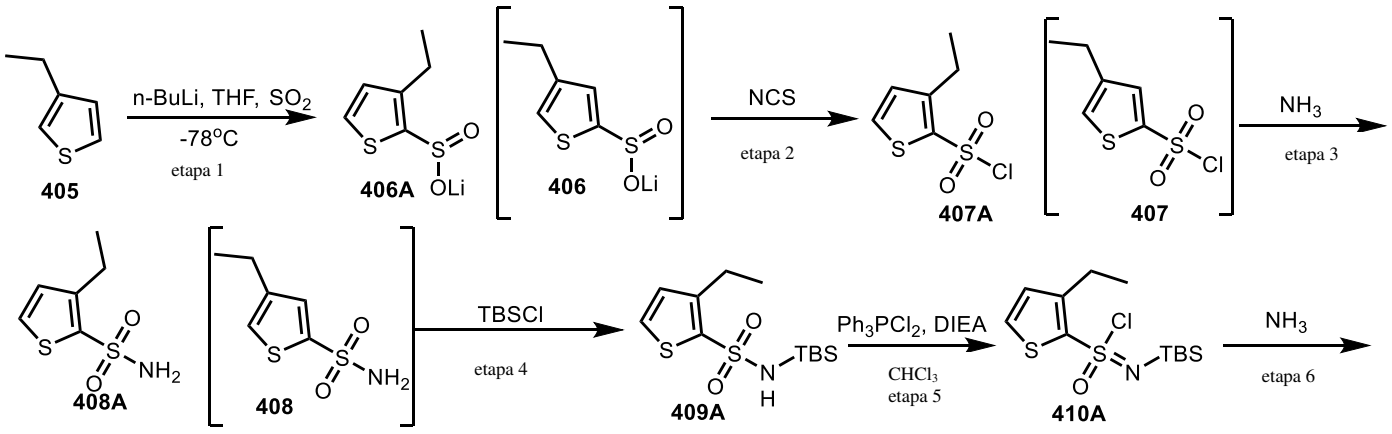
A una solución agitada de 5–(4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)tiazol–2–ilo)–2,2–dimetilo–1,3–dioxan–5–ol (1,1 g, 3,06 mmol) en THF (30 mL) en a 100–mL matraz de fondo redondo de tres cuellos bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,5 M, 2,7 mL, 6,73 mmol) por goteo a –78 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/EtOH. La solución de reacción se agitó durante 30 min a –78 ˚C. Luego SO_2 (g) se hizo burbujear a la solución a –50 ˚C durante 20 min. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un tiempo adicional 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró directamente bajo vacío. Esto produjo 1,5 g (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 422 (M–1).

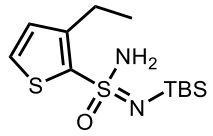
Etapa 3: cloruro de 4–(((Ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–2–(5–hidroxi–2,2–dimetilo–1,3–dioxan–5–ilo)tiazol–5– sulfonilo

A una solución agitada de ácido 4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–2–(5–hidroxi–2,2–dimetilo–1,3–dioxan–5–ilo) tiazol–5–sulfínico (1,5 g, bruto) en THF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó NCS (610 mg, 4,59 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 ˚C. A la solución de reacción se agregó NH_3 en THF (0,5 M, 50 mL) en porciones a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 ˚C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por Prep–TLC (PE/EtOAc = 7:1). Esto produjo 685 mg (51 % , en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 437 (M–1).

Las Etapas 4–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** Intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr Intermediario **203** a partir de compuesto **487**. MS–ESI: 552 (M+1).

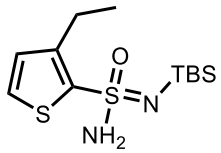
Esquema 86A:





Intermediario 190A

Intermediario 190A



N'–(ter–butildimetilosililo)–3–etilotiofeno–2–sulfonimidamida

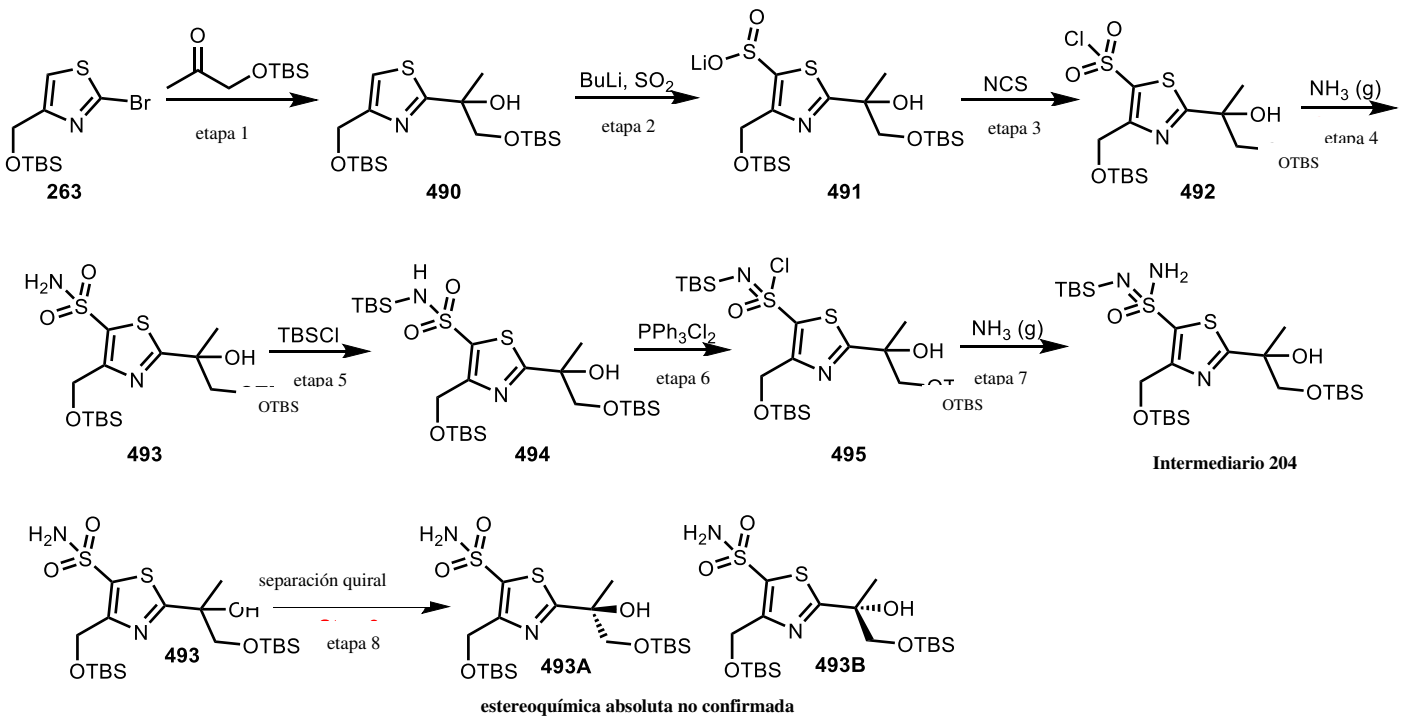
Las Etapas 1–2 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **485 a** compuesto **487** a los que se muestran en el Esquema 98 a fin de lograr compuesto **407A** a partir de compuesto **405**.

Etapa 3: 3–Etilotiofeno–2–sulfonamida y 4–Etilotiofeno–2–sulfonamida

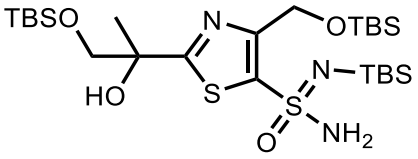
A la mezcla de cloruro de 3–etilotiofeno–2–sulfonilo y cloruro de 4–etilotiofeno–2–sulfonilo de la última etapa en DCM (200 mL) se hizo burbujear NH_3 a 0 ˚C durante 15 min. La solución se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:20). Esto produjo 5,0 g (29 %) de **408A** y 5,1 g (30 %) de **408**, ambos, en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 190 (M–1).

Las Etapas 4–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** Intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr Intermediario **190A** a partir de compuesto **408A**. MS–ESI: 305 (M+1).

Esquema 99:



Intermediario 204



Etapa 1: 1–((Ter–butildimetilosililo)oxi)–2–(4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)tiazol–2–ilo)propan –2–ol

A una solución agitada de 2–bromo–4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)tiazol (3,0 g, 9,7 mmol) en THF (100 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,5 M, 4,0 mL, 9,7 mmol) por goteo a –78 ˚C en un baño de nitrógeno líquido/EtOH. La solución resultante se agitó durante 30 min a –78 ˚C. A la mezcla se agregó 1–((ter–butildimetilosililo)oxi)propan–2–ona (1,83 g, 9,7 mmol) a –78 ˚C en 10 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 10 mL de H_2O (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con 3 x 200 mL de DCM, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:10). Esto produjo 2,5 g (62 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 418 (M+1).

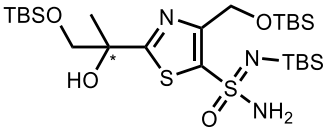
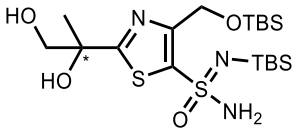
Las Etapas 2–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **485 a** Intermediario **203** a los que se muestran en el Esquema 98 a fin de lograr Intermediario **204** a

partir de compuesto **490**. MS–ESI: 610 (M+1).

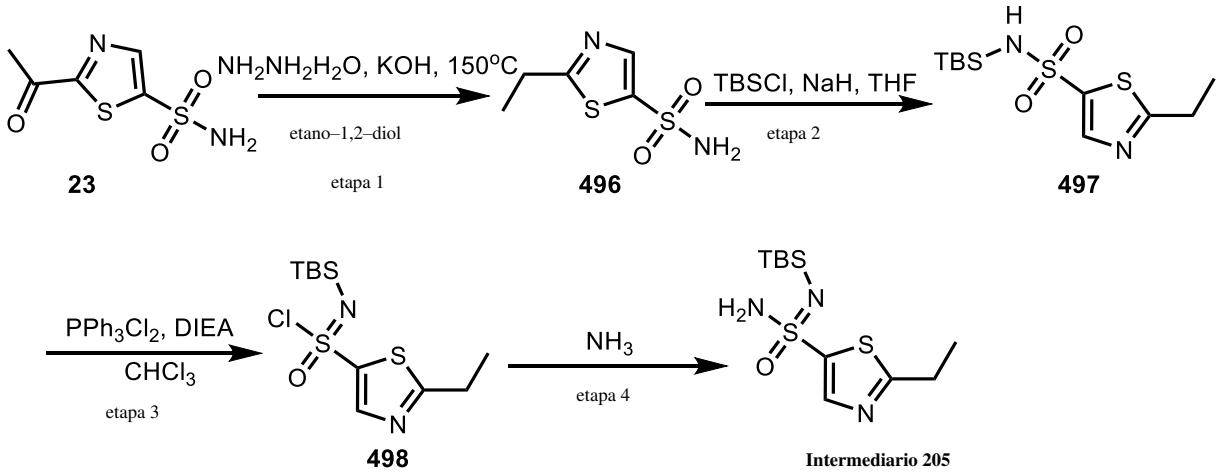
Etapa 8: (S) y (R)–2–(1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)–4–(((ter–butildimetilosililo)oxi) metilo)tiazol–5–sulfonamida

El producto de la etapa anterior (**493**, 2,4 g) se resolvió por HPLC prep. quiral usando las siguientes condiciones: CHIRALPAK AD–H SFC, 5*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH (2 mM NH_3); Caudal: 200 mL/min; Gradiente: 50 % B; UV 220 nm; Rt_1: 4,3 min (493A); Rt_2: 6,9 min (493B); esto produjo 1,1 g de **493A** (99 % ee) y 1,0 g de **493B** (99 % ee). MS–ESI: 495 (M–1)

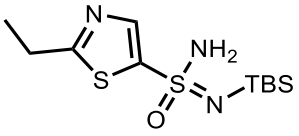
Tabla 46. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **493** a Intermediario **204** a los que se muestran en el Esquema 99 usando **493A** y **493B.**

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$
Intermediario 204A		(R) o (S) N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)–4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)tiazol–5–sulfonimidamida	610
Intermediario 204B		(S) o (R) N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)–4–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)tiazol–5–sulfonimidamida	610

Esquema 100:



Intermediario 205



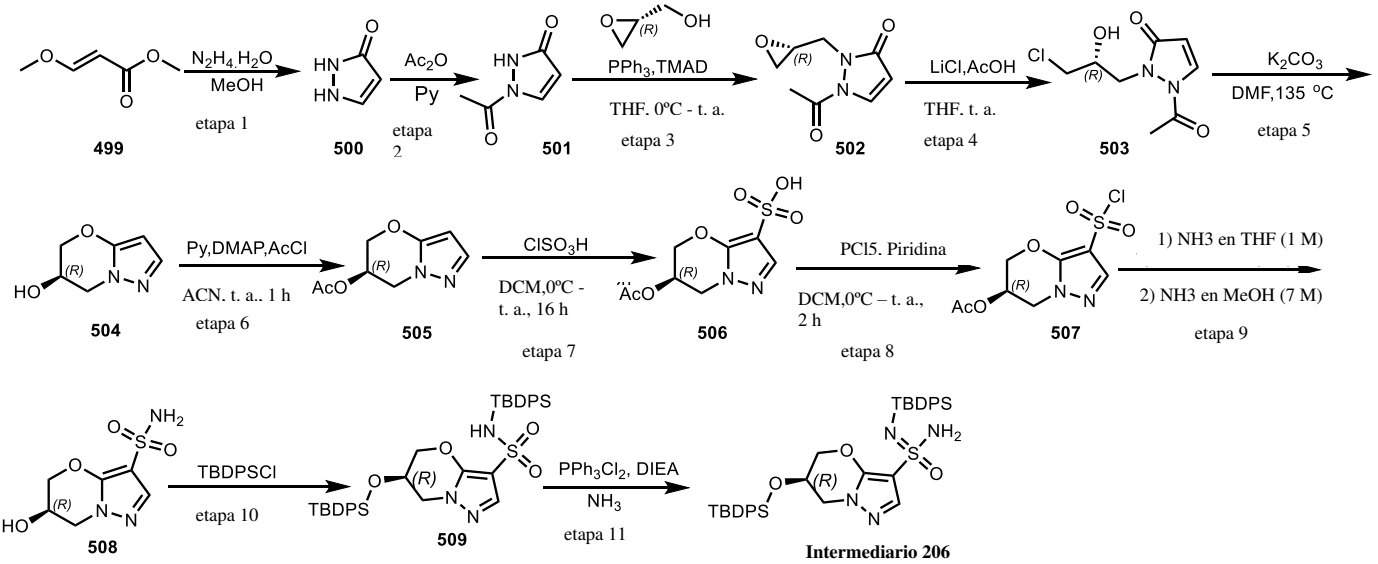
N'–(ter–butildimetilosililo)–2–etilotiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 2–Etilotiazol–5–sulfonamida

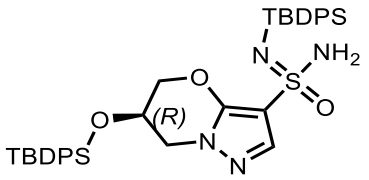
A una solución agitada de 2–acetilotiazol–5–sulfonamida (1,0 g, 4,8 mmol) en etilenglicol (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (1,2 g, 24 mmol) por goteo a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 150 ˚C bajo nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta T. A. A la mezcla anterior se agregó KOH (544 mg, 9,6 mmol) a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h más a 150 ˚C. El residuo se eluyó a partir de columna de gel de sílice con DCM/MeOH (15:1). Esto produjo 430 mg (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 191 (M–1).

Las Etapas 2–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** Intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr Intermediario **205** a partir de compuesto **496**. MS–ESI: 306 (M+1).

Esquema 101:



Intermediario 206



(*6R*)–N'–(ter–butildifenilosililo)–6–((ter–butildifenilosililo)oxi)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida

Etapa 1: 1,2–Dihidropirazol–5–ona

En un matraz de 4 cuellos de 5 L que contenía una solución de metilo (*E*)–3–metoxiacriloato (2000 g, 17,2 mol) en MeOH (2,0 L) se agregó hidrato de hidrazina (921 g, 18,4 mol) por goteo a T. A. bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 90 min a 60 ˚C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Esto produjo el compuesto del título (1467 g, 68 % en peso, rendimiento 69 %) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 85 (M+1).

Etapa 2: 2–Acetilo–1,2–dihidropirazol–5–ona

En un matraz de 4 cuellos de 10 L que contenía una solución de 1,2–dihidropirazol–5–ona (1467 g, 68 % en peso, 11,9 mol) en piridina (6,0 L) se agregó Ac_2O (1214 g, 11,9 mol) a T. A. bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 95 ˚C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió con MeOH (1 x 3000 mL). La mezcla resultante se filtró, la torta filtro se lavó con MeOH (1 x 500 mL). La torta filtro se secó bajo presión reducida. Esto produjo el compuesto del título (1630 g, 78 % en peso，

85 %) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 127 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,44 (s, 1H).

Etapa 3: (R)–2–acetilo–1–(oxiran–2–ilometilo)–1,2–dihidropirazol–5–ona

En un matraz de 4 cuellos de 10 L que contenía una solución de 2–acetilo–1,2–dihidropirazol–5–ona (400 g, 78 % en peso，3,17 mol) y R–glicidol (246 g, 3,33 mol) en THF (4,0 L) como solución agitada se agregó PPh_3 (915 g, 3,49 mol). A la mezcla anterior se agregó TMAD (705 g, 3488 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h más a T. A. La mezcla resultante se apagó con 1 x 4,0 L de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1,0 L). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se suspendió en PE/EtOAc (10:1) (16 L) durante 4 h. La mezcla resultante se filtró. La torta filtro se lavó con PE/EtOAc (10:1) (1x1000 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto produjo el compuesto del título (470 g, 84 % en peso, 87 %) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 183 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,8, 2,7 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,8, 6,8 Hz, 1H), 3,40–3,34 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 5,1, 4,3 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 5,1, 2,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H).

Etapa 4: (R)–2–acetilo–1–(3–cloro–2–hidroxipropilo)–1,2–dihidropirazol–5–ona

En un matraz de 3 cuellos de 10 L se colocó una solución de (R)–2–acetilo–1–(oxiran–2–ilometilo)–1,2–dihidropirazol –5–ona (500 g, 84 % en peso, 2,74 mol) en THF (2,5 L), a la solución agitada se agregaron AcOH (494 g, 8233 mmol) por goteo y LiCl (186 g, 4391 mmol) en porciones a 0 ˚C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a T. A. bajo nitrógeno. La reacción se apagó con agua a T. A. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3,0 L). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 2 x 3,0 L de $NaHCO_3$ sat. y 5,0 L de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Esto produjo el compuesto del título (552 g, 82 % en peso, rendimiento 90 %) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 219 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,29–4,23 (m, 1H), 3,81– 3,67 (m, 2H), 2,61 (s, 3H).

Etapa 5: (R)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ol

En un matraz de 3 cuellos de 10 L se colocó una solución de (R)–2–acetilo–1–(3–cloro–2–hidroxipropilo)–1,2– dihidropirazol–5–ona (500 g, 82 % en peso, 2,29 mol) en DMF (5,0 L), a

la solución agitada se agregó K_2CO_3 (948 g, 6,86 mol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 135 ˚C bajo nitrógeno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (20:1) a fin de lograr (152 g, rendimiento 58 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 141 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH–d_4) δ 7,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,19 – 4,12 (m, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 3H), 3,90 – 3,81 (m, 1H).

Etapa 6: (R)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo acetato

A una solución agitada de (R)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ol (55,0 g, 392 mmol) en MeCN (825 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 L bajo nitrógeno se agregaron piridina (93,1 g, 1,18 mol) y DMAP (4,79 g, 39,2 mmol). Esto fue seguido de la adición de cloruro de acetilo (43,1 g, 549 mmol) por goteo con agitación a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla resultante se concentró directamente. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:4). Esto produjo 58 g (81 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 183 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,45–5,36 (m, 1H), 4,49–4,41 (m, 1H), 4,40–4,27 (m, 2H), 4,24 (dd, J = 12,1, 1,5 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

Etapa 7: ácido (R)–6–acetoxi–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfónico

A una solución agitada de (R)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo acetato (58,0 g, 318 mmol) en DCM (120 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 L bajo nitrógeno se agregó ácido clorosulfónico (81,3 g, 700 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 12 h a T. A. LCMS mostró que la conversión se había completado. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa. MS–ESI: 263 (M+1).

Etapa 8: (R)–3–(clorosulfonilo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo acetato

A una solución agitada de ácido (R)–6–acetoxi–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfónico en DCM (bruto, de la etapa 7) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 L bajo nitrógeno se agregó piridina (55,1 g, 696 mmol) por goteo a 0 °C. A esto se agregó PCl_5 (144 g, 696 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 1 L de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 mL de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con 2 x 500 mL de $NaHCO_3$ y

1 x 500 mL de H_2O. La mezcla resultante se lavó con 1 x 500 mL de NaCl (ac.). La mezcla se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 76 g (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 281/283 (M+1).

Etapa 9: (R)–6–hidroxi–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonamida

A una solución agitada de NH_3 en THF (1 M, 730 mL) en un matraz de fondo redondo de 3 L se agregó (R)–3–(cloro– sulfonilo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3] oxazin–6–ilo acetato (73,0 g, 260 mmol) en varios lotes. El matraz luego se llenó con NH_3 (balón). La solución resultante se agitó durante la noche a 40 ˚C en un baño de aceite. Después de completarse la reacción, los sólidos se filtraron.. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó con NH_3 (7 M en MeOH, 730 mL). La solución resultante se agitó durante 2h a T. A. LC mostró que la reacción estaba completa. La solución de MeOH se concentró bajo presión reducida hasta un volumen final de alrededor de 100 mL. Se cargó Et_2O (360 mL) a la solución resultante, y se mantuvo la agitación durante 30 min. La mezcla se filtró, y la torta se lavó con Et_2O (100 mL). El sólido blanco se secó bajo vacío. Esto produjo 37 g (53 % en 3 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 220 (M+1). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 7,48 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 5,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,30 – 4,18 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 1H).

Etapa 10: (*R*)–*N*–(*ter*–butildifenilosililo)–6–((*ter*–butildifenilosililo)oxi)–6,7–dihidro–5*H*–pirazolo[5,1–*b*] –[1,3]oxazina–3–sulfonamida

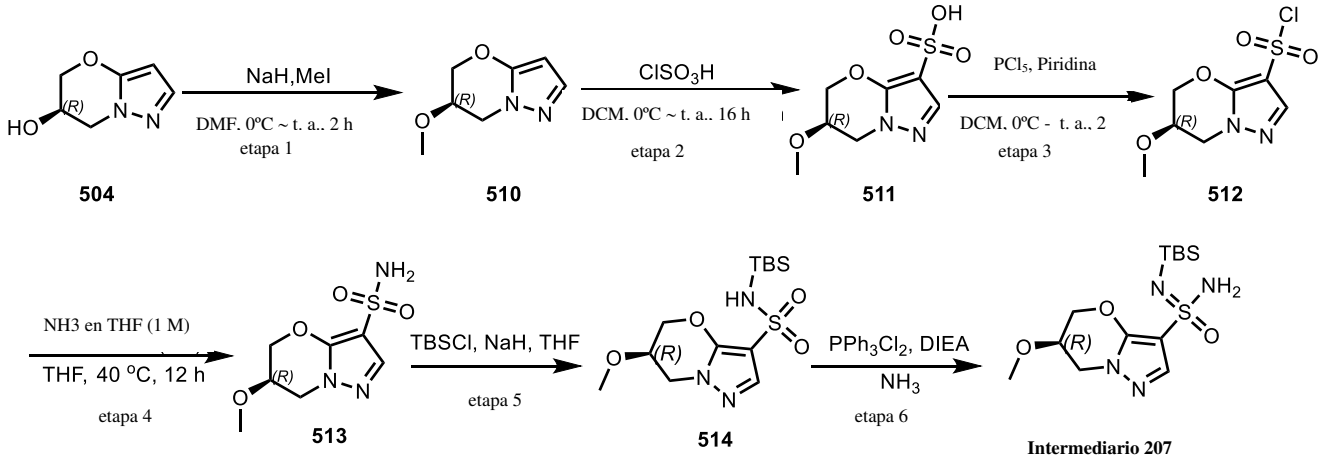
A una solución agitada de (R)–6–hidroxi–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3] oxazina–3–sulfonamida (500 mg, 2,28 mmol) en DMF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregaron DBU (2,08 g, 13,7 mmol) y TBDPSCl (5,02 g, 18,2 mmol) a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. y luego se diluyó con 30 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 530 mg (33,3 %) del compuesto del título como un sólido. MS–ESI: 696 (M+1).

Etapa 11: (6*R*)–*N'*–(*ter*–butildifenilosililo)–6–((*ter*–butildifenilosililo)oxi)–6,7–dihidro–5*H*–pirazolo [5,1–*b*][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida

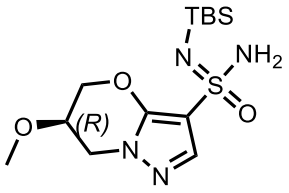
A una solución agitada de PPh_3Cl_2 (759 mg, 2,28 mmol) en DCE (30 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL bajo nitrógeno se agregó DIEA (492 mg, 3,81 mmol) a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Luego (R)–N–(ter–

butildifenilosililo)–6–((ter–butildifenilosililo)oxi)–6,7–dihidro–5H– pirazolo[5,1–b][1,3] oxazina–3–sulfonamida (530 mg, 0,76 mmol) en $CHCl_3$ (10 mL) se agregó a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 ˚C. Luego se hizo burbujear NH_3 (g) en la mezcla de reacción durante 15 min a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 400 mg (75,6 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 695 (M+1).

Esquema 102:



Intermediario 207



(*6R*)–N'–(ter–butildimetilosililo)–6–metoxi–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida

Etapa 1: (R)–6–metoxi–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina

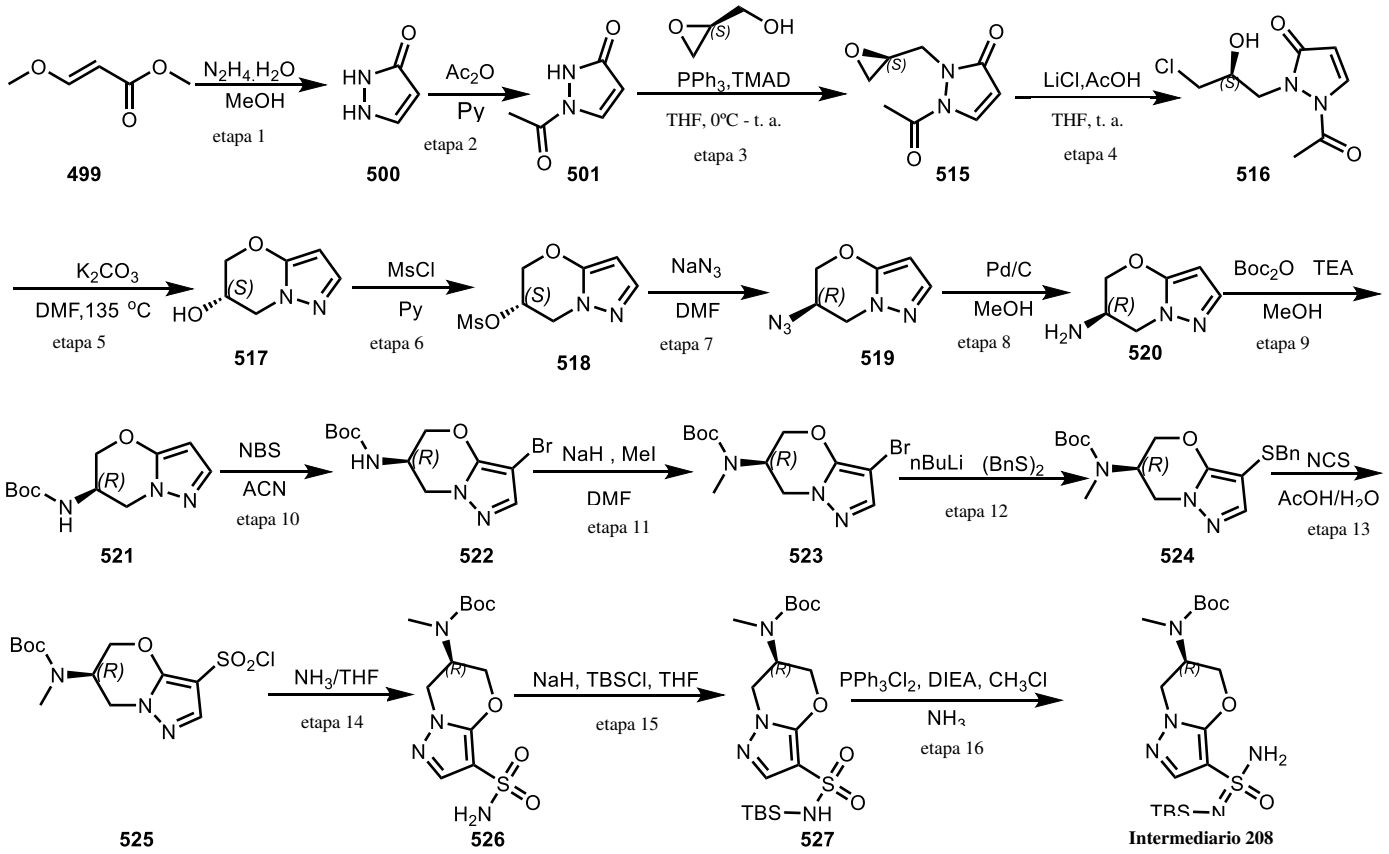
A una solución agitada de (R)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ol (40 g, 285 mmol) en DMF (400 mL) en un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 1 L se agregó NaH (60 % dispersión en aceite, 13,7 g, 342 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a T. A. A la mezcla anterior se agregó MeI (48,7 g, 343 mmol) por goteo a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 2 h más a T. A. La reacción se apagó con AcOH (3,66 g, 57,1 mmol) a 0 ˚C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (1:2) a fin de lograr el compuesto del título (34,6 g, 79 %) en

forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 155 (M+1).

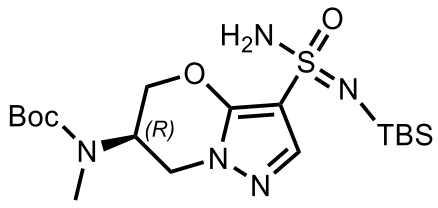
Las Etapas 2–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **505 a** compuesto **508** a los que se muestran en el Esquema 101 a fin de lograr compuesto **513** a partir de compuesto **510**. MS–ESI: 232 (M–1).

Las Etapas 5–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr intermediario **207** a partir de compuesto **513**. MS–ESI: 347 (M+1).

Esquema 103:



Intermediario 208



Ter–butilo ((6*R*)–3–(N'–(ter–butildimetilosililo)sulfamidimidoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)(metilo)carbamato

Las Etapas 1–5 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **499** a compuesto **504** a los que se muestran en el Esquema 101 a fin de lograr compuesto **517** a partir de compuesto **499**. MS–ESI: 141 (M+1).

Etapa 6: (*S*)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo metanosulfonato

A una solución agitada de (*S*)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ol (40 g, 285 mmol) en piridina (280 mL) en un matraz de tres cuellos de 500 mL bajo nitrógeno se agregó MsCl (39 g, 343 mmol) por goteo a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a T. A. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se diluyó con 500 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 mL) y salmuera 1 x 100 mL, y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto produjo el compuesto del título (57 g, 92 %) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 219 (M+1).

Etapa 7: (*R*)–6–azido–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina

A una solución agitada de (*S*)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo metanosulfonato (46 g, 211 mmol) en DMF (313 mL) en un matraz de tres cuellos de 1 L bajo nitrógeno se agregó NaN_3 (21 g, 316 mmol) a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 80 ˚C. LCMS mostró que la reacción estaba completa. Esto se usó directamente en la siguiente etapa. MS–ESI: 166 (M+1).

Etapa 8: (*R*)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–amina

A una solución agitada de (*R*)–6–azido–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina en DMF de la última etapa se agregó MeOH (313 mL), seguido de Pd/C (10 % en peso, 10 g) bajo nitrógeno. La mezcla se hidrogenó a T. A. durante 5 h bajo atmósfera de hidrógeno usando un balón de hidrógeno. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente de baja ebullición. Esto produjo el compuesto del título en solución de DMF, que se usó directamente en la siguiente etapa. MS–ESI: 140 (M+1).

Etapa 9: *Ter*–butilo (*R*)–(6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)carbamato

A una solución agitada de (*R*)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–amina en DMF de la última etapa se agregaron MeOH (313 mL) seguido de TEA (50 g, 496 mmol) y di–ter–butilo dicarbonato (79 g, 364 mmol) a T. A. bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a T. A. La mezcla resultante se apagó con 500 mL de agua. La mezcla resultante

se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 600 mL) y salmuera (1 x 600 mL), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto produjo el compuesto del título (45,9 g, 91 % , en 3 etapas) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 240 (M+1).

Etapa 10: *Ter*–butilo (*R*)–(3–bromo–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)carbamato

A una solución agitada de *ter*–butilo (R)–(6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3] oxazin–6–ilo)carbamato (140 g, 585 mmol) en MeCN (2,1 L) en un matraz de tres cuellos de 3 L bajo nitrógeno se agregó NBS (115 g, 644 mmol) a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se diluyó con 2000 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 800 mL), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto produjo el compuesto del título (167 g, 90 %) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 318/320 (M+1).

Etapa 11: *Ter*–butilo (*R*)–(3–bromo–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)(metilo)carbamato

A una solución agitada de *ter*–butilo(*R*)–(3–bromo–6,7–dihidro–5H–pirazolo –[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)carbamato (170 g, 534 mmol) en DMF (1,19 L) en un matraz de tres cuellos de 3 L bajo nitrógeno se agregó hidruro de sodio (60 % dispersión en aceite, 26 g, 650 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 ˚C. Luego se agregó MeI (379 g, 2,67 mol), y la mezcla se dejó entibiar hasta T. A. y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó mediante agua y se extrajo con EtOAc (3*800 mL), las capas orgánicas se lavaron con H_2O (3 x 500 mL) y salmuera (1 x 800 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, y se eluyó con PE/EtOAc (8:1) a fin de lograr el compuesto del título (153 g, 86 %) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 332/334 (M+1).

Etapa 12: *Ter*–butilo(*R*)–(3–(benciltio)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)(metilo) carbamato

A una solución agitada de *ter*–butilo(*R*)–(3–bromo–6,7–dihidro–5H–pirazolo–[5,1–b][1,3] oxazin–6–ilo)(metilo) carbamato (130 g, 391 mmol) en THF (1,3 L) en un matraz de tres cuellos de 3 L bajo nitrógeno se agregó n–BuLi (188 mL, 470 mmol, 2,5 mol/L) por goteo a –78 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a –78 ˚C. A la mezcla anterior se agregó bis(fenilometilo)

disulfuro (145 g, 587 mmol) en THF (300 mL) por goteo a –78 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h más a T. A. La reacción se apagó mediante la adición de NH_4Cl sat. (ac.) (500 mL) a T. A. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 800 mL), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, eluido con PE/EtOAc (6:1) a fin de lograr el compuesto del título (106 g, 72 %) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 376 (M+1).

Etapa 13: Ter–butilo (R)–(3–(clorosulfonilo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)(metilo) carbamato

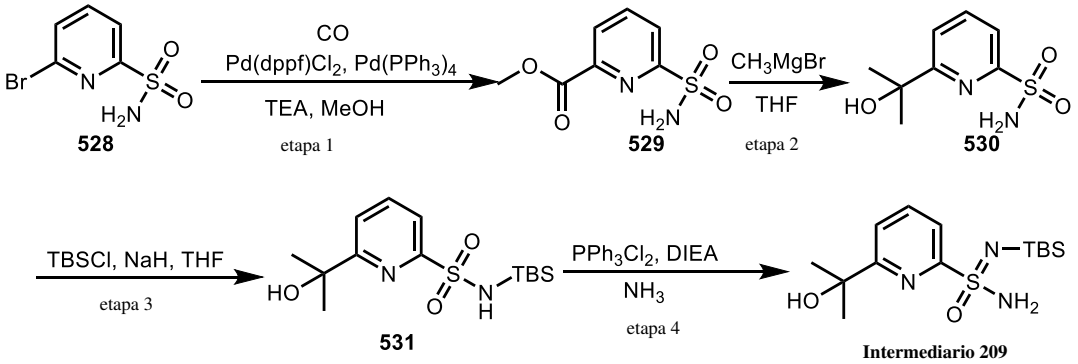
A una solución agitada de ter–butilo (R)–(3–(benciltio)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)– (metilo) carbamato (110 g, 293 mmol) en AcOH (3,67 L)/H_2O (1,83 L) en un matraz de tres cuellos de 10 L bajo nitrógeno se agregó NCS (155 g, 1,17 mol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a T. A. La reacción se apagó con agua/hielo a T. A. La mezcla resultante se extrajo con MTBE (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1,0 L), $NaHCO_3$ (2 x 1,0 L) y salmuera (1x1 L), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto produjo el compuesto del título (80 g, bruto) en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 374 (M+Na).

Etapa 14: Ter–butilo (R)–metilo(3–sulfamoilo–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)carbamato

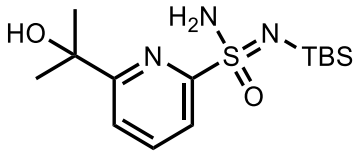
A una solución agitada de ter–butilo (R)–(3–(clorosulfonilo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin– 6–ilo)(metilo)carbamato (80 g, 227 mmol) en NH_3 en THF (1 M, 800 mL, 800 mmol) en un matraz de tres cuellos de 2 L bajo nitrógeno se llenó con (balón). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 ˚C. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición agua y se extrajo con MTBE (3*800 mL), las capas orgánicas se lavaron con H_2O (3 x 500 mL) y salmuera (1x800 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido precipitado se suspendió con MTBE (1 x 100 mL). Esto produjo el compuesto del título (36 g, en 2 etapas) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 333 (M+1).

Las Etapas 15–16 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr intermediario **208** a partir de compuesto 526. MS–ESI: 446 (M+1).

Esquema 104:



Intermediario 209



N'–(ter–butildimetilosililo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–2–sulfonimidamida

Etapa 1: Metilo 6–sulfamoilopicolinato

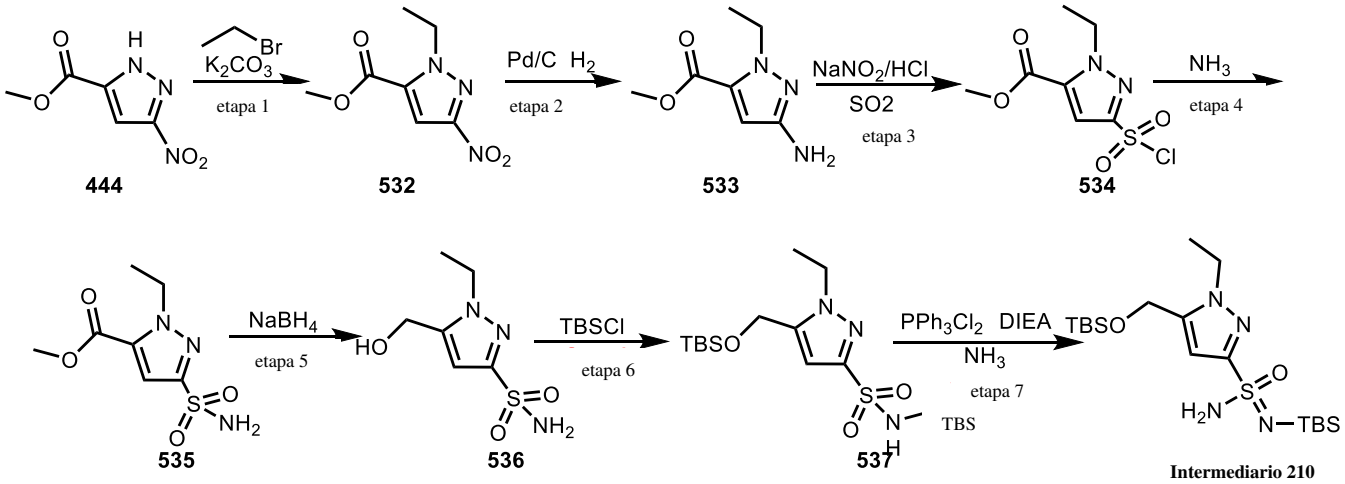
A una solución agitada de 6–bromopiridina–2–sulfonamida (5,0 g, 21 mmol) en MeOH (200 mL) en un reactor de tanque a presión de 100 mL se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (1,5 g, 2,1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,4 g, 2,1 mmol) y TEA (10,7 g, 105 mmol) bajo nitrógeno. El reactor de tanque a presión se evacuó y se llenó nuevamente tres veces con monóxido de carbono. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 ˚C bajo atmósfera de monóxido de carbono (10 atm). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de columna de gel de sílice con PE/EtOAc (1:2). Esto produjo 1,8 g (39 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 215 (M–1).

Etapa 2: 6–(2–Hidroxipropan–2–ilo)piridina–2–sulfonamida

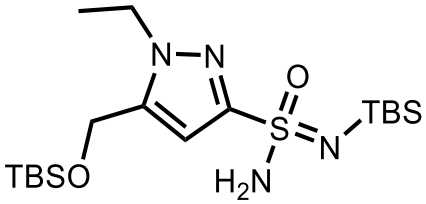
A una solución agitada de metilo 6–sulfamoilopiridina–2–carboxilato (1,8 g, 8,3 mmol) en THF (180 mL) bajo nitrógeno se agregó MeMgBr (3 M en THF, 28 mL, 83 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución se agitó durante la noche a T. A. bajo nitrógeno. La reacción se apagó mediante la adición de 50 mL de agua, entonces se acidificó hasta pH 6 con HCl conc. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EtOAc (5:1). Esto produjo el compuesto del título, 0,90 g (50 %) en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 215 (M–1).

Las Etapas 3–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **442 a** intermediario **195** a los que se muestran en el Esquema 91 a fin de lograr intermediario **209** a partir de compuesto **530**. MS–ESI: 330 (M+1).

Esquema 105:



Intermediario 210



N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

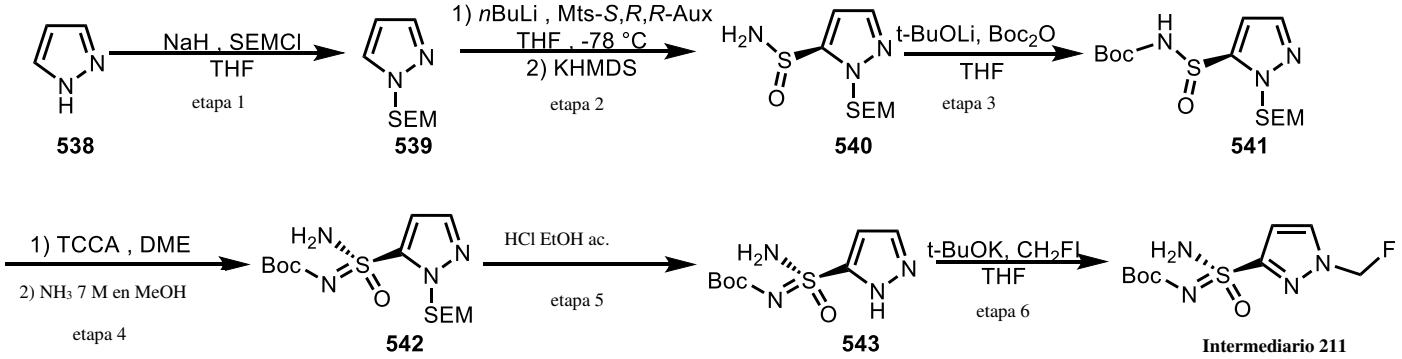
Etapa 1: Metilo 1–etilo–3–nitro–1H–pirazol–5–carboxilato

A una solución agitada de metilo 3–nitro–1H–pirazol–5–carboxilato (300 mg, 1,75 mmol) en DMF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregaron K_2CO_3 (485 mg, 3,5 mmol) y bromoetano (382 mg, 3,5 mmol) en porciones a T. A. La solución resultante se agitó durante 4 h a 30 ˚C. La solución resultante se diluyó con 10 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 4 x 20 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 305 mg (87 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 200 (M+1).

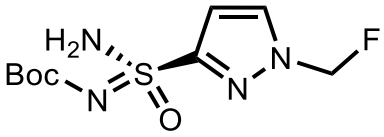
Las Etapas 2–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **445 a** intermediario **196** a los que se muestran en el Esquema 92 a fin de lograr intermediario **210** a

partir de compuesto **532**. MS–ESI: 433 (M+1).

Esquema 106:



Intermediario 211



Ter–butilo (S)–(amino(1–(fluorometilo)–1H–pirazol–3–ilo)(oxo)– λ6–sulfanilideno)carbamato

Etapa 1: 1–((2–(Trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol

A una solución agitada de 1H–pirazol (10 g, 146,9 mmol) en THF seco (400 mL) bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 6,17 g, 154 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a T. A. A la mezcla anterior se agregó SEMCl (26,5 mL, 150 mmol) por goteo a 0 ˚C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a T. A. La reacción se apagó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (400 mL) y salmuera (400 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con 5~50 % EtOAc en hexano. Esto produjo 23,5 g (81 %) del compuesto del título como un aceite transparente. MS–ESI: 199 (M+1).

Etapa 2: (S)–1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–sulfinamida

A una solución de 1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol (7,5 g, 37,8 mmol) en THF seco (200 mL) bajo nitrógeno se agregó n–BuLi en hexano (2,5 M, 16 mL, 40 mmol) por goteo a –78 ˚C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a –78 ˚C. A la solución anterior se agregó mediante una cánula una solución de Mts–*S,R,R*–Aux (15 g, 39,7 mmol) en THF seco (200 mL) mantenida a –78 ˚C. La mezcla se agitó durante 3 h a –78 ˚C. A la mezcla anterior se agregó KHMDS en THF (1 M, 75,6 mL, 75,6 mmol) por goteo a –78 ˚C. La reacción se entibió a 0 ˚C. La mezcla de reacción se apagó con ácido fórmico en THF (1 M, 113 mL, 113 mmol)

por goteo a 0 ˚C. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/hexano (10 % ~100 %). Esto produjo 5,6 g (57 % , 99 % ee Chiralpak AD, hexano/EtOH 70:30 + 0,1 % DEA) del compuesto del título como un sólido ceroso de color *beige*. MS–ESI: 262 (M+1).

Etapa 3: Ter–butilo (S)–((1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–ilo)sulfinilo)carbamato

A una solución de (S)–1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–sulfinamida (5,5 g, 21 mmol) en THF seco (200 mL) bajo nitrógeno se agregó *t*–BuOLi en THF (1 M, 43,1 mL, 43,1 mmol) por goteo a 0 ˚C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 ˚C. A la mezcla anterior se agregó Boc_2O (4,59 g, 21 mmol) en porciones, y la reacción se agitó durante 2 h a 0 ˚C. La reacción se apagó con ácido fórmico en THF (1 M, 44 mL, 44 mmol) a 0 ˚C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con 5~50 % EtOAc en hexano. Esto produjo 6,0 g (79 % , 99 % ee de Chiralpak IG, hexano/EtOH 70:30 + 0,1 % DEA) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS–ESI: 362 (M+1)

Etapa 4: Ter–butilo (S)–(amino(oxo)(1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–ilo)–λ⁶– sulfanilideno)carbamato

A una solución de ter–butilo (S)–((1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–ilo)sulfinilo)carbamato (5,75 g, 15,9 mmol) en DME seco (100 mL) se agregó TCCA (1,85 g, 7,95 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 ˚C. Esta solución de reacción se vertió mediante una cánula en un matraz que contenía NH_3 (7 M en MeOH, 22,7 mL, 160 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 4 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se filtró a través de un tapón de sílice, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con 10~70 % EtOAc en hexano. Esto produjo 3,0 g (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 377 (M+1).

Etapa 5: Ter–butilo (S)–(amino(oxo)(1H–pirazol–5–ilo)–λ⁶–sulfanilideno)carbamato

A una solución de ter–butilo (S)–(amino(oxo)(1–((2–(trimetilosililo)etoxi)metilo)–1H–pirazol–5–ilo)–λ⁶– sulfanilideno)carbamato (2,8 g, 7,44 mmol) en EtOH (50 mL) se agregó HCl ac. (3 M, 24,8 mL, 74,4 mmol) por goteo a T. A. La mezcla se agitó durante 2 h a T. A. La reacción se enfrió hasta 0 ˚C y se apagó con sat. $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre

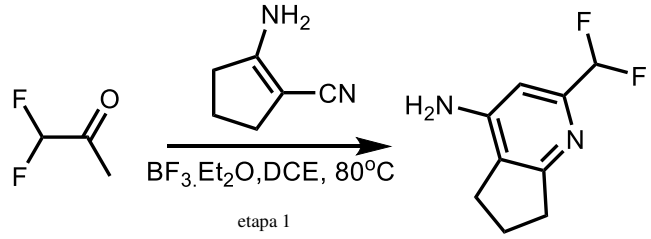
Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con 0–20 % MeOH en DCM. Esto produjo 755 mg (41 % , 97,5 % ee de Chiralpak IG, hexano/EtOH 85:15 + 0,1 % DEA) del compuesto del título en forma de una espuma blanca. MS–ESI: 247 (M+1).

Etapa 6: Ter–butilo (S)–(amino(1–(fluorometilo)–1H–pirazol–3–ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno)carbamato

A una solución de ter–butilo (S)–(amino(oxo)(1H–pirazol–5–ilo)–λ^6–sulfanilideno)carbamato (45 mg, 0,18 mmol) en THF seco (2 mL) bajo nitrógeno se agregó *t*–BuOK en THF (1 M, 384 µL, 0,38 mmol) a T. A. La mezcla se agitó durante 30 min a T. A. A la mezcla anterior se agregó CH_2FI (14 µL, 0,20 mmol). La mezcla se agitó durante el fin de semana. La reacción se apagó con ácido fórmico en THF (1 M, 385 uL), y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con 0–25 % MeOH en DCM. Esto produjo 27 mg (54 % , 98 % ee de Chiralpak IG, hexano/EtOH 80:20 + 0,1 % DEA) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 279 (M+1).

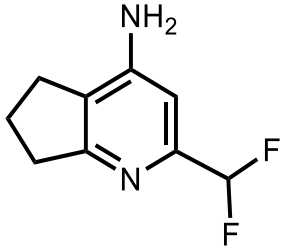
Esquemas para Intermediarios de amino piridinas: Los Esquemas **107–115** ilustran la preparación de intermediarios de amino piridinas.

Esquema 107:



544 **Intermediario 212**

Intermediario 212



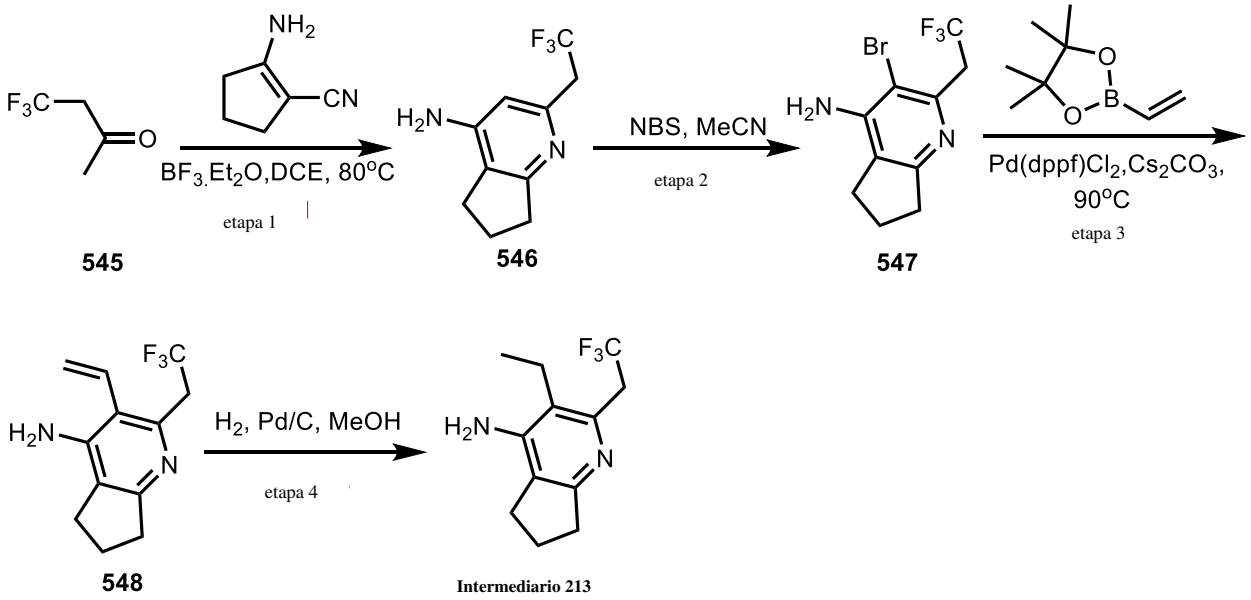
2–(Difluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: 2–(Difluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

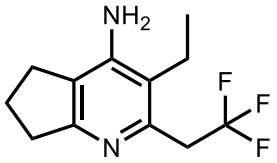
A una solución agitada de 2–aminociclopent–1–eno–1–carbonitrilo (20 g, 185 mmol) en DCE

(400 mL) en un matraz de fondo redondo de 1 L bajo nitrógeno se agregaron 1,1–difluoropropan–2–ona (17,4 g, 185 mmol) y $BF_3{\cdot}Et_2O$ (47 % en peso, 25 g, 370 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 80 ˚C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 500 mL de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con K_2CO_3 (sat.). La solución resultante se extrajo con 3 x 500 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 1,71 g (5,0 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 185 (M+1).

Esquema 108:



Intermediario 213



3–Etilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

La Etapa 1 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **544** a Intermediario **212** a los que se muestran en el Esquema 107 a fin de lograr compuesto **546** a partir de compuesto **545**. MS–ESI: 217 (M+1).

Etapa 2: 3–Bromo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de 2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–

amina (950 mg, 4,4 mmol) en MeCN (20 mL) se agregó NBS (1,56 g, 8,8 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. bajo nitrógeno. La reacción luego se apagó mediante la adición de 20 mL de $Na_2S_2O_3$ sat. (ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 50 mL de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1/5). Esto produjo 1,8 g (83 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 295, 297 (M+1).

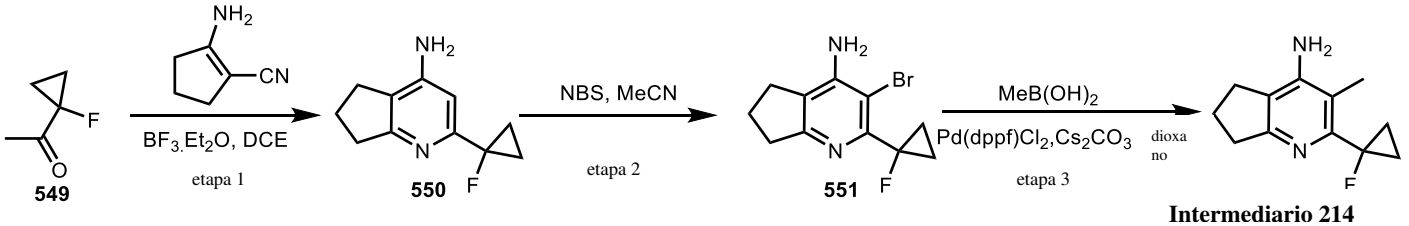
Etapa 3: 2–(2,2,2–Trifluoroetilo)–3–vinilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de 3–bromo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (1,0 mg, 3,4 mmol) en dioxano (100 mL) y agua (10 mL) se agregaron Cs_2CO_3 (2,2 g, 6,8 mmol), 4,4,5,5–tetrametilo–2–vinilo–1,3,2–dioxaborolano (1,0 g, 6,8 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (250 mg, 0,34 mmol) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 90 ˚C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción luego se diluyó con 100 mL de agua. Los sólidos se filtraron. El filtrado se extrajo con 3 x 200 mL de EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1/1). Esto produjo 1,0 g (73 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 243 (M+1).

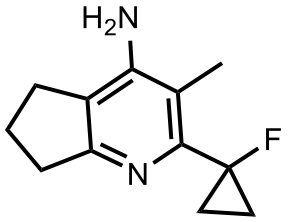
Etapa 4: 3–Etilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de 2–(2,2,2–trifluoroetilo)–3–vinilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (500 mg, 2,06 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó Pd/C (10 % en peso, 50 mg) bajo nitrógeno en porciones. El matraz se evacuó y se volvió a llenar tres veces con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. bajo hidrógeno con un balón. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1/1). Esto produjo 400 mg (80 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 245 (M+1).

Esquema 109:



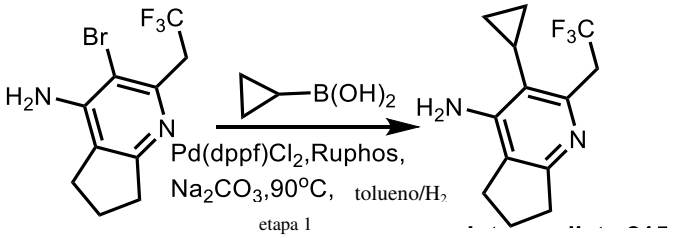
Intermediario 214



2–(1–Fluorociclopropilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

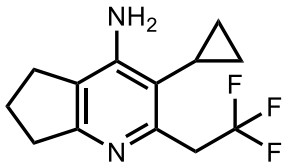
Las Etapa 1–3 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **545 a** compuesto **548** a los que se muestran en el Esquema 108 a fin de lograr intermediario **214** a partir de compuesto **549**. MS–ESI: 207 (M+1).

Esquema 110:



Comp. 547 **Intermediario 215**

Intermediario 215

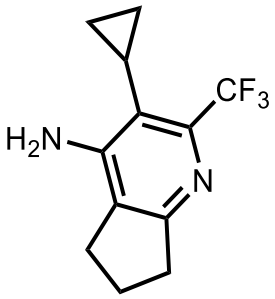
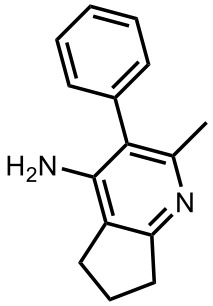


3–Ciclopropilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

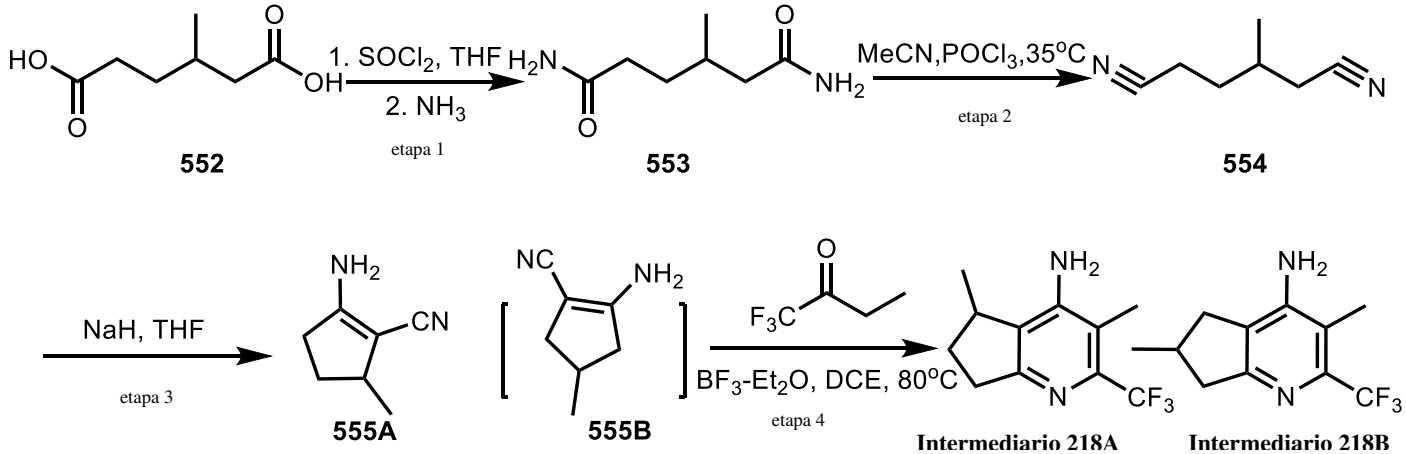
Etapa 1: 3–Ciclopropilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de 3–bromo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (1,0 g, 3,4 mmol) en tolueno (20 mL) y agua (2,0 mL) se agregaron ácido ciclopropiloborónico (1,2 g, 13,6 mmol) y Na_2CO_3 (1,1 g, 10,2 mmol) en porciones a T. A. A la solución anterior se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0,03 mmol) y Ruphos (20 mg, 0,03 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a 90 ˚C bajo nitrógeno; LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con PE/EA (6:1). Esto produjo 600 mg (69 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 257 (M+1).

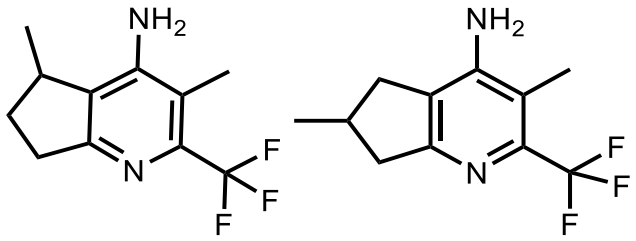
Tabla 47. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto 547 a Intermediario 215 a los que se muestran en el Esquema 110 a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]⁻
Intermediario 216		3–Ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	243
Intermediario 217 (a partir de 558)		2–Metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	225

Esquema 111:



Intermediario 218A e Intermediario 218B



3,5–Dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina y 3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: 3–Metilohexanodiamida

A una solución agitada de ácido 3–metiloadípico (10 g, 62,4 mmol) en DCM (300 mL) se agregó $SOCl_2$ (100 mL, 841 mmol) por goteo con agitación a 0 ˚C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 4 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 11 g (bruto) de dicloruro de 3–metilohexanodioílo en forma de un aceite de color marrón, que se disolvió en THF (50 mL). Esta solución se asignó como "A". A la solución agitada de NH_3 en THF (0,5 M, 300 mL) se agregó solución A (50 mL preparada anteriormente) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 20 mL de MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 9,72 g (98 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 159 (M+1).

Etapa 2: 3–Metilohexanodinitrilo

A una solución agitada de 3–metilohexanodiamida (10 g, 63,2 mmol) en MeCN (200 mL) se agregó $POCl_3$ (48,5 g, 316 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 20 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 3,58 g (46 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. MS–ESI: 121 (M–1).

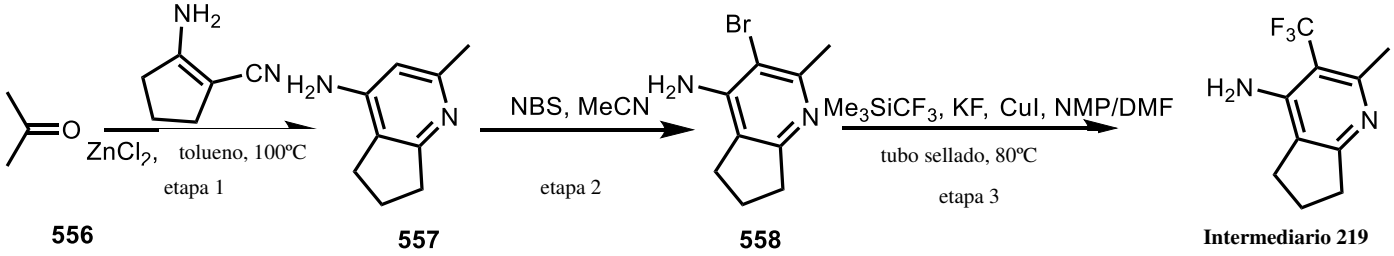
Etapa 3: Mezcla de 2–amino–5–metilociclopent–1–eno–1–carbonitrilo y 2–amino–4–metilociclopent–1–eno–1–carbonitrilo

A una solución agitada de 3–metilohexanodinitrilo (3 g, 24,6 mmol) en THF (100 mL) se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 2,95 g, 74 mmol) en porciones a 0 ˚C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 80 ˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 50 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 mL de EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se

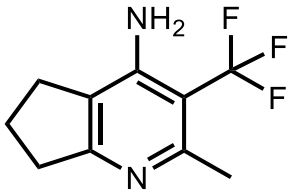
concentraron al vacío. Esto produjo 1,65 g (bruto) mezcla (1:1) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo amarronado. MS–ESI: 121 (M–1) para ambos.

La Etapa 4 utilizó procedimientos similares para la conversión de compuesto **544** a Intermediario **212** a los que se muestran en el Esquema 107 a fin de lograr intermediario **218A y 218B** a partir de compuesto **555A y 555B**. MS–ESI: 231 (M+1) para ambos.

Esquema 112:



Intermediario 219



2–Metilo–3–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: 2–Metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de acetona (34,8 g, 6,0 mol) en tolueno (50 mL) se agregaron 2–aminociclopent–1–eno–1–carbonitrilo (10,8 g, 100 mmol) y $ZnCl_2$ (1,5 g, 110 mmol) a T. A. La solución resultante se agitó durante 16 h a 100 ˚C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 2,2 g (14,9 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 149 (M+1).

Etapa 2: 3–Bromo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

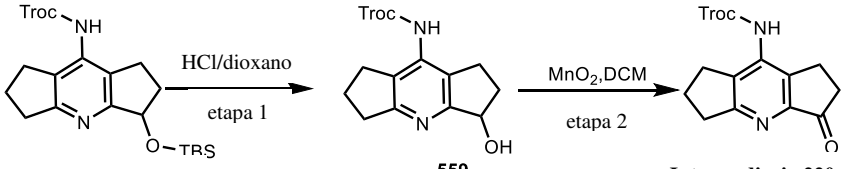
A una solución agitada de 2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (2,2 g, 14,8 mmol) en MeCN (30 mL) se agregó NBS (3,17 g, 18 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se apagó con Na_2SO_3 sat. (ac., 5,0 mL), entonces se diluyó con agua (50 mL), y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 1,3 g (39 %) del compuesto del título en forma de sólido de color

marrón oscuro. MS–ESI: 227/229 (M+1).

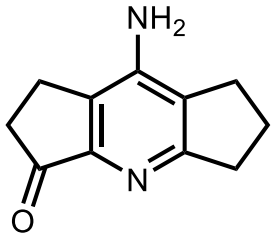
Etapa 3: 2–Metilo–3–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de 3–bromo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (100 mg, 0,44 mmol) en DMF (2,0 mL)/NMP (2,0 mL) en un tubo sellado bajo nitrógeno se agregaron trimetilo–(trifluoro– metilo)silano (170 mg, 1,3 mmol), CuI (168 mg, 0,88 mmol) y KF (51,2 mg, 0,88 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80 ˚C. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1) y se purificó adicionalmente por prep–TLC. Esto produjo 3,0 mg (3,0 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 217 (M+1).

Esquema 113:



Intermediario 220



8–Amino–1,5,6,7–tetrahidrodiciclopenta[b,e]piridin–3(2H)–ona

Etapa 1: 2,2,2–Tricloroetilo (3–hidroxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato

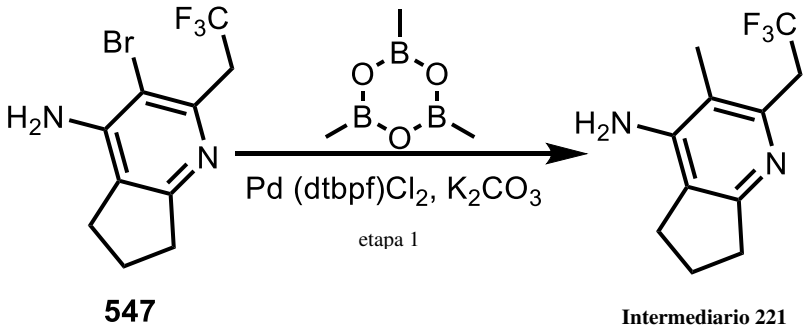
A una solución agitada de HCl en 1,4–dioxano (4 M, 40 mL) se agregó 2,2,2–tricloroetilo (3–((ter–butilo– dimetilosililo)oxi)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (4,3 g, 9,0 mmol) en porciones a T. A. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 2,45 g (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 365/367/369 (M+1).

Etapa 2: 2,2,2–Tricloroetilo (3–oxo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato

A una solución agitada de 2,2,2–tricloroetilo (3–hidroxi–1,2,3,5,6,7–

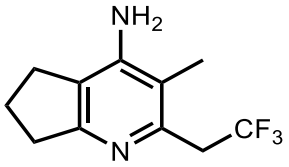
hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo) carbamato (643 mg, 1,76 mmol) en DCM (25 mL) se agregó MnO_2 (764 mg, 8,79 mmol) en porciones a T. A. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo 630 mg (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 363/365/367 (M+1).

Esquema 114:



547 **Intermediario 221**

Intermediario 221

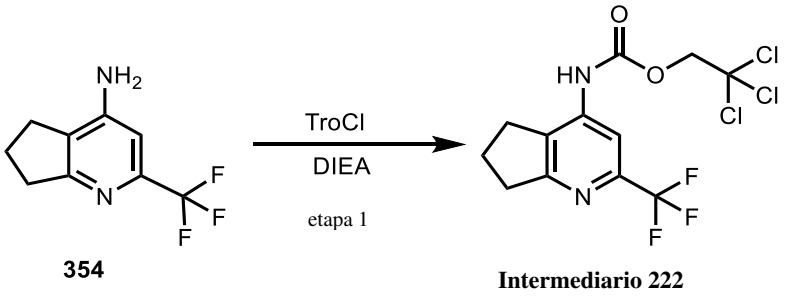


3–Metilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: 3–Metilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

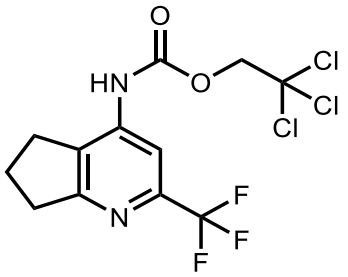
A una solución agitada de 3–bromo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (500 mg, 1,69 mmol) en dioxano (15 mL) en un tubo sellado de 40 mL bajo nitrógeno se agregaron 2,4,6–trimetilo–1,3,5,2,4,6–trioxatriborinano (1,06 g, 8,47 mmol), K_2CO_3 (706 mg, 5,08 mmol) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (221 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 85 ˚C. La reacción se apagó con H_2O (15 mL). La mezcla se extrajo con 3 x 30 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (2/1). Esto produjo 200 mg (51 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 231 (M+1).

Esquema 115:



354 **Intermediario 222**

Intermediario 222



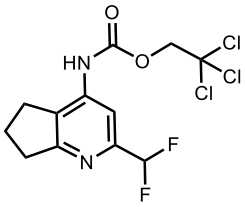
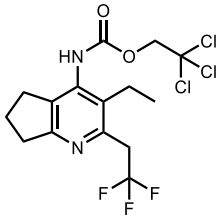
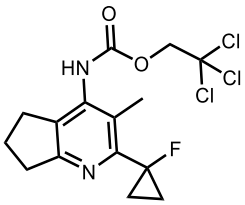
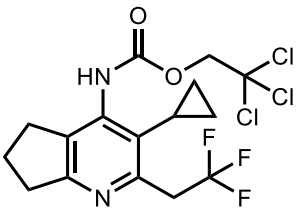
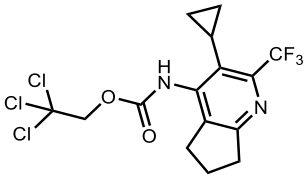
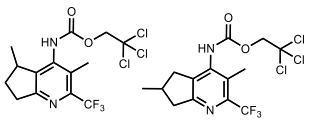
2,2,2–Tricloroetilo (2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato

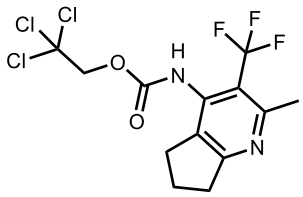
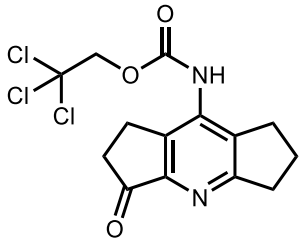
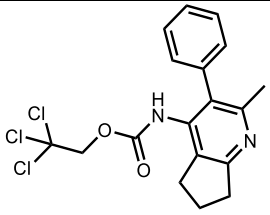
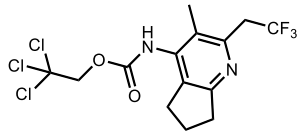
Etapa 1: 2,2,2–Tricloroetilo (2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato

A una solución agitada de 2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (500 mg, 2,48 mmol) en THF (30 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó DIEA (639 mg, 4,96 mmol) a T. A., seguido de la adición de 2,2,2–tricloroetilo cloroformiato (1,05 g, 4,96 mmol) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La solución de reacción se apagó con H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con 3 x 50 mL de EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE(1:1). Esto produjo 633 mg (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo amarronado. MS–ESI: 376/378/380 (M+1).

Tabla 48. Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **354** a Intermediario **222** a los que se muestran en el Esquema 115 a partir de materiales de partida apropiados.

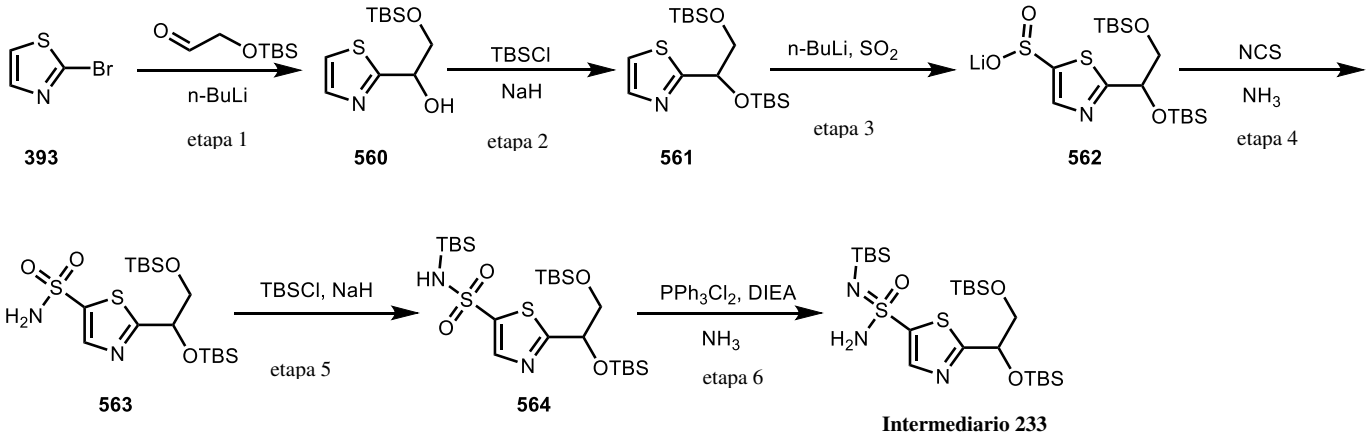
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$

Intermediario 223		2,2,2–Tricloroetilo (2–(difluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	358/360/362
Intermediario 224		2,2,2–Tricloroetilo (3–etilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	419/421/423
Intermediario 225		2,2,2–Tricloroetilo (2–(1–fluorociclopropilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	381/383/385
Intermediario 226		2,2,2–Tricloroetilo (3–ciclopropilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	431/433/435
Intermediario 227		2,2,2–Tricloroetilo (3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	417/419/421
Intermediario 228		2,2,2–Tricloroetilo (3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato y 2,2,2–tricloroetilo (3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	405/407/409

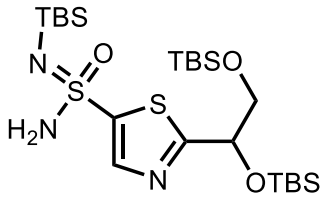
Intermediario 229		2,2,2–Tricloroetilo (2–metilo–3–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	391/393/395
Intermediario 230		2,2,2–Tricloroetilo (3–oxo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	363/365/367
Intermediario 231		2,2,2–Tricloroetilo (2–metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	399/401/403
Intermediario 232		2,2,2–Tricloroetilo (3–metilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	405/407/409

Esquemas de Intermediarios de Sulfonimidamida y amino piridinas: Los Esquemas **116–122** ilustran la preparación de sulfonimidamida y amino piridinas intermediarios.

Esquema 116:



Intermediario 233



N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(2,2,3,3,8,8,9,9–octametilo–4,7–dioxa–3,8–disiladecan–5–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 2–((Ter–butildimetilosililo)oxi)–1–(tiazol–2–ilo)etan–1–ol

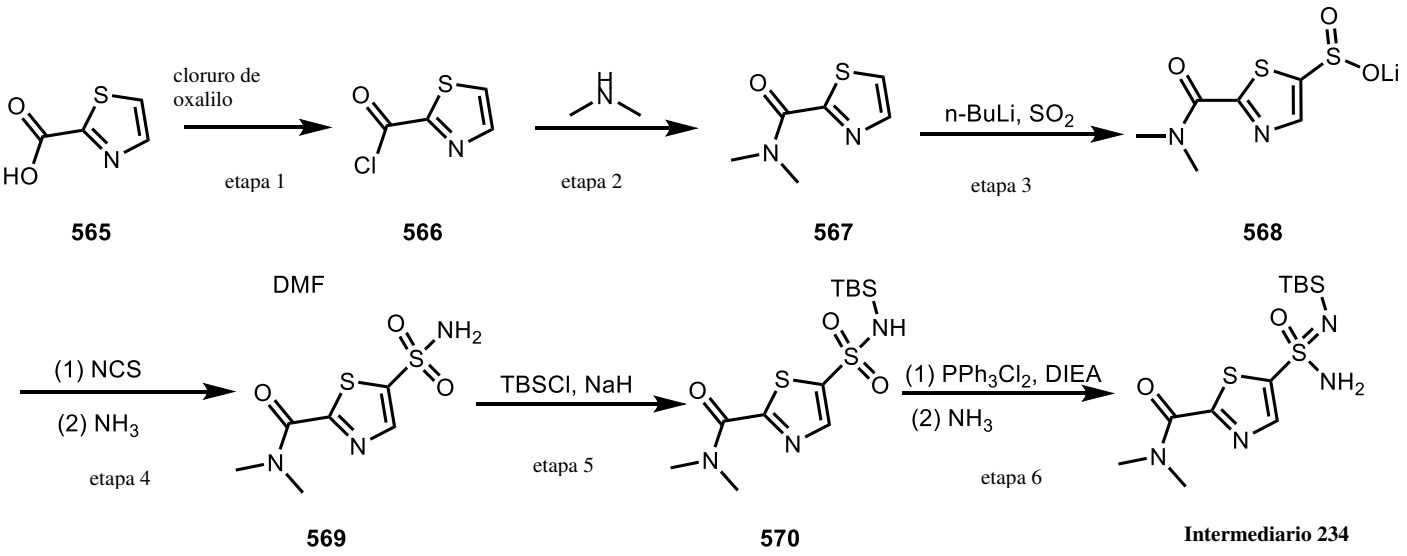
A una solución agitada de 2–bromotiazol (10,0 g, 61,3 mmol) en THF (120 mL) bajo nitrógeno se agregó n–BuLi (2,5 M en hexano, 36,8 mL, 92,0 mmol) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se agitó a –78 ˚C durante 20 min, entonces a la solución anterior se agregó 2–((ter–butildimetilosililo)oxi)acetaldehído (16,0 g, 92,0 mmol) en THF (10 mL) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a –50 ˚C. La reacción se apagó con agua (50 mL). La mezcla resultante se concentró para eliminar el THF bajo vacío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:9). Esto produjo 8,1 g (51,0 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 260 (M+1).

Etapa 2: 2–(2,2,3,3,8,8,9,9–Octametilo–4,7–dioxa–3,8–disiladecan–5–ilo)tiazol

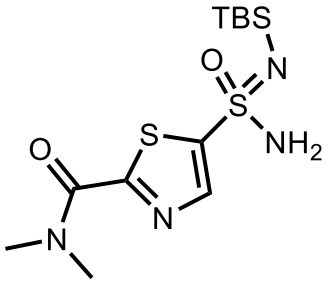
A una solución agitada de 2–((ter–butildimetilosililo)oxi)–1–(tiazol–2–ilo)etan–1–ol (8,0 g, 30,9 mmol) en THF (150 mL) bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, 3,09 g, 77,3 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 ˚C. Luego, a la solución anterior se agregó TBSCl (18,6 g, 124 mmol) en THF (15 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. La reacción se apagó con agua (100 mL), y la mezcla resultante se concentró para eliminar el THF bajo vacío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (4:96). Esto produjo 8 g (69,3 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 374 (M+1).

Las Etapas 3–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **485 a** Intermediario **203** a los que se muestran en el Esquema 98 a fin de lograr Intermediario **233** a partir de compuesto **561**. MS–ESI: 566 (M+1).

Esquema 117:



Intermediario 234



5–(N'–(ter–butildimetilosililo)sulfamidimidoílo)–N,N–dimetilotiazol–2–carboxamida

Etapa 1: cloruro de tiazol–2–carbonilo

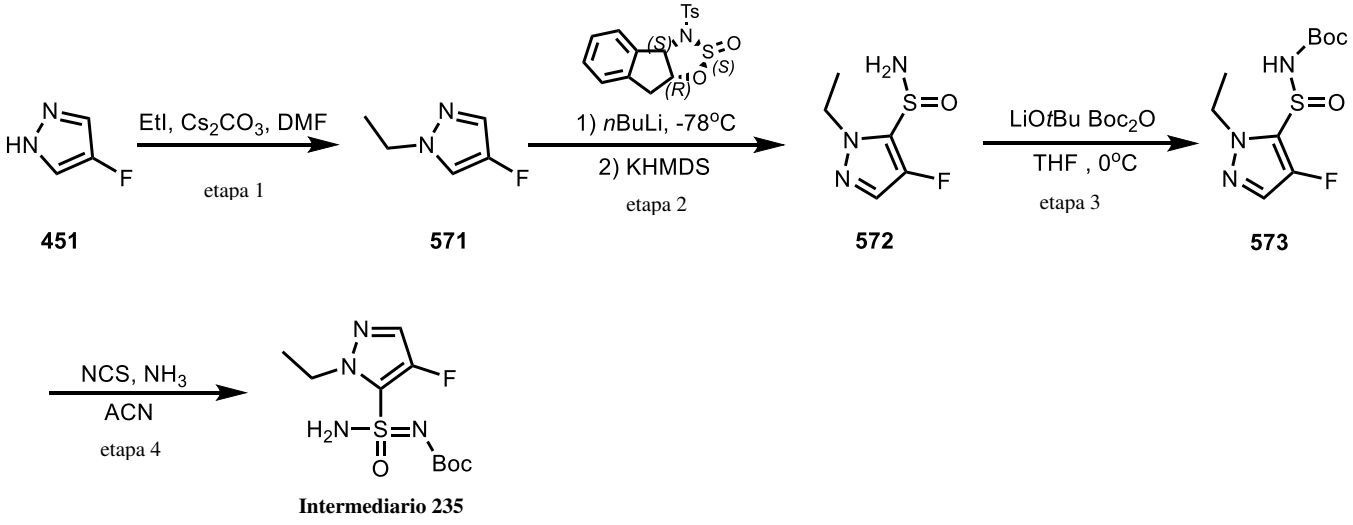
A una solución agitada de ácido tiazol–2–carboxílico (2,0 g, 15,5 mmol) en DCM (100 mL) se agregó DMF (0,095 mL, 1,24 mmol) seguido de cloruro de oxalilo (5,91 g, 46,5 mmol) por goteo a 0 ˚C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 2,4 g (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: N,N–dimetilotiazol–2–carboxamida

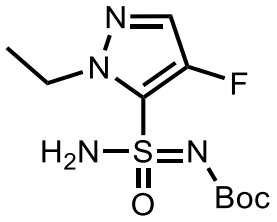
A una solución agitada de dimetilamina (2 M en THF, 38,8 mL, 77,5 mmol) se agregó cloruro de tiazol–2–carbonilo (2,30 g, bruto, de la última etapa) en THF (60 mL) por goteo a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a T. A. La reacción se apagó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. Esto produjo 2,18 g (90 % en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 157 (M+1).

Las Etapas 3–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **485 a** Intermediario **203** a los que se muestran en el Esquema 98 a fin de lograr Intermediario **234** a partir de compuesto **567**. MS–ESI: 349 (M+1).

Esquema 118:



Intermediario 235



Ter–butilo (amino(1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–5–ilo)(oxo)–l6–sulfanilideno)carbamato

Etapa 1: 1–Etilo–4–fluoro–1H–pirazol

A una solución agitada de 4–fluoro–1H–pirazol (1,72 g, 20,0 mmol) en DMF (15 mL) bajo nitrógeno se agregaron Cs_2CO_3 (13,0 g, 40,0 mmol) y yoduro de etilo (9,36 g, 60,0 mmol) a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a T. A. La reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con éter (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. Esto produjo 2,0 g (87,7 %) del compuesto del título como aceite de color marrón. MS–ESI: 115 (M+1).

Etapa 2: 1–Etilo–4–fluoro–1H–pirazol–5–sulfinamida

A una solución agitada de 1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol (1,5 g, 13,2 mmol) en THF (50 mL) bajo nitrógeno se agregó n–BuLi (2,5 M en hexano, 7,92 mL, 19,8 mmol) por goteo con agitación a –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a –78 ˚C, entonces a la solución anterior se agregó (2S,3aS,8aR)–3–tosilo–3,3a,8,8a–tetrahidroindeno[1,2–d][1,2,3]oxatiazol 2–óxido (4,82 g, 13,8 mmol) en THF (15 mL) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a –78 ˚C. A la mezcla anterior se agregó KHMDS (1 M en THF, 26,3 mL, 26,3 mmol) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a –78 ˚C. La solución se entibió lentamente hasta T. A. y se agitó durante una hora adicional a T. A. La mezcla de reacción se apagó con MeOH (50 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (1:1). Esto produjo 790 mg (valor ee = 0) (33,8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color anaranjado. MS–ESI: 178 (M+1). La regioquímica de compuesto 572 se confirmó por NOESY. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,35–4,16 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,2, Hz, 3H). NOESY: NH_2 a 6,91 (s, 2H) tiene correlaciones con N–Et's CH_2 a 4,35–4,16 (m, 2H) y CH_3 a 1,33 (t, J = 7,2, Hz, 3H).

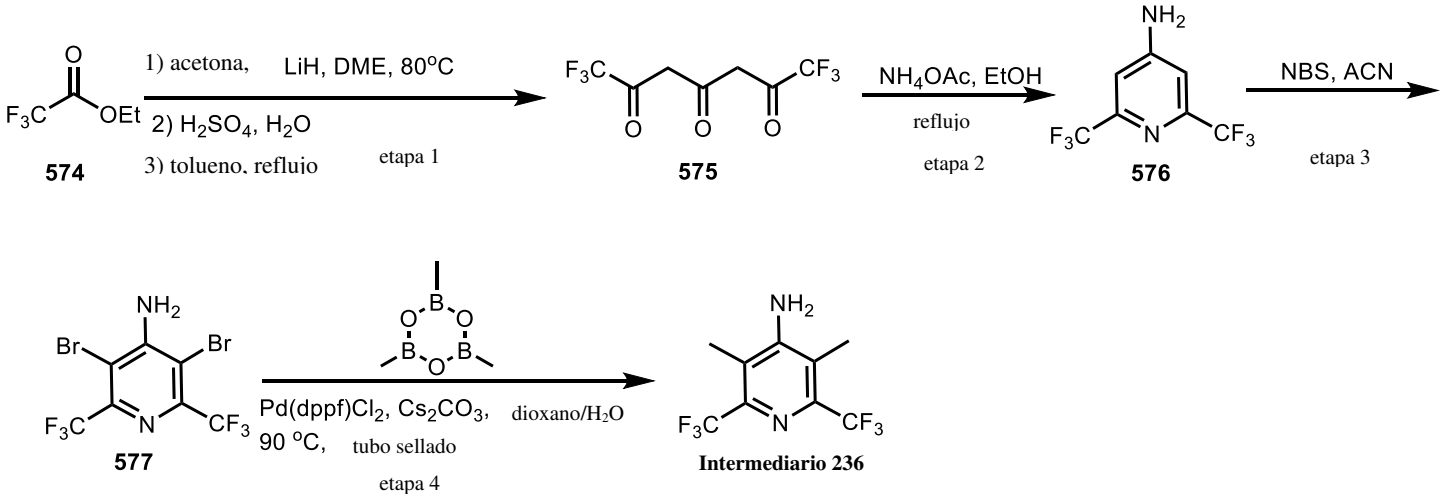
Etapa 3: Ter–butilo ((1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–5–ilo)sulfinilo)carbamato

A una solución agitada de 1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–5–sulfinamida (696 mg, 3,93 mmol) en THF (25 mL) bajo nitrógeno se agregó *t*–BuOLi (1 M en THF, 7,86 mL, 7,86 mmol) por goteo a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 ˚C. A la mezcla anterior se agregó di–ter–butilo dicarbonato (3,42 g, 15,7 mmol) en THF (10 mL) por goteo a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 ˚C y luego se apagó con MeOH (10 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (5:1). Esto produjo 717 mg (65,8 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 278 (M+1).

Etapa 4: Ter–butilo (amino(1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–5–ilo)(oxo)–l6–sulfanilideno)carbamato

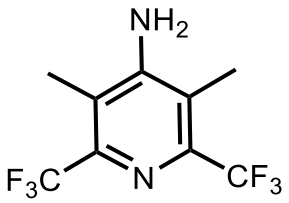
A una solución agitada de ter–butilo ((1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–5–ilo)sulfinilo)carbamato (717 mg, 2,59 mmol) en ACN (25 mL) se introdujo NH_3 (g) en burbujeo a 0 ˚C durante 10 min. Luego, a la solución anterior se agregó NCS (3,45 g, 25,9 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 35 ˚C en un baño de aceite. El residuo se apagó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (3:2). El producto se purificó adicionalmente mediante la Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna XSelect CSH Prep C_{18} OBD, 19*250 mm, 5 µm Fase móvil A: Agua (0,1 % FA), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 30 % B a 53 % B en 7 min; 254/210 nm. Esto produjo 163 mg (21,6 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 293 (M+1).

Esquema 119:



574 575 576 577 Intermediario 236

Intermediario 236



3,5–Dimetilo–2,6–bis(trifluorometilo)piridin–4–amina

Etapa 1: 1,1,1,7,7,7–Hexafluoroheptano–2,4,6–triona

A una mezcla agitada de LiH (1,51 g, 189 mmol) en DME (100 mL) bajo nitrógeno se agregaron etilo 2,2,2–trifluoroacetato (26,9 g, 189 mmol) y acetona (5,0 g, 86,2 mmol) por goteo a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 ˚C bajo nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta T. A., y se evaporaron 50 mL de solvente DME bajo vacío. El residuo se apagó con H_2SO_4 (15 % en peso, en agua, 50 mL) por goteo a 0 ˚C. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (50 mL) y se calentó hasta reflujo con un sifón Dean–Stark durante 4 h. Después de separarse toda el agua, la mezcla resultante se enfrió y se evaporó bajo vacío a fin de lograr el compuesto del título (26 g, bruto) en forma de un sólido de color rojo. MS–ESI: 249 (M–1)

Etapa 2: 2,6–Bis(trifluorometilo)piridin–4–amina

A una mezcla agitada de 1,1,1,7,7,7–hexafluoroheptano–2,4,6–triona (14,7 g bruto, de la última etapa) en EtOH (300 mL) se agregó NH_4OAc (36,3 g, 471 mmol) en porciones a T. A. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo con agitación durante 16 h bajo nitrógeno. La

mezcla se dejó enfriar hasta T. A. La reacción se apagó con agua (50 mL) y se concentró para eliminar EtOH bajo vacío. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (10:1) a fin de lograr el compuesto del título (9,63 g, 85,9 % en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 229 (M–1)

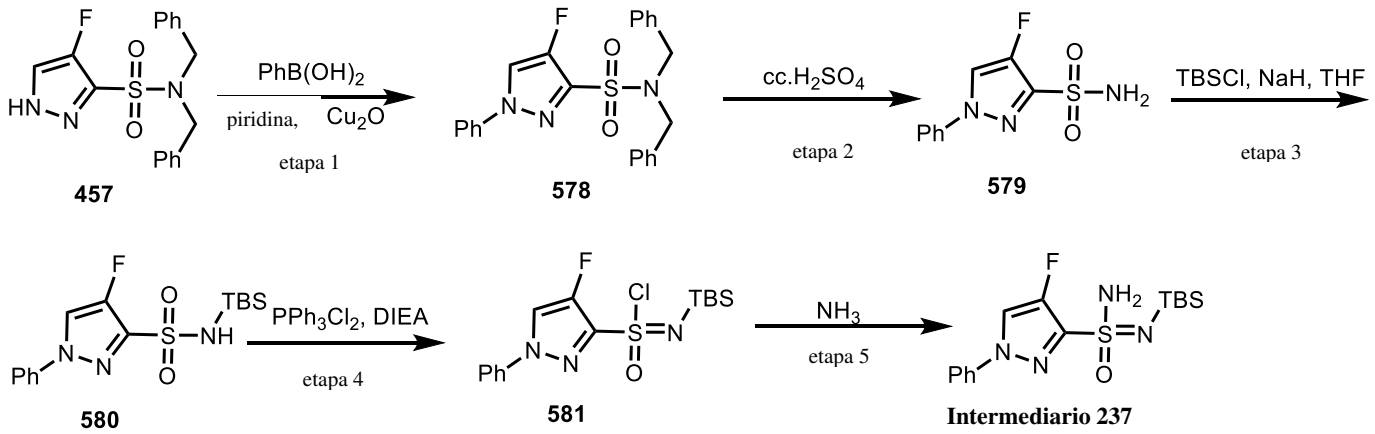
Etapa 3: 3,5–Dibromo–2,6–bis(trifluorometilo)piridin–4–amina

A una solución agitada de 2,6–bis(trifluorometilo)piridin–4–amina (4,80 g, 20,9 mmol) en ACN (150 mL) bajo nitrógeno se agregó NBS (18,7 g, 105 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 ˚C. La reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ sat. ac. (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de columna de gel de sílice con PE/EtOAc (20:1) a fin de lograr el compuesto del título (5,69 g, 70,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 385/387/389 (M–1).

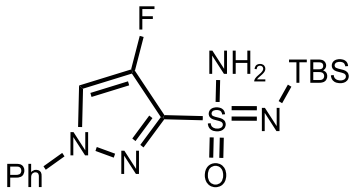
Etapa 4: 3,5–Dimetilo–2,6–bis(trifluorometilo)piridin–4–amina

A una mezcla agitada de 3,5–dibromo–2,6–bis(trifluorometilo)piridin–4–amina (5,50 g, 14,2 mmol) en dioxano (125 mL) y H_2O (12,5 mL) en un tubo sellado bajo nitrógeno se agregaron 2,4,6–trimetilo–1,3,5,2,4,6–trioxatriborinano (50 % en peso. en THF, 17,9 g, 71,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,04 g, 1,42 mmol) y Cs_2CO_3 (13,9 g, 42,6 mmol) en porciones a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 90 ˚C. La mezcla se dejó enfriar hasta T. A. y luego se diluyó con NaCl sat. ac. (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de columna de gel de sílice con PE/EtOAc (10:1) a fin de lograr el compuesto del título (3,35 g, 91,3 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 259 (M+1).

Esquema 120:



Intermediario 237



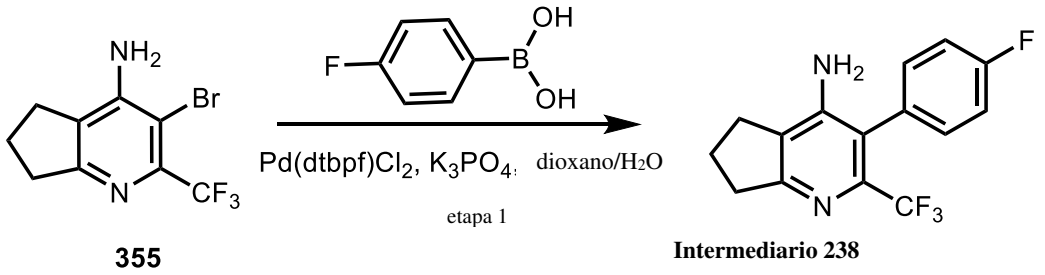
N'–(ter–butildimetilosililo)–4–fluoro–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: N,N–dibencil–4–fluoro–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución agitada de N,N–dibencil–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida (4,0 g, 11,6 mmol) en DMF (120 mL) se agregaron ácido feniloborónico (4,24 g, 34,8 mmol), piridina (2,75 g, 34,7 mmol) y Cu_2O (1,66 g, 44,6 mmol) en porciones a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 70 ˚C bajo aire. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se diluyó con 250 mL de agua y se extrajo con 4 x 150 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de un gel de sílice con EtOAc/PE (1:15). Esto produjo 3,31 (67,8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS–ESI: 422 (M+1).

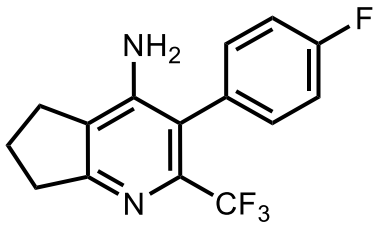
Las Etapas 2–5 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **458A** a Intermediario **197** a los que se muestran en el Esquema 93 a fin de lograr Intermediario **237** a partir de compuesto **578**. MS–ESI: 355 (M+1).

Esquema 121:



355 **Intermediario 238**

Intermediario 238

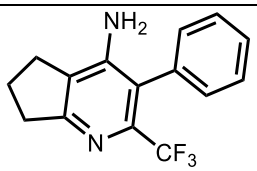


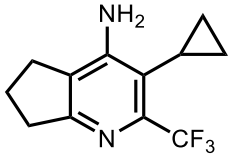
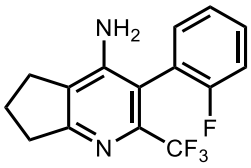
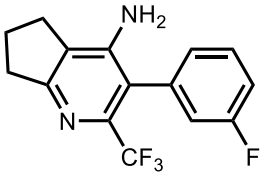
3–(4–Fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: 3–(4–Fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

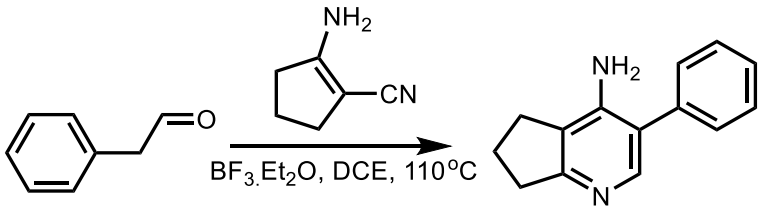
A una solución agitada de 3–bromo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (500 mg, 1,78 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1,0 mL) bajo nitrógeno se agregaron ácido (4–fluorofenilo)borónico (498 mg, 3,56 mmol), K_3PO_4 (1132 mg, 5,34 mmol) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (116 mg, 0,178 mmol) en porciones a T. A. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 100 ˚C. La reacción se diluyó con 10 mL de agua y se extrajo con 3 x 10 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:2). Esto produjo 230 mg (43,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 297 (M+1).

Tabla 60 Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **355 a** Intermediario **238** a los que se muestran en el Esquema 121 a partir de los reactivos apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 239		3–Fenilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	279

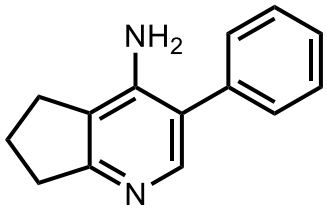
Intermediario 240		3–Ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	243
Intermediario 241		3–(2–Fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	297
Intermediario 242		3–(3–Fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	297

Esquema 122:



582 **Intermediario 243**

Intermediario 243



3–Fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de 2–aminociclopent–1–eno–1–carbonitrilo (20 g, 185 mmol) en DCE (400 mL) bajo nitrógeno se agregaron 2–feniloacetaldehído (44,4 g, 370 mmol) y $BF_3{\cdot}Et_2O$ (47 % en peso, 25 g, 370 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 16 h a 110 ˚C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con 500 mL de agua, luego se extrajo con 3 x 500 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se

eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 250 mg (0,64 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 211 (M+1).

Tabla 61. El Intermediario en la siguiente Tabla se preparó usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **451 a** Intermediario **197** a los que se muestran en el Esquema 93**.**

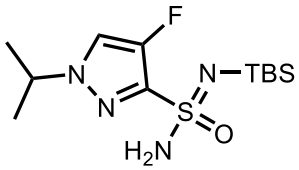
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$
Intermediario 244		N'–(ter–butildimetilosililo)–4–fluoro–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	321

Tabla 62 El Intermediario en la siguiente Tabla se preparó usando procedimientos similares para la conversión de Intermediario **45 a** Intermediario **161** a los que se muestran en el Esquema 82 a partir de Intermediario **45** y ácido (S)–(+)–Mandélico.

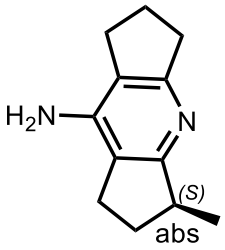
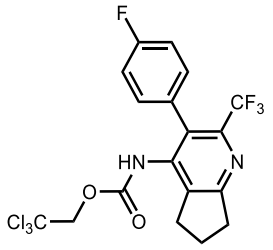
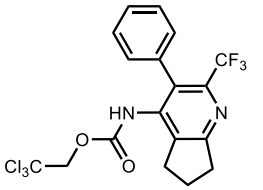
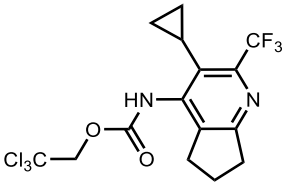
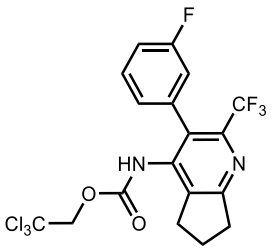
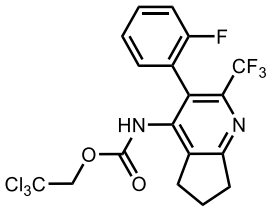
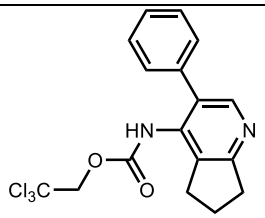
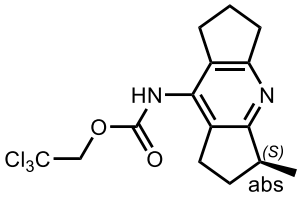
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M+H]$^+$
Intermediario 245		(S)–3–Metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–amina	189

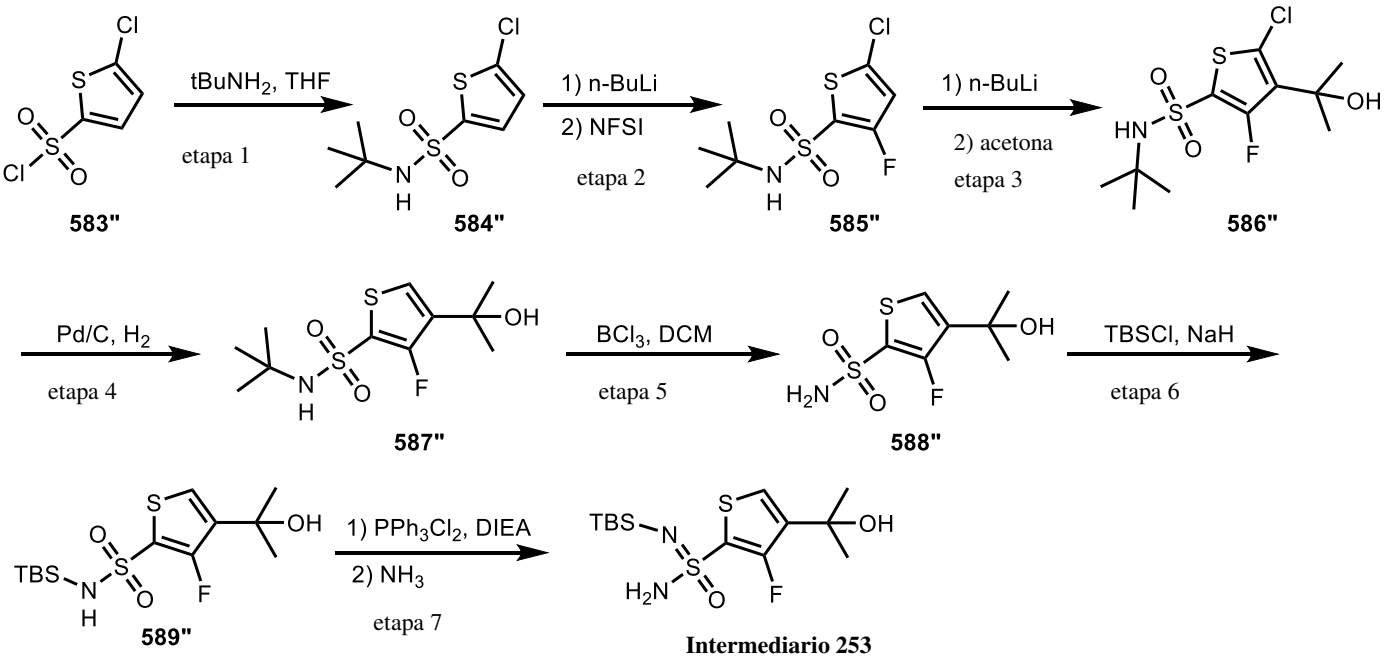
Tabla 63 Los Intermediarios en la siguiente Tabla se prepararon usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **354** a Intermediario **222** a los que se muestran en el Esquema 115 a partir de materiales de partida apropiados.

Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta [M–H]$^-$

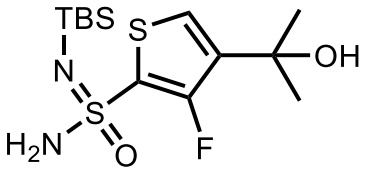
Intermediario 246		2,2,2–Tricloroetilo (3–(4–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	471/473/475
Intermediario 247		2,2,2–Tricloroetilo (3–fenilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	453/455/457
Intermediario 248		2,2,2–Tricloroetilo (3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	417/419/421
Intermediario 249		2,2,2–Tricloroetilo (3–(3–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	471/473/475
Intermediario 250		2,2,2–Tricloroetilo (3–(2–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	471/473/475
Intermediario 251		2,2,2–Tricloroetilo (3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato	385/387/389

Intermediario 252		2,2,2–Tricloroetilo (S)–(3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato	363/365/367

Esquema 123:



Intermediario 253



N'–(ter–butildimetilosililo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida

Etapa 1: N–(ter–butilo)–5–clorotiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de $tBuNH_2$ (20,2 g, 276 mmol) en DCM (180 mL) bajo nitrógeno se agregó TEA (42,0 g, 415 mmol), seguido de la adición de cloruro de 5–clorotiofeno–2–sulfonilo (10,0 g, 46,3 mmol) en DCM (20 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 16 h a 35 ˚C. La reacción se apagó con agua/hielo (200 mL) y se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:10). Esto produjo 11,0 g (93,9 %) del compuesto del título en forma de un

sólido de color amarillo. MS–ESI: 252/254 (M–1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,46 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,17 (s, 9H).

Etapa 2: N–(ter–butilo)–5–cloro–3–fluorotiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de N–(ter–butilo)–5–clorotiofeno–2–sulfonamida (11,0 g, 43,5 mmol) en THF (200 mL) bajo nitrógeno se agregó n–BuLi (2,5 M en hexano, 52,4 mL, 131 mmol) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se agitó a –78 ˚C durante 1 h. A la solución anterior se agregó NFSI (41,6 g, 131 mmol) en THF (100 mL) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se entibió lentamente hasta RT, y se agitó a T. A. durante otra 1 h. La mezcla de reacción luego se apagó con agua/hielo (250 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:20). Esto produjo 6,2 g (43,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 270/272 (M–1).

Etapa 3: N–(ter–butilo)–5–cloro–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de N–(ter–butilo)–5–cloro–3–fluorotiofeno–2–sulfonamida (6,2 g, 22,8 mmol) en THF (200 mL) bajo nitrógeno se agregó n–BuLi (2,5 M en hexano, 91,2 mL, 228 mmol) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante 50 min a –78 ˚C. A esto se agregó acetona (53,0 g, 913 mmol) por goteo con agitación a –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante un tiempo adicional de 1,5 h a –60 ˚C. La reacción luego se apagó con agua/hielo (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:5). Esto produjo 4,4 g (65,4 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 328/330 (M–1).

Etapa 4: N–(ter–butilo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de N–(ter–butilo)–5–cloro–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (4,3 g, 13,1 mmol) en MeOH (80 mL) bajo nitrógeno se agregó Pd/C (10 % en peso, 470 mg) en porciones a T. A. El matraz se evacuó y se volvió a cargar con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a T. A. bajo hidrógeno con un balón. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío. Esto produjo 3,88 g (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 294 (M–1).

Etapa 5: 3–Fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de N–(ter–butilo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (3,88 g, 13,1 mmol) en DCM (78 mL) bajo nitrógeno se agregó BCl_3 (1 M en DCM, 39 mL, 39 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó con agua/hielo (80 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (2:3). Esto produjo 1,9 g (60,7 % en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 238 (M–1).

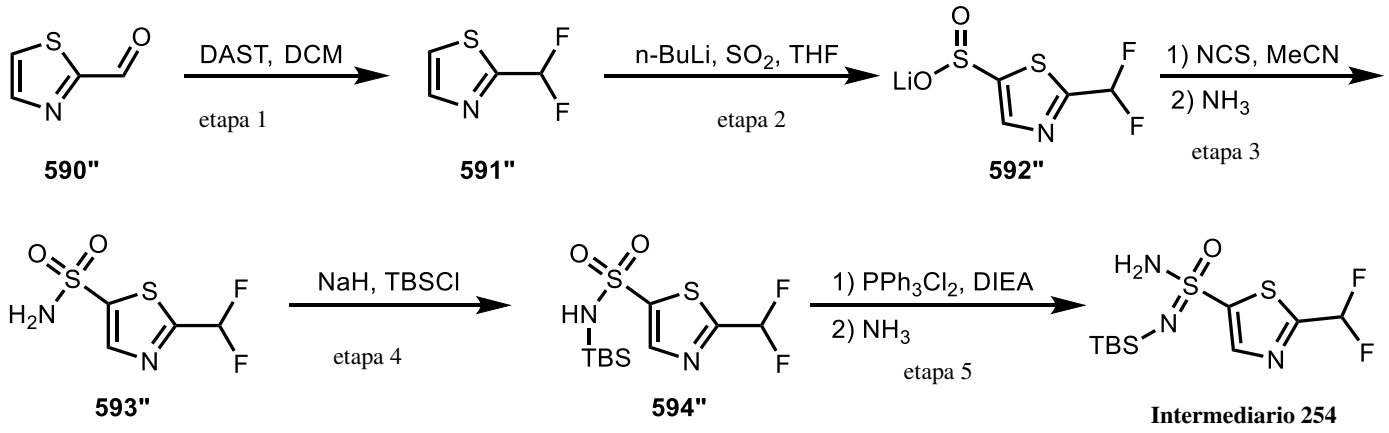
Etapa 6: N–(ter–butildimetilosililo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida

A una solución agitada de 3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonamida (1,89 g, 7,91 mmol) en THF (40 mL) bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, 630 mg, 15,9 mmol) en porciones a 0 ˚C, seguido de la adición de TBSCl (2,39 g, 15,9 mmol) en THF (5 mL) por goteo con agitación a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción se apagó con agua/hielo (50 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con etilo EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 2,1 g (75,2 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 352 (M–1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 1,43 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

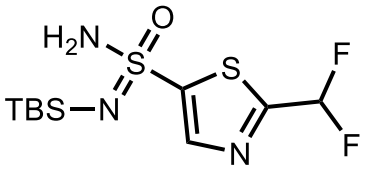
Etapa 7: N'–(ter–butildimetilosililo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida

A una solución agitada de PPh_3Cl_2 (1,41 g, 4,24 mmol) en $CHCl_3$ (15 mL) bajo nitrógeno se agregó DIEA (1,83 g, 14,1 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 ˚C. A la solución anterior se agregó N–(ter–butildimetilosililo)–2–(difluorometilo)tiazol–5–sulfonamida (1,0 g, 2,83 mmol) en $CHCl_3$ (10 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 ˚C. NH_3 (g) se hizo burbujear en la solución de reacción durante 10 min a 0 ˚C. Entonces la solución se agitó durante otros 30 min a T. A. Los sólidos se filtraron, el filtrado se diluyó con agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 800 mg (80,1 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 351 (M–1).

Esquema 124:



Intermediario 254



N'–(ter–butildimetilosilil)–2–(difluorometilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 2–(Difluorometilo)tiazol

A una solución agitada de tiazol–2–carbaldehído (10 g, 88,5 mmol) en DCM (150 mL) bajo nitrógeno atmósfera se agregó DAST (28,6 g, 178 mmol) por goteo a –78 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a T. A. La reacción se apagó con 100 mL de agua/hielo a 0 ˚C. La mezcla se neutralizó hasta pH = 8 con $NaHCO_3$ sat. (ac.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío por debajo de 5˚C. Esto produjo el compuesto del título (5,8 g, 48,5 %) como un aceite de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (dt, *J* = 3,0, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 54,8 Hz, 1H).

Etapa 2: 2–(difluorometilo)tiazol–5–sulfinato de litio.

A una solución agitada de 2–(difluorometilo)tiazol (5,8 g, 43,0 mmol) en THF (50 mL) bajo nitrógeno se agregó n–BuLi (2,5 M en hexano, 21,0 mL, 52,5 mmol) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante 20 min a –78 ˚C. A la solución anterior se introdujo SO_2 burbujeado a –78 ˚C durante 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a T. A. y se concentró al vacío. Esto produjo 16,5 g (bruto) compuesto del título en forma de un sólido de

color amarillo oscuro, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS–ESI: 198 (M–1).

Etapa 3: 2–(Difluorometilo)tiazol–5–sulfonamida

A una solución agitada de 2–(difluorometilo)tiazol–5–sulfinato de litio (16,5 g, bruto, de la última etapa) en ACN (50 mL) se agregó NCS (17,1 g, 128 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. A la solución anterior se introdujo NH_3 burbujeado a 0 ˚C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 2,87 g (15,2 % en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 213 (M–1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 54,3 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H).

Etapa 4: N–(ter–butildimetilosililo)–2–(difluorometilo)tiazol–5–sulfonamida

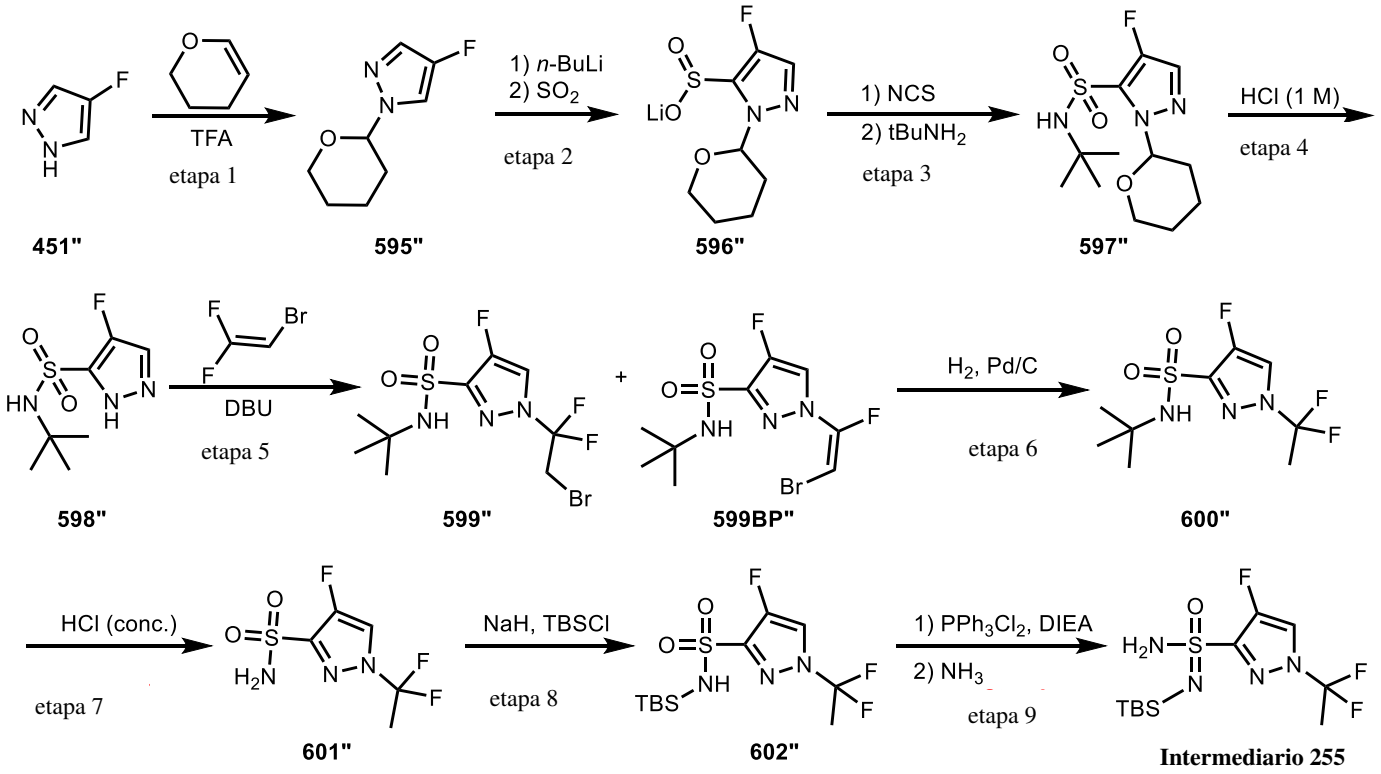
A una solución agitada de 2–(difluorometilo)tiazol–5–sulfonamida (2,87 g, 13,4 mmol) en THF (50 mL) bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, 2,05 g, 51,2 mmol) en porciones a 0 ˚C, seguido de la adición de TBSCl (4,59 g, 30,6 mmol) en THF (5 mL) por goteo con agitación a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción se apagó con 50 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con etilo EtOAc/PE (1:4). Esto produjo 2,48 g (56,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 327 (M–1).

Etapa 5: N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(difluorometilo)tiazol–5–sulfonimidamida

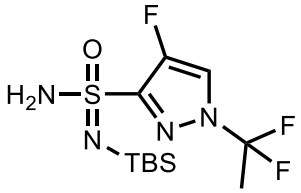
A una solución agitada de PPh_3Cl_2 (2,43 g, 7,31 mmol) en $CHCl_3$ (30 mL) bajo nitrógeno se agregó DIEA (2,40 g, 18,6 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 ˚C. A la solución anterior se agregó N–(ter–butildimetilosililo)–2–(difluorometilo)tiazol–5–sulfonamida (1,20 g, 3,66 mmol) en $CHCl_3$ (5 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 ˚C. NH_3 (g) se hizo burbujear en la solución de reacción durante 15 min a 0˚C. Entonces la solución se agitó durante otras 2 h a T. A. Los sólidos se filtraron, el filtrado se diluyó con agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto

produjo 670 mg (56,0 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 328 (M+1).

Esquema 125:



Intermediario 255



N'–(ter–butildimetilosililo)–1–(1,1–difluoroetilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: 4–Fluoro–1–(tetrahidro–2H–piran–2–ilo)–1H–pirazol

A una solución agitada de 4–fluoro–1H–pirazol (5,00 g, 58,1 mmol) en 3,4–dihidro–2H–pirano (9,77 g, 116 mmol) bajo nitrógeno se agregó una cantidad catalítica de TFA (260 mg, 2,32 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100 ˚C. La reacción luego se apagó con 200 mg de NaH (60 % en peso) a 0 ˚C. La solución resultante se diluyó con agua (100 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla

resultante se concentró al vacío. Esto produjo 12,0 g (bruto) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón. MS–ESI: 171 (M+1).

Etapa 2: 4–fluoro–1–(tetrahidro–2H–piran–2–ilo)–1H–pirazol–5–sulfinato de litio.

A una solución agitada de 4–fluoro–1–(oxan–2–ilo)pirazol (12,0 g, bruto de la última etapa) en THF (250 mL) se agregó n–BuLi (2,5 M en hexano, 20,0 mL, 50 mmol) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante 40 min a –78 ˚C. A la solución anterior se introdujo SO_2 (g) con burbujeo a –78 ˚C durante 5 min. Luego, la temperatura se entibió hasta T. A. La solución resultante se agitó durante una hora adicional a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 28,0 g (bruto) del compuesto del título en forma de un semisólido de color amarillo claro. MS–ESI: 233 (M–1).

Etapa 3: N–(ter–butilo)–4–fluoro–1–(tetrahidro–2H–piran–2–ilo)–1H–pirazol–5–sulfonamida

A una solución de 4–fluoro–1–(tetrahidro–2H–piran–2–ilo)–1H–pirazol–5–sulfinato de litio (28,0 g, bruto de la última etapa) en ACN (200 mL) se agregó NCS (19,9 g, 149 mmol) en ACN (50 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. A la mezcla de reacción anterior se agregó $tBuNH_2$ (49,8 g, 683 mmol) por goteo con agitación a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante un tiempo adicional de 30 min a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 200 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 150 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron. Después de la evaporación, el residuo se purificó por Prep–TLC con EtOAc/PE (1:4). Esto produjo 13,3 g (75,0 % en tres etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 304 (M–1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,90 (dd, *J* = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,98–3,86 (m, 1H), 3,80–3,68 (m, 1H), 2,48–2,32 (m, 1H), 2,21–2,02 (m, 2H), 1,85–1,55 (m, 3H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 4: N–(ter–butilo)–4–fluoro–1H–pirazol–5–sulfonamida

A una solución de N–(ter–butilo)–4–fluoro–1–(tetrahidro–2H–piran–2–ilo)–1H–pirazol–5–sulfonamida (13,3 g, 43,6 mmol) en MeOH (220 mL) se agregó HCl (conc., 20 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 9,7 g (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color verde amarillento. MS–ESI: 222 (M+1).

Etapa 5: 1–(2–Bromo–1,1–difluoroetilo)–N–(ter–butilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución de N–(ter–butilo)–4–fluoro–1H–pirazol–5–sulfonamida (9,70 g, 43,8 mmol) en THF (200 mL) se agregó DBU (33,4 g, 219 mmol) a –20 ˚C. La solución resultante se agitó durante 5 min a –20 ˚C. Luego se hizo burbujear 2–bromo–1,1–difluoroeteno a esta mezcla de reacción a –20 ˚C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 1 h a –20 ˚C. La mezcla resultante se concentró y se diluyó con 150 mL de agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo se purificó por Prep–TLC con EtOAc /PE (1:2). Esto produjo 8,5 g (53,7 % en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 364/366 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,80 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,58 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 1,19 (s, 9H). NOESY: Ar–H a 8,80 (d, J = 4,5 Hz, 1H) correlacionado con CH_2 a 4,58 (t, J = 12,1 Hz, 2H).

Esto además produjo 2,0 g (13,4 %) de subproducto (E)–1–(2–bromo–1–fluorovinilo)–N–(ter–butilo)–4–fluoro– 1H–pirazol–3–sulfonamida (**599BP”**) en forma de un sólido de color amarillo, que se eluyó después **599”**. MS–ESI: 344/346 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,00 (br s, 1H), 1,36 (s, 9H).

Etapa 6: N–(ter–butilo)–1–(1,1–difluoroetilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución agitada de 1–(2–bromo–1,1–difluoroetilo)–N–ter–butilo–4–fluoropirazol–3–sulfonamida (8,0 g, 22,0 mmol) en EtOH (250 mL) en un reactor a presión de acero inoxidable bajo nitrógeno se agregó Pd/C (10 % en peso, 3,50 g) y AcOH (0,5 mL). La mezcla se agitó a 100 ˚C durante 16 h bajo hidrógeno (10 atm), se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Prep–TLC (EA/PE 1:1) a fin de lograr 5,0 g del compuesto del título (79,7 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 286 (M+1).

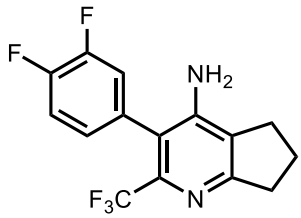
Etapa 7: 1–(1,1–Difluoroetilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida

N–ter–butilo–1–(1,1–difluoroetilo)–4–fluoropirazol–3–sulfonamida (5,0 g, 17,5 mmol) se agregó HCl (conc. 50 mL) en porciones con agitación a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de

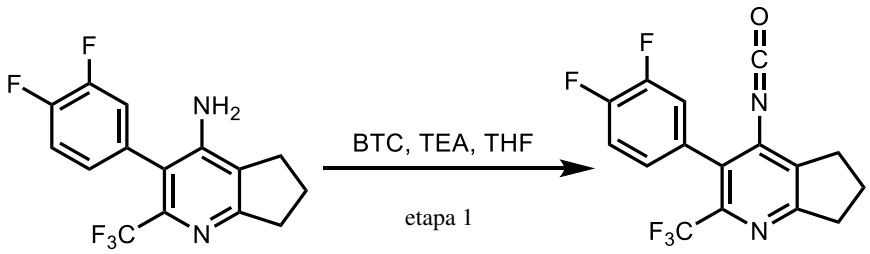
una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 3,90 g (97,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 230 (M+1).

Las Etapas 8–9 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **588"** a Intermediario **253** a los que se muestran en el Esquema **123** a fin de lograr Intermediario **255** a partir de compuesto **601"**. MS–ESI: 343 (M+1).

Tabla 63A. El Intermediario en la siguiente tabla se preparó usando procedimientos similares para la conversión de compuesto **355"** a Intermediario **238** a los que se muestran en el Esquema **121** a partir de los reactivos apropiados.

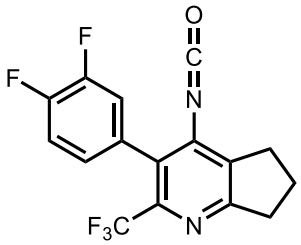
Intermediario #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
Intermediario 256		3–(3,4–Difluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina	315

Esquema 126:



Intermediario 256 **Intermediario 257**

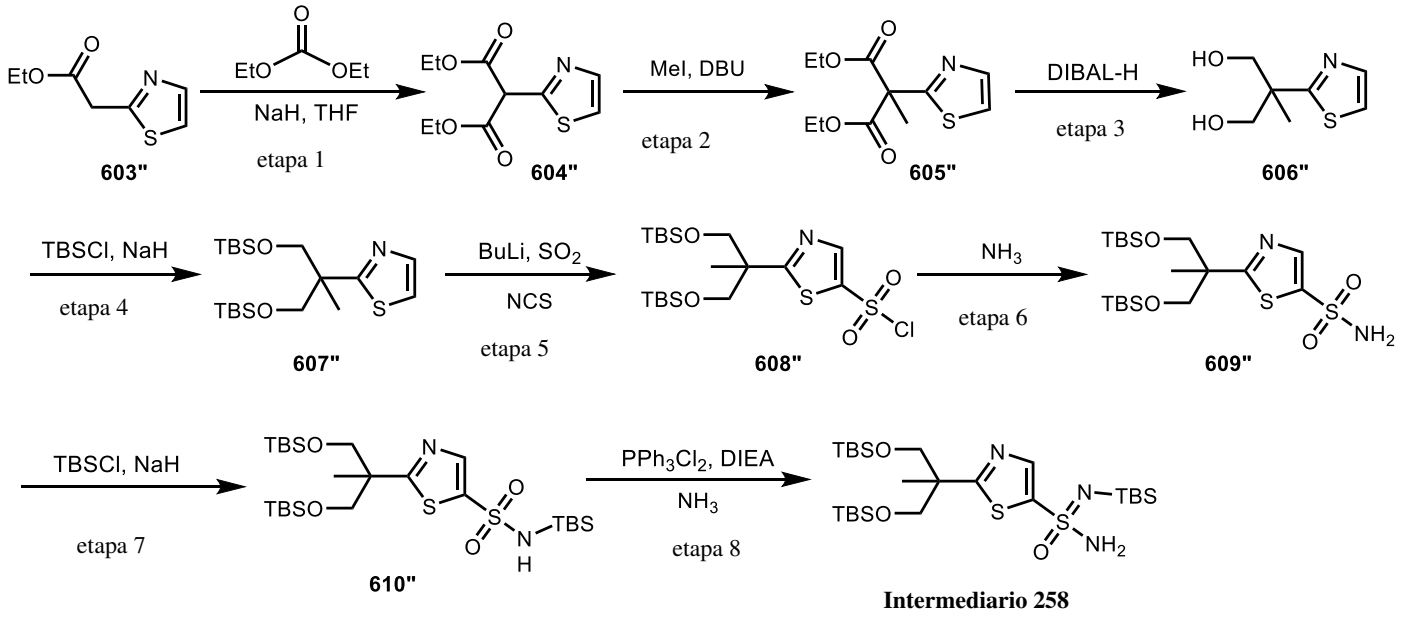
Intermediario 257



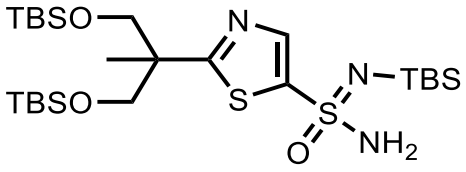
3–(3,4–Difluorofenilo)–4–isocianato–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina

A una solución de 3–(3,4–difluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (200 mg, 0,637 mmol) en THF (4 mL) bajo nitrógeno se agregó TEA (129 mg, 1,28 mmol) y BTC (151 mg, 0,508 mmol) a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 70 ˚C. Esto produjo el compuesto del título en forma de una solución marrón, que se usó para la siguiente etapa directamente.

Esquema 127:



Intermediario 258



N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(2,2,3,3,6,9,9,10,10–nonametilo–4,8–dioxa–3,9–disilaundecan–6–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: Dietilo 2–(tiazol–2–ilo)malonato

A una solución agitada de etilo 2–(tiazol–2–ilo)acetato (2,0 g, 11,7 mmol) en THF (20 mL) bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 1,0 g, 25,0 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 ˚C. Luego dietil carbonato (23,0 g, 195 mmol) se agregó por goteo a la solución anterior. La solución resultante se agitó durante 8 h a 65 ˚C. La reacción luego se apagó con 30 mL de agua,

entonces se extrajo con 3 x 50 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1/2). Esto produjo 2,44 g (85,8 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 242 (M–1).

Etapa 2: Dietilo 2–metilo–2–(tiazol–2–ilo)malonato

A una solución agitada de dietilo 2–(tiazol–2–ilo)malonato (2,0 g, 8,22 mmol) en THF (30 mL) se agregó DBU (2,50 g, 16,4 mmol) a 0 ˚C. Luego se agregó MeI (4,67 g, 32,9 mmol) por goteo a la solución anterior. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó con 20 mL de agua/hielo, y entonces se extrajo con 3 x 50 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por Prep–TLC con EtOAc/PE (1/2). Esto produjo 1,3 g (61,5 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 258 (M+1).

Etapa 3: 2–Metilo–2–(tiazol–2–ilo)propano–1,3–diol

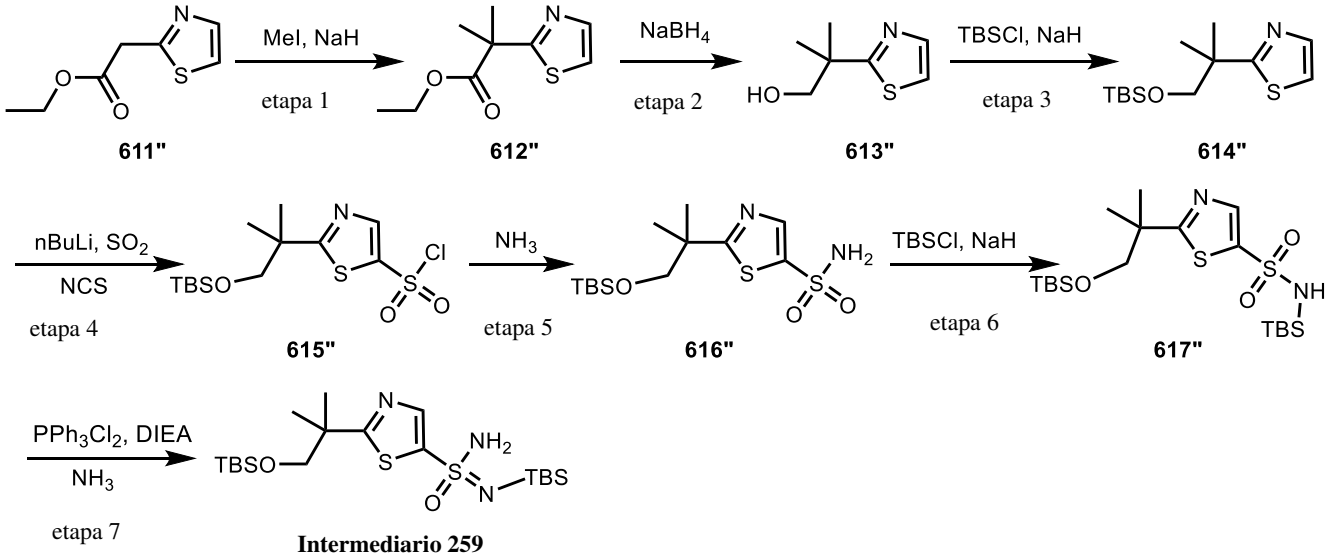
A una solución agitada de dietilo 2–metilo–2–(tiazol–2–ilo)malonato (1,0 g, 3,89 mmol) en THF (30 mL) se agregó DIBAL–H (1 M en hexano, 7,82 mL, 7,82 mmol) por goteo a 0 ˚C durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 24 h a T. A. La reacción luego se apagó con 10 mL de MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por columna de fase inversa con ACN/agua (15/75). Esto produjo 290 mg (43,1 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 174 (M+1).

Etapa 4: 2–(2,2,3,3,6,9,9,10,10–Nonametilo–4,8–dioxa–3,9–disilaundecan–6–ilo)tiazol

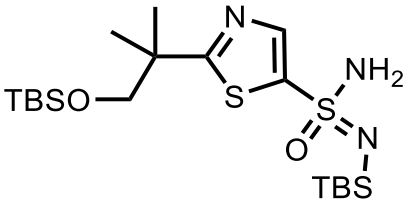
A una solución agitada de 2–metilo–2–(tiazol–2–ilo)propano–1,3–diol (72,0 mg, 0,416 mmol) en THF (10 mL) bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, 66,6 mg, 1,66 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 ˚C. Luego se agregó TBSCl (190 mg, 1,25 mmol) a la solución anterior a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó con 10 mL de agua/hielo, y se extrajo con 3 x 30 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron. Esto produjo 300 mg (bruto) del compuesto del título en forma de un aceite bruto de color amarillo claro. MS–ESI: 402 (M+1).

Las Etapas 5–8 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **485”** a Intermediario **203** a los que se muestran en el Esquema **98** a fin de lograr Intermediario **258** a partir de compuesto **607”**. MS–ESI: 594 (M+1)

Esquema 128:



Intermediario 259



N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(1–((ter–butildimetilosililo)oxi)–2–metilopropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: Etilo 2–metilo–2–(tiazol–2–ilo)propanoato

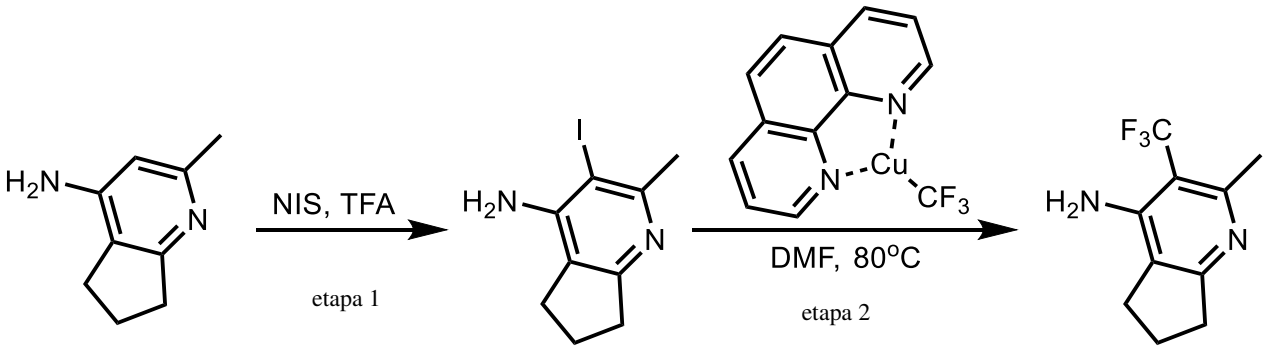
A una solución agitada de etilo 2–(tiazol–2–ilo)acetato (2,50 g, 14,6 mmol) en THF (30 mL) bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, 1,75 g, 43,8 mmol) en porciones a 0˚C, seguido de la adición por goteo de yoduro de metilo (20,7 g, 146 mmol) a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. La reacción se apagó con agua/hielo (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (10:1). Esto produjo 1,4 g (48,2 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 200 (M+1).

Etapa 2: 2–Metilo–2–(tiazol–2–ilo)propan–1–ol

A una solución agitada de etilo 2–metilo–2–(tiazol–2–ilo)propanoato (1,30 g, 6,53 mmol) en THF (50 mL) se agregó $NaBH_4$ (1,44 g, 39,1 mmol) en porciones a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción se apagó con agua/hielo (15 mL). La solución resultante se extrajo con 3 x 50 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 600 mg (58,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 158 (M+1).

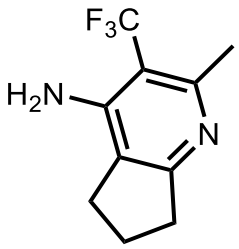
Las Etapas 3–7 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **606”** a Intermediario **258** a los que se muestran en el Esquema **127** a fin de lograr Intermediario **259** a partir de compuesto **613”**. MS–ESI: 464 (M+1).

Esquema 129:



557" **558A"** **Intermediario 219**

Intermediario 219



2–Metilo–3–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: 3–Yodo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

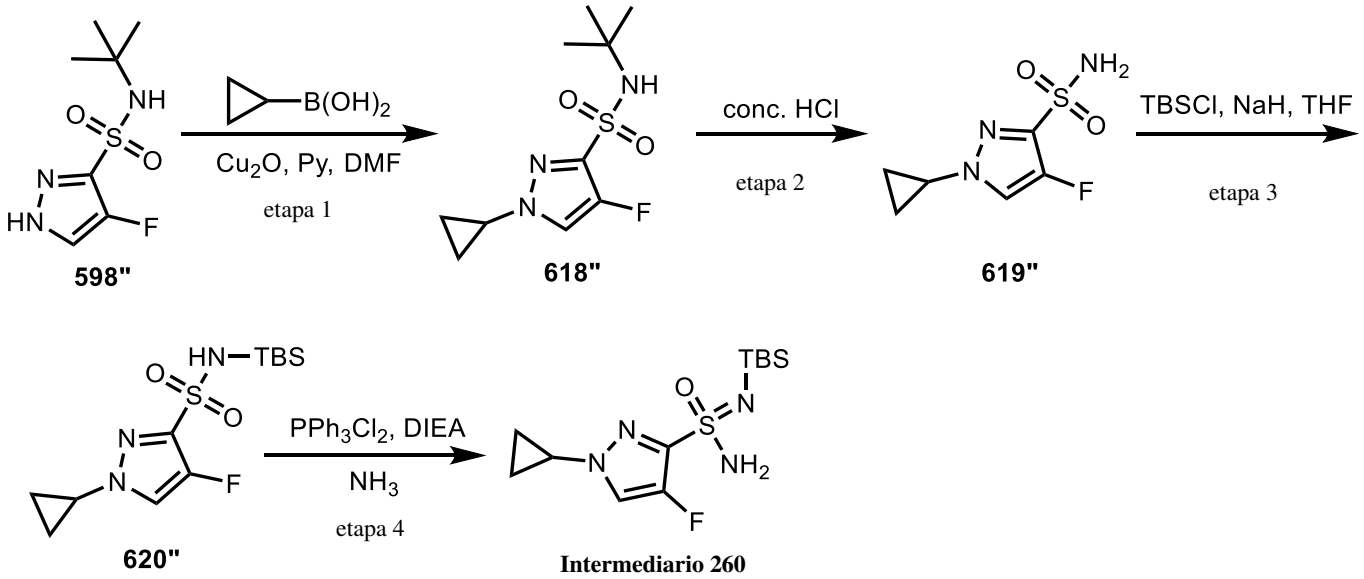
A una solución agitada de 2–metilo–6, 7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (2,50 g, 16,9 mmol) en TFA (100 mL) a 0˚C se agregó NIS (7,61 g, 33,8 mmol) en porciones a 0˚C. La

solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío y luego se diluyó con 250 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 300 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (9:1). Esto produjo 1,70 g (36,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 275 (M+1)

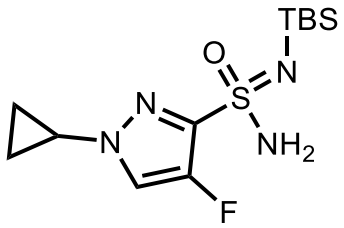
Etapa 2: 2–Metilo–3–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

A una solución agitada de 3–yodo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (500 mg, 1,82 mmol) en DMF (10 mL) en un tubo sellado bajo nitrógeno se agregó (1,10–fenantrolina)(trifluorometilo)cobre(I) (2,27 g, 7,28 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 80 ˚C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1 % $NH_3·H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 21 % B a 35 % B en 10 min; 254 nm; Rt: 9,27 min. Esto produjo 140 mg (35,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 217 (M+1)

Esquema 130:



Intermediario 260



N'–(ter–butildimetilosililo)–1–ciclopropilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: N–(ter–butilo)–1–ciclopropilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida

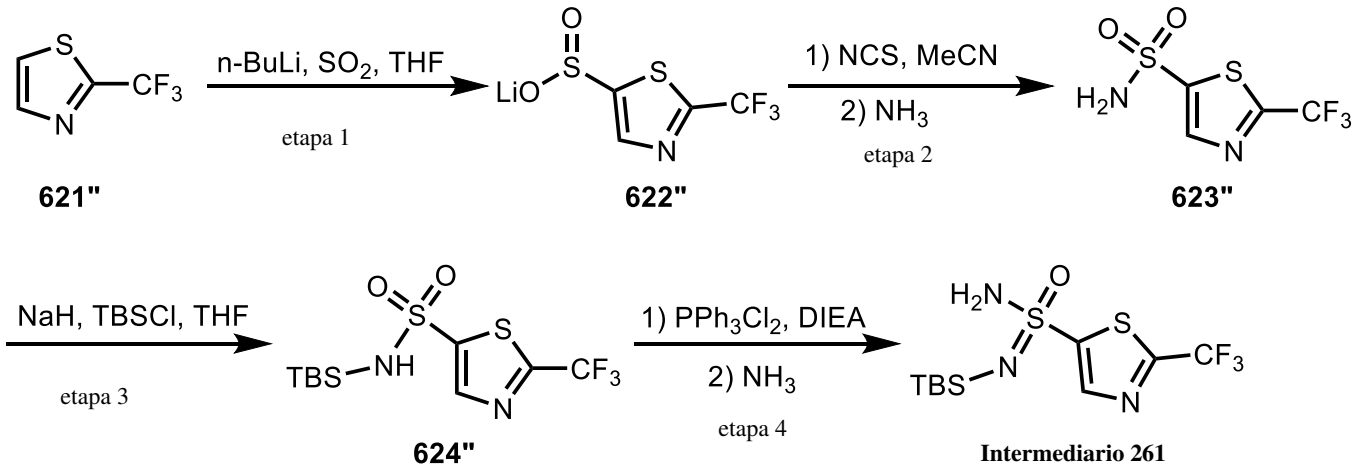
A una solución agitada de N–(ter–butilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida (3,0 g, 13,6 mmol) en DMF (100 mL) se agregaron ácido ciclopropiloborónico (3,51 g, 40,8 mmol) y Cu_2O (1,93 g, 13,6 mmol) en porciones a T. A. A la mezcla anterior se agregó piridina (3,22 g, 40,8 mmol) por goteo a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 70 ˚C bajo aire. La solución resultante se filtró, la torta filtro se lavó con EtOAc (50 mL). El lavado y el filtrado se diluyeron con agua (100 mL), y luego se extrajeron con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:6). Esto produjo el compuesto del título (1,4 g, 39,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 262 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,14 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 3,86–3,76 (m, 1H), 1,15 (s, 9H), 1,09–0,96 (m, 4H). Ar–H a 8,14 (d, J = 4,7 Hz, 1H) tiene correlaciones con CH_2 de ciclopropilo a 1,09–0,96 (m, 4H) y CH a 3,86–3,76 (m, 1H) en NOESY.

Etapa 2: 1–Ciclopropilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida

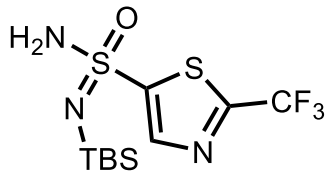
A HCl (30 mL, conc.) se agregó N–(ter–butilo)–1–ciclopropilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonamida (1,40 g, 5,36 mmol) en porciones a T. A. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La solución resultante se concentró al vacío. Esto produjo el compuesto del título (1,1 g, bruto) en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 206 (M+1).

Las Etapas 3–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **588”** a Intermediario **253** a los que se muestran en el Esquema **123** a fin de lograr Intermediario **260** a partir de compuesto **619”**. MS–ESI: 319 (M+1).

Esquema 131:



Intermediario 261



N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(trifluorometilo)tiazol–5–sulfonimidamida

Etapa 1: 2–(trifluorometilo)tiazol–5–sulfinato de litio

A una solución agitada de 2–(trifluorometilo)tiazol (500 mg, 3,27 mmol) en THF (10 mL) bajo nitrógeno se agregó n–BuLi (2,5 M en hexano, 3,3 mL, 8,17 mmol) por goteo a –78 ˚C. La solución resultante se agitó durante 20 min a –78 ˚C. A la solución anterior se introdujo SO_2 (g) con burbujeo a –78 ˚C durante 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a T. A., y se concentró al vacío. Esto produjo 1,5 g (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS–ESI: 216 (M–1).

Etapa 2: 2–(Trifluorometilo)tiazol–5–sulfonamida

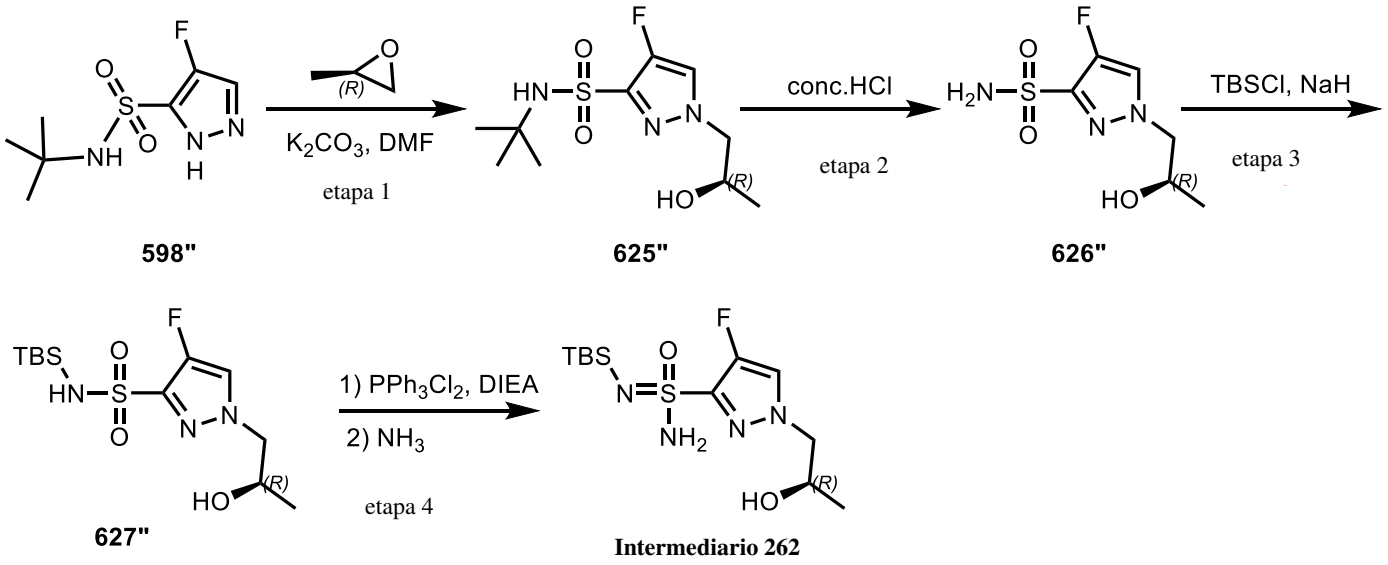
A una solución agitada de 2–(trifluorometilo)tiazol–5–sulfinato de litio (1,5 g, bruto de la última etapa) en ACN (10 mL) se agregó NCS (4,38 g, 32,7 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. A la solución anterior se introdujo NH_3 (g) con burbujeo a 0˚C durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla se disolvió EtOAc (200 mL) luego se lavó con agua (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se

purificó por Prep–TLC con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo 160 mg (21,1 % en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 231 (M–1).

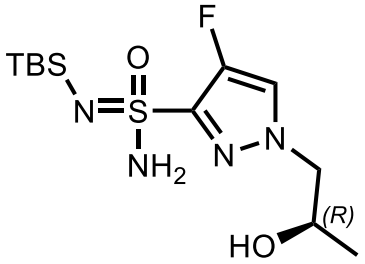
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 5,32 (s, 2H).

Las Etapas 3–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **593"** a Intermediario **254** a los que se muestran en el Esquema **124** a fin de lograr Intermediario **261** a partir de compuesto **623"**. MS–ESI: 346 (M+1).

Esquema 132:



Intermediario 262



N'–(ter–butildimetilosililo)–4–fluoro–1–((R)–2–hidroxipropilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

Etapa 1: (R)–N–(ter–butilo)–4–fluoro–1–(2–hidroxipropilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida

A una solución agitada de N–(ter–butilo)–4–fluoro–1H–pirazol–5–sulfonamida (1,0 g, 4,52 mmol) en DMF (20 mL) bajo nitrógeno se agregaron K_2CO_3 (1,87 g, 13,56 mmol) y (R)–2–metiloxirano (524 mg, 9,04 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100 ˚C. La reacción se apagó con 25 mL de agua, y se extrajo con 3 x 30 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El

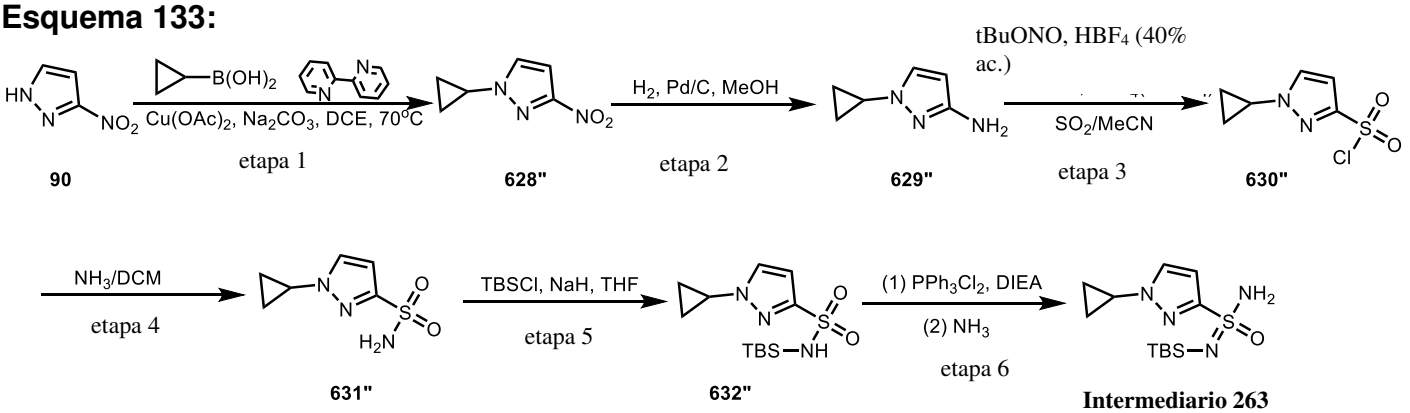
residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:3). Esto produjo 820 mg (65,0 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 280 (M+1).

Etapa 2: (R)–4–fluoro–1–(2–hidroxipropilo)–1H–pirazol–3–sulfonamida

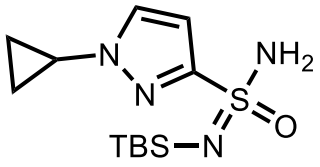
A HCl agitado concentrado (10 mL) se agregó (R)–N–(ter–butilo)–4–fluoro–1–(2–hidroxipropilo)–1H– pirazol–3–sulfonamida (820 mg, 2,94 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A., y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc (100 %). Esto produjo 600 mg (91,5 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 224 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 7,98 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 5,03 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,09–3,90 (m, 3H), 1,07 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H). Ar–H a 7,98 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H) tiene correlación con CH_2 a 4,09–3,90 (m, 3H) en NOESY.

Las Etapas 3–4 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **588”** a Intermediario **253** a los que se muestran en el Esquema **123** a fin de lograr Intermediario **262** a partir de compuesto **626”**. MS–ESI: 337 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 7,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,00 (br s, 1H), 4,07–3,89 (m, 3H), 1,10–1,02 (m, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Esquema 133:



Intermediario 263



<u>N'–(ter–butildimetilosililo)–1–ciclopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida</u>

Etapa 1: 1–Ciclopropilo–3–nitro–1H–pirazol

A una solución agitada de 3–nitro–1H–pirazol (20,0 g, 177 mmol) y ácido ciclopropiloborónico (30,4 g, 353 mmol) en DCE (500 mL) se agregó 2,2'–bipiridina (27,6 g, 177 mmol) por goteo a T. A. A la solución anterior se agregaron Na_2CO_3 (18,8 g, 177 mmol) y $Cu(OAc)_2$ (32,1 g, 177 mmol) en porciones a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 70 ˚C bajo aire. La mezcla se dejó enfriar hasta T. A., luego se filtró. La torta filtro se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con agua (500 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:10). Esto produjo el compuesto del título (12,0 g, 44,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,96 (tt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 1,21–1,13 (m, 2H), 1,13–1,03 (m, 2H). CH de ciclopropano a 3,96 (tt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H) tiene correlación con Ar–H a 8,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H) en NOESY.

Etapa 2: 1–Ciclopropilo–1H–pirazol–3–amina

A una solución agitada de 1–ciclopropilo–3–nitro–1H–pirazol (12,0 g, 78,4 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó Pd/C (10 % en peso, 120 mg) en porciones a T. A. bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 16 h a T. A. bajo hidrógeno con un balón de hidrógeno, entonces se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. Esto produjo el compuesto del título (8,68 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 124 (M+1).

Etapa 3: cloruro de 1–Ciclopropilo–1H–pirazol–3–sulfonilo

A una solución agitada de 1–ciclopropilo–1H–pirazol–3–amina (1,0 g, 8,13 mmol) en ACN (10 mL) bajo nitrógeno se agregó HBF_4 (40 % en peso en agua, 2,68 g, 12,2 mmol) por goteo a 0 ˚C. A la solución anterior se agregó ter–butilo nitrito (1,26 g, 12,2 mmol) por goteo con agitación a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 ˚C. Esta solución se asignó como solución A. A una solución agitada de CuCl (2,41 g, 24,4 mmol) en ACN (5 mL) se introdujo SO_2 (g) burbujeado durante 10 min a 0 ˚C, esta solución se asignó como solución B. A la solución B se agregó solución A por goteo con agitación a 0˚C durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0˚C, entonces se dejó reaccionar, con agitación, durante un tiempo adicional 3 h a T. A. La reacción se apagó con agua/hielo (10 mL), y entonces se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al

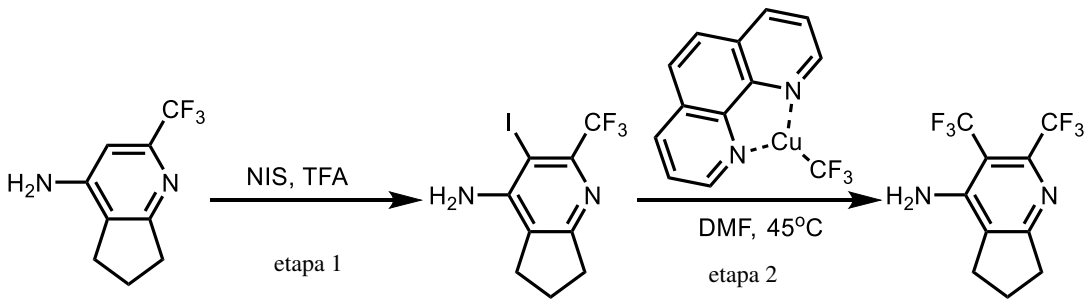
vacío. Esto produjo el compuesto del título (1,5 g, bruto) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin otra purificación.

Etapa 4: 1–Ciclopropilo–1H–pirazol–3–sulfonamida

A DCM agitado (25 mL) se hizo burbujear NH_3 (g) durante 15 min a 0˚C, y esto fue seguido de la adición de cloruro de 1–ciclopropilo–1H–pirazol–3–sulfonilo (1,50 g, bruto de la última etapa) en DCM (10 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A., y luego se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). Esto produjo el compuesto del título (250 mg, 16,4 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 186 (M–1).

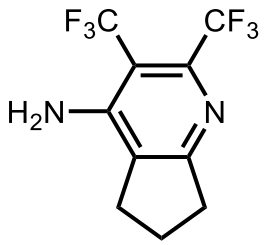
Etapas 5–6 utilizaron procedimientos similares para la conversión de compuesto **588"** a Intermediario **253** a los que se muestran en el Esquema **123** a fin de lograr Intermediario **263** a partir de compuesto **631"**. MS–ESI: 301 (M+1).

Esquema 134:



354" **633"** **Intermediario 264**

Intermediario 264



2,3–Bis(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

Etapa 1: 3–Yodo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

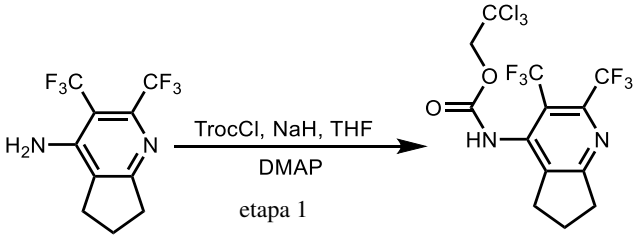
A una solución agitada de 2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (2,0 g, 9,89 mmol) en TFA (20 mL) bajo nitrógeno se agregó NIS (3,34 g, 14,8 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 16 h a T. A. La mezcla resultante se

concentró al vacío. El residuo se diluyó con 50 mL de agua, y entonces se extrajo con 3 x 80 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (9:1). Esto produjo 2 g (61,6 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 329 (M+1).

Etapa 2: 2,3–Bis(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina

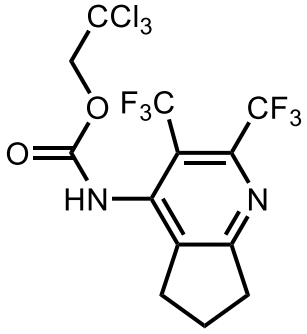
A una solución agitada de 3–yodo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (450 mg, 1,37 mmol) en DMF (5 mL) en un tubo sellado bajo nitrógeno se agregó (1,10–fenantrolina) (trifluorometilo)cobre(I) (1,72 g, 5,48 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 45 ˚C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD Columna, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1 % $NH_3{\cdot}H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 20 % B a 35 % B en 10 min; UV 254 nm; RT: 9,14 min. Esto produjo 150 mg (40,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS–ESI: 271 (M+1).

Esquema 135:



Intermediario 264 **Intermediario 265**

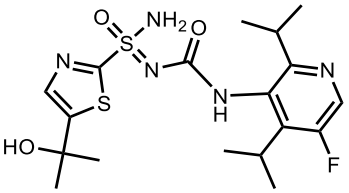
Intermediario 265



(2,3–Bis(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato

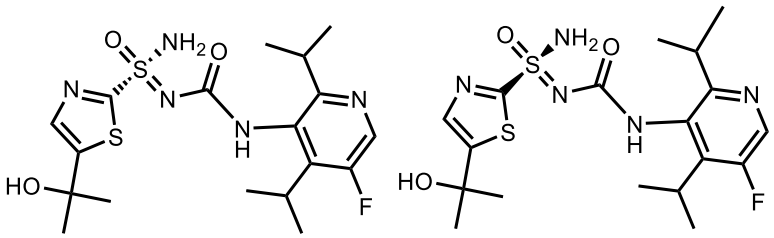
A una solución agitada de 2,3–bis(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–amina (125 mg, 0,46 mmol) en THF (15 mL) bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, 56 mg, 1,39 mmol) en porciones a 0 ˚C. A esto se agregó DMAP (28 mg, 0,23 mmol) a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 20 min a 35 ˚C. A la solución anterior se agregó 2,2,2–tricloroetilo carbonocloridato (1,96 g, 9,25 mmol) por goteo con agitación a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 días a 35 ˚C. La reacción luego se apagó con 30 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 40 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1:9). Esto produjo 13 mg (6,2 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 445/447/449 (M+1).

Ejemplo 1 (Compuesto 165)



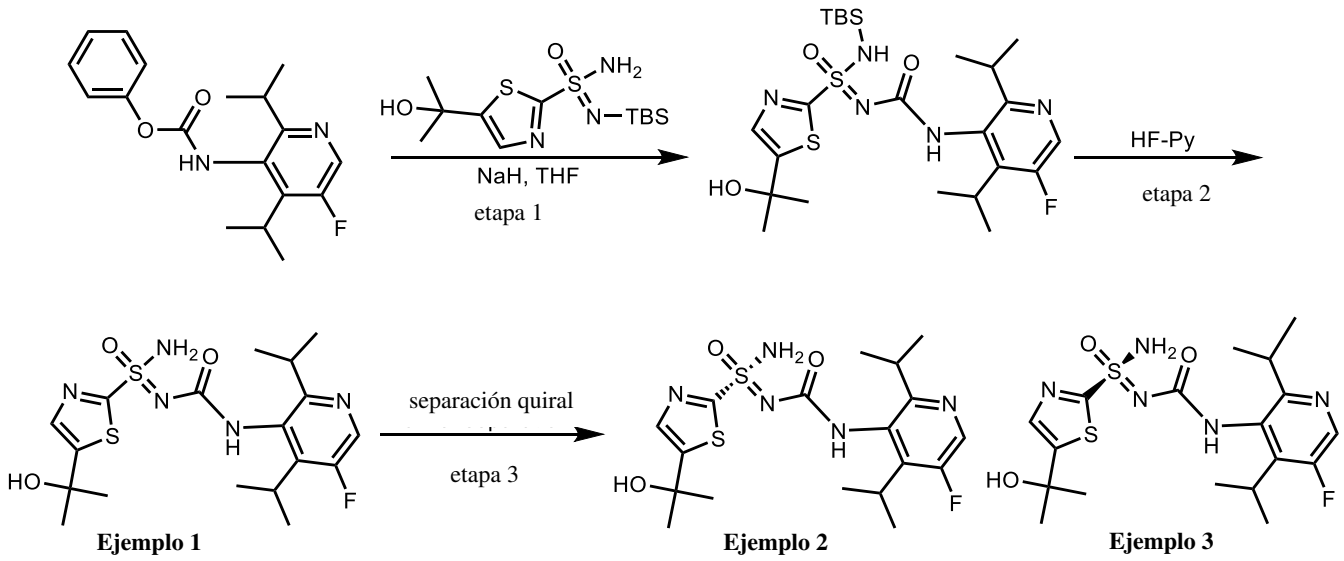
N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida (Esquema 1)

Ejemplos 2 y 3 (Compuestos 165a y 165b)



Ejemplos 2 y 3 (estereoquímica arbitrariamente asignada)

(R)– y (S)– N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida



Etapa 1: N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxi– propan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida (206 mg, 0,61 mmol) en THF (10 mL). A la solución anterior se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 73,6 mg, 1,84 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Luego una solución de fenilo (5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamato (194 mg, 0,61 mmol) en THF (10 mL) se agregó a la solución anterior. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un tiempo adicional 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 5 x 20 mL de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron. Esto produjo 360 mg compuesto del título bruto en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 558(M+1).

Etapa 2: N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2– sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((5–fluoro–2,4–diiso–propilo– piridin–3–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida (360 mg, bruto) en THF (5 mL) y HF piridina (0,10 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó

por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3) y ACN (30 % a 60 % gradiente en 7 min); Detector, 254/210 nm. Esto produjo 70 mg de **Ejemplo 1** en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 444 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (br s, 3H), 5,82 (s, 1H), 3,25–3,05 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

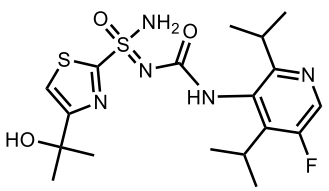
Etapa 3: Resolución quiral

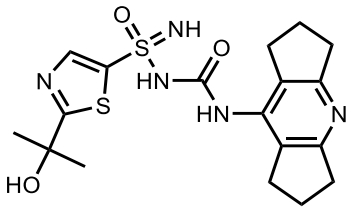
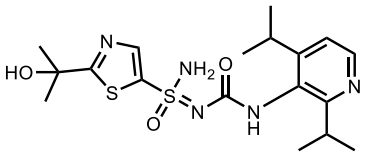
El producto (100 mg, Ejemplo 1) se separó con la siguiente condición: Columna: CHIRALPAK ID, 2*25 cm (5 um); Fase móvil A: Hex grado HPLC (0,1 % FA), Fase B: EtOH grado HPLC; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: 15 % B a 15 % B en 18 min; 220/254 nm; Rt1: 9,555 min; Rt2: 14,358 min. Esto produjo 24,6 mg (97,9 % ee, 49,2 %) de **Ejemplo 2** (rápida elución) en forma de un sólido de color blanco, y 22,8 mg (98,9 % ee, 45,6 %) de **Ejemplo 3** en forma de un sólido de color blanco. La estereoquímica absoluta no se confirmó.

Ejemplo 2: MS–ESI: 444 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (br s, 3H), 5,82 (s, 1H), 3,25–3,05 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

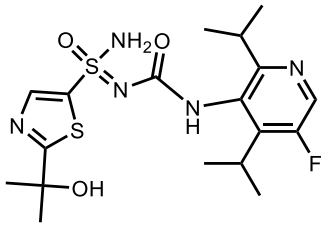
Ejemplo 3: MS–ESI: 444 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (br s, 3H), 5,82 (s, 1H), 3,25–3,05 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Tabla 15. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **1** y el Esquema **1**, a partir de materiales de partida apropiados.

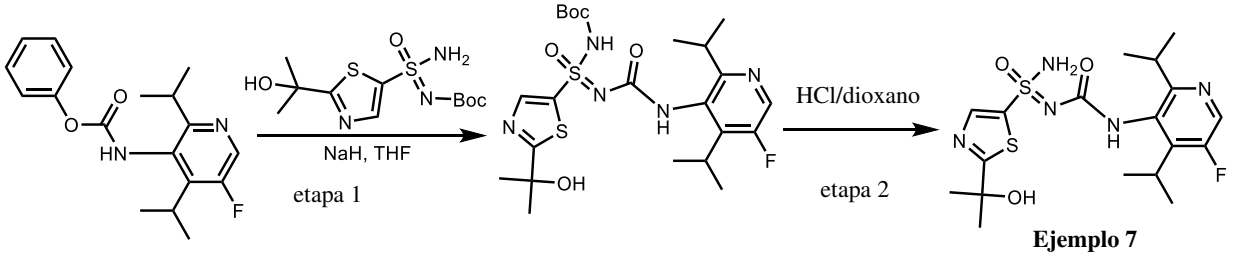
Ejemplo #	Compuesto Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
4	163		N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	444

5	128		N–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	422
6	110		N'–((2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	426

Ejemplo 7 (Compuesto 164)



N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (Esquema 1A)



Ejemplo 7

Etapa 1: Ter–butilo (N–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo) carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo) tiazol–5–sulfonimidoílo)carbamato

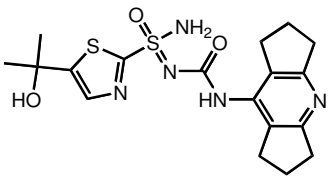
En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ter–butilo (amino(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ6–sulfanilideno)carbamato (327 mg, 1,02 mmol) en THF (10 mL). A la solución agitada se agregó

NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 122 mg, 3,05 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Luego se agregó una solución de fenilo N–[5–fluoro–2,4–bis(propan–2–ilo)piridin–3–ilo]carbamato (322 mg, 1,02 mmol) en THF (10 mL). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un tiempo adicional 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 3 mL de agua. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo 500 mg compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 544 (M+1).

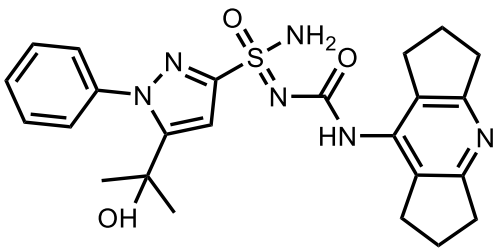
Etapa 2: N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5– sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó ter–butilo (N–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)–carba–moílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidoílo)carbamato (500 mg bruto) en HCl(4M)/dioxano (20 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3) y ACN (5 % a 41 % gradiente en 6 min); Detector, 254/210 nm. Esto produjo 90 mg de **Ejemplo 7** en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 444 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,29–3,05 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,20–0,99 (m, 12H).

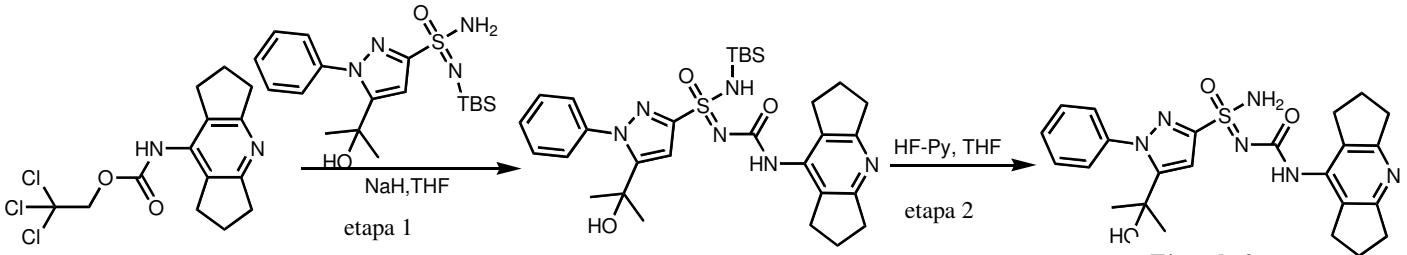
Tabla 16. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **7** y el Esquema **1A**, a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
8	167		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	422

Ejemplo 9 (Compuesto 159)



N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (esquema 2)



Ejemplo 9

Etapa 1: *N*–(*ter*–butildimetilosililo)–*N'*–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo) –5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

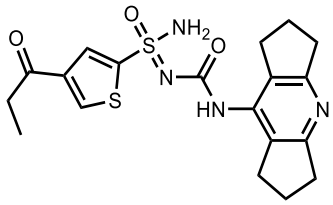
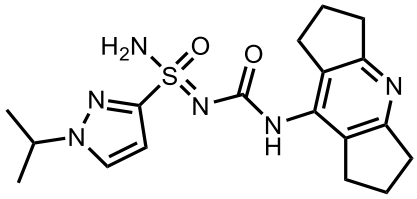
En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó *N*–(*ter*–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonoimidamida (160 mg, 0,41 mmol) en THF (10 mL). A la solución agitada se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 48,7 mg, 1,22 mmol) a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Luego se agregó 2,2,2–tricloroetilo (1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (142 mg, 0,41 mmol) a la solución de reacción. La solución resultante se dejó reaccionar con agitación durante un tiempo adicional 2 h mientras la temperatura se mantenía a 40˚C en un baño de aceite. La reacción luego se apagó mediante la adición de 10 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 5 x 20 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó usando TLC con DCM/MeOH = 10:1. Esto produjo 230 mg (95,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS–ESI: 595 (M+1).

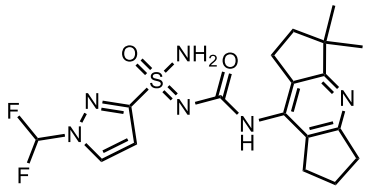
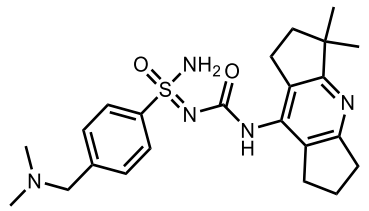
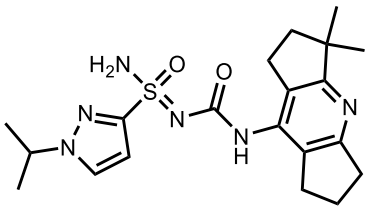
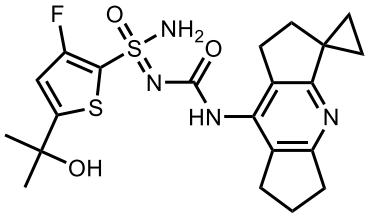
Etapa 2: *N'*–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo) –1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

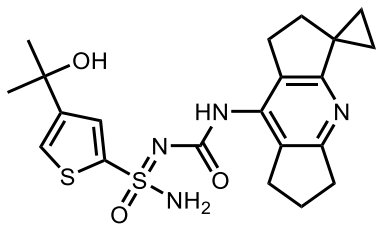
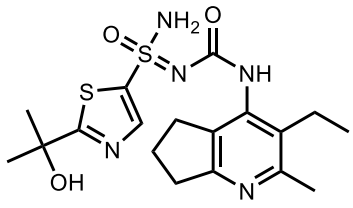
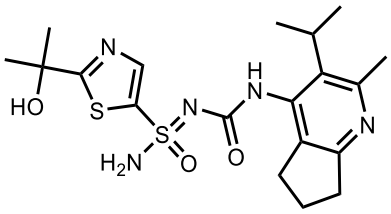
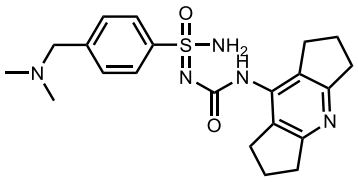
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó N–(ter–butildimetilosililo)–N'–

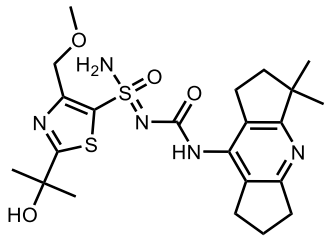
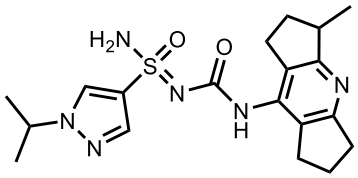
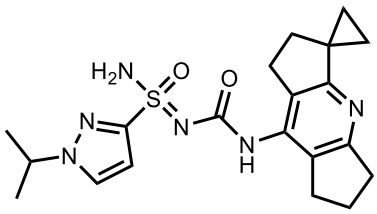
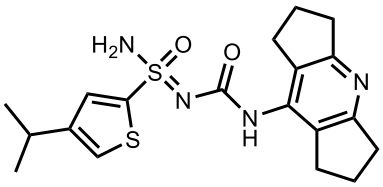
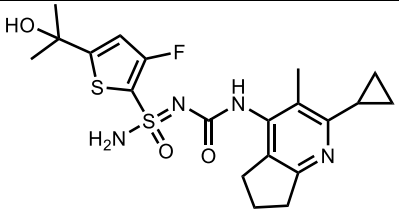
((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (230 mg, 0,39 mmol) en THF (8 mL). A la solución anterior se agregó HF–Piridina (0,1 mL) por goteo. La solución resultante se agitó durante 30 min a T. A. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3{\cdot}H_2O$) y ACN (10 % a 54 % gradiente durante 6 min); Detector, UV, 210/254 nm. Esto produjo 102 mg (53,8 %) de **Ejemplo 9** en forma de un sólido blanquecino. **MS–ESI**: 481 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,52 (s, 5H), 6,75 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 2,00–1,80 (m, 4H), 1,34 (s, 6H).

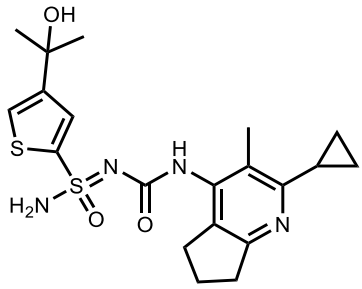
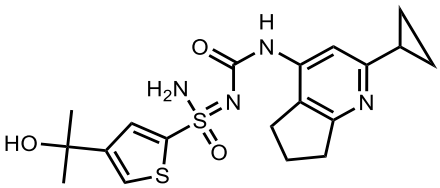
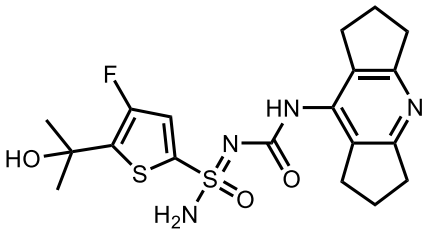
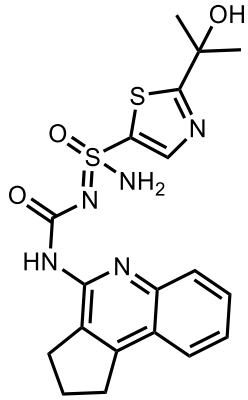
Tabla 17. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **9** y el Esquema **2** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Comp. Núm.	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
10	135		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–propionilotiofeno–2–sulfonimidamida	419
11	119		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	389

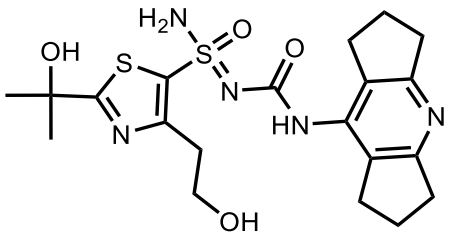
12	122		1–(difluorometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	425
13	125		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–((dimetilamino)metilo)bencenosulfonimidamida	442
14	126		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	417
15	101		3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	465

16	114		4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	447
17	117		N'–((3–etilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	424
18	116		2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–isopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	438
19	130		4–((dimetilamino)metilo)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	414

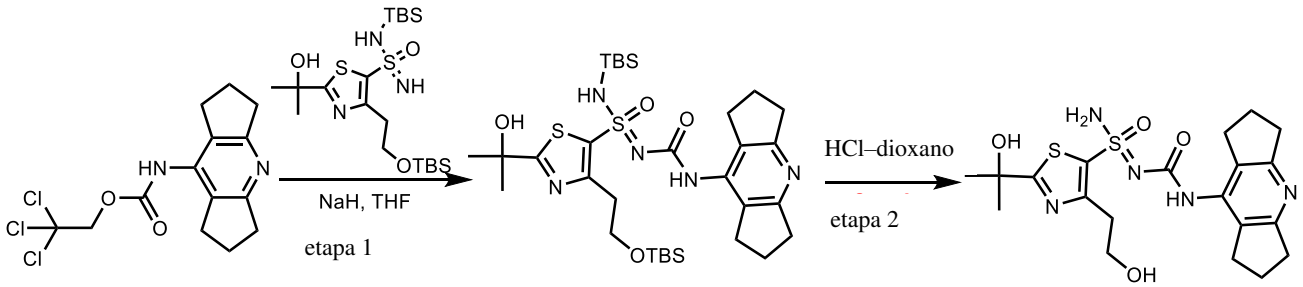
20	170		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–(metoximetilo)tiazol–5–sulfonimidamida	494
21	171		1–isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	403
22	172		1–isopropilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	415
23	173		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–isopropilotiofeno–2–sulfonimidamida	405
24	174		N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–	453

			5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	
25	175		N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	435
26	176		N'–((2–ciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	421
27	177		4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	439
33	111		N'–((2,3–dihidro–1H–ciclopenta[c]quinolin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	432

Ejemplo 28 (Compuesto 118)



N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxietilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (esquema 2A)



Ejemplo 28

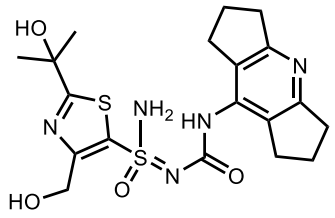
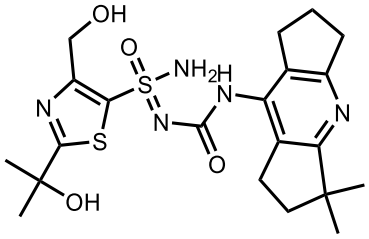
Etapa 1: *N*–(*ter*–butildimetilosililo)–4–(2–((*ter*–butildimetilosililo)oxi)etilo)–*N'*–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

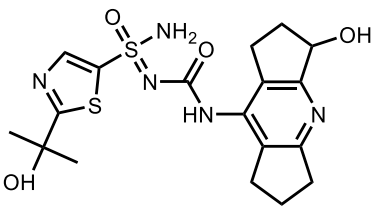
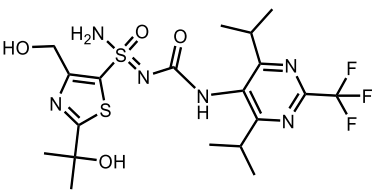
En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó N–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–((ter–butildimetilo– sililo)oxi)etilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (200 mg, 0,41 mmol) en THF (15 mL). A la solución anterior se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite, 32,8 mg, 0,82 mmol); luego, se agregó 2,2,2–tricloroetilo (1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (142 mg, 0,41 mmol) en la solución de reacción. La solución resultante se agitó durante 30 min a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 5,0 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 15 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 210 mg (75 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS–ESI: 694 (M+1).

Etapa 2: *N'*–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxietilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

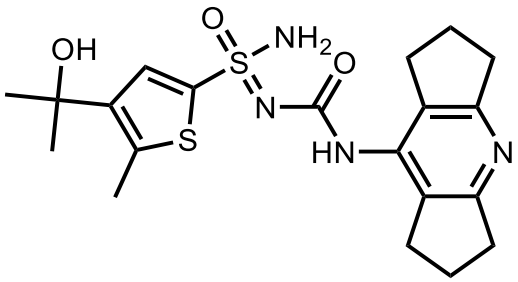
En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó N–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–((ter–butildimetilo– sililo)oxi)etilo)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (200 mg, 0,29 mmol) en HCl en dioxano (10 mL, 4 M). La solución resultante se agitó durante 30 min a T. A. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm 5 µm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3) y ACN (4 % a 28 % gradiente en 5 min); Detector, UV 254/220 nm. Esto produjo 90 mg (67 %) de **Ejemplo 28** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 466 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,76 (br s, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,90–4,70 (br s, 1H), 3,80–3,60 (m, 2H), 3,20–3,00 (m, 2H), 2,90–2,60 (m, 8H), 2,10–1,80 (m, 4H), 1,48 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Tabla 18. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **28** y el **Esquema 2A** a partir de materiales de partida apropiados.

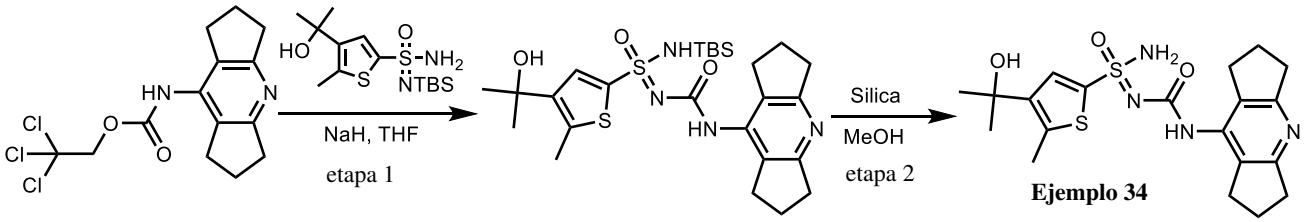
Ejemplo #	Compuesto Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
29	150		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	452
30	121		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	480

31	178		N'–((3–hidroxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	438
32	179		N'–((4,6–diisopropilo–2–(trifluorometilo)pirimidin–5–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	525

Ejemplo 34 (Compuesto 107)



N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilotiofeno–2–sulfonimidamida (esquema 2B)



Etapa 1: *N*–(*ter*–butildimetilosililo)–*N'*–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo) –4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilotiofeno–2–sulfonimidamida

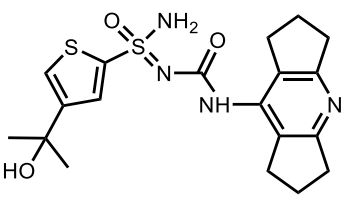
N–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5– metilotiofeno–2–sulfonoimidamida (250 mg, 0,72 mmol) en THF (10 mL). A la solución anterior se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite, 57,2 mg, 1,43 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Luego se agregó 2,2,2–tricloroetilo (1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (251 mg, 0,72 mmol) a la solución de reacción. La solución resultante se dejó

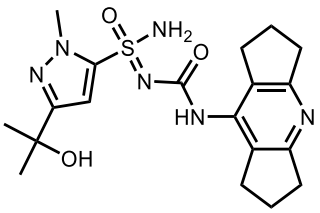
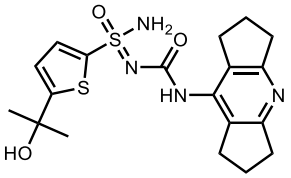
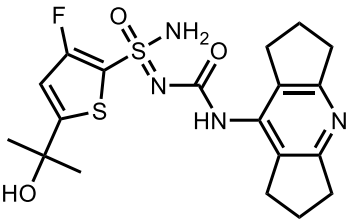
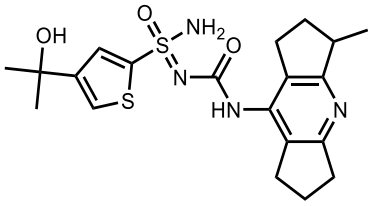
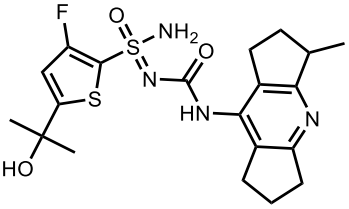
reaccionar, con agitación, durante un tiempo adicional 16 h a 30˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 10 mL de agua. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 270 mg (68,6 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 549 (M+1).

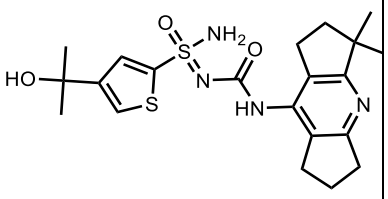
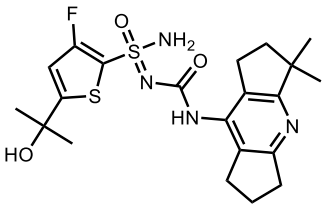
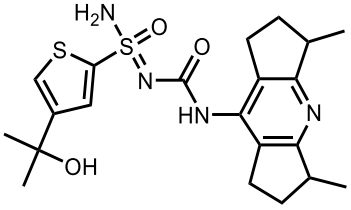
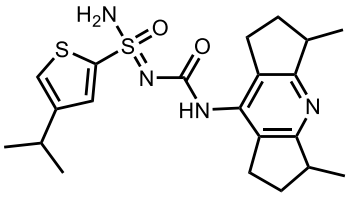
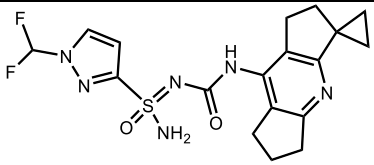
Etapa 2: *N'*–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo) –5–metilotiofeno–2–sulfonimidamida

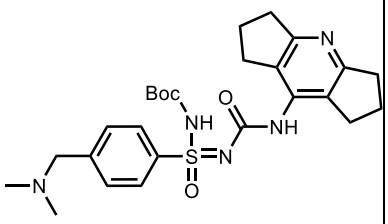
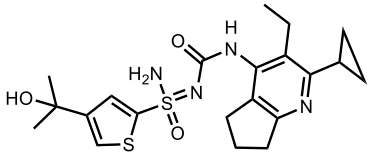
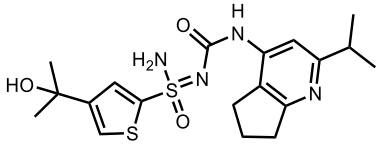
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclo–penta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilotiofeno–2–sulfonimidamida (270 mg, 0,49 mmol) en CH_3OH (10 mL). A la solución anterior se agregó gel de sílice (5,0 g). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (8:1). El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19*250 mm; fase móvil, agua (0,1 % FA) y ACN (10 % a 40 % gradiente en 7 min); Detector, UV. Esto produjo 100 mg (46,78 %) de **Ejemplo 34** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 435 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ: 8,72 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (br s, 2H), 7,48 (s, 1H), 5,11 (br s, 1H), 2,81–2,74 (m, 4H), 2,73–2,71 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,99–1,92 (m, 4H), 1,44 (s, 6H).

Tabla 19. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **34** y el **Esquema 2B** a partir de materiales de partida apropiados.

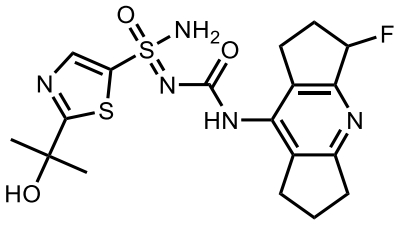
Ejemplo #	Compuesto Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
35	155		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	421

36	166		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–metilo–1H–pirazol–5–sulfonimidamida	419
37	149		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	421
38	105		3–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	439
39	141		4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	435
40	103		3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	453

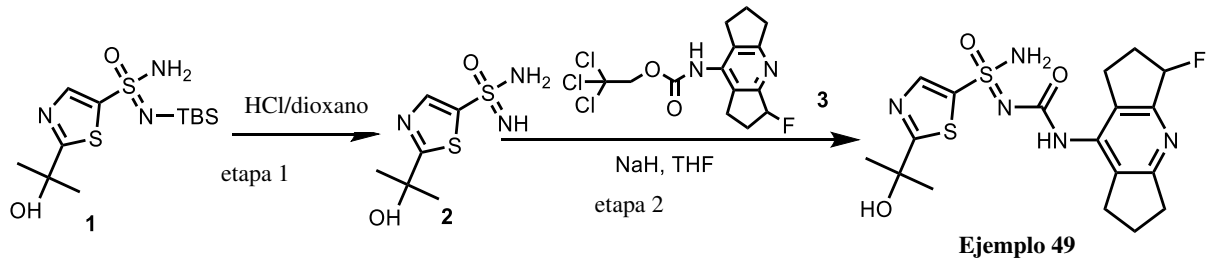
41	127		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	449
42	102		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	467
43	131		N'–((3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	449
44	123		N'–((3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–isopropilotiofeno–2–sulfonimidamida	433
45	180		1–(difluorometilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–	423

			diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	
46	113		ter–butilo (4–((dimetilamino)metilo)–N–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)fenilosulfonimidoílo)carbamato	514
47	181		N'–((2–ciclopropilo–3–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	449
48	182		4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	423

Ejemplo 49 (Compuesto 183)



N'–((3–fluoro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (Esquema 3)



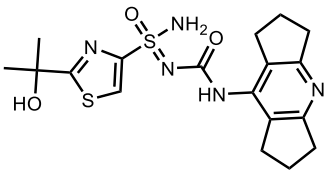
Etapa 1: 2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó N–(ter–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)– 1,3–tiazol–5–sulfonoimidamida (2,0 g, 5,96 mmol) en dioxano (50 mL) y HCl ac. (10 mL, 12 M). La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo 2,0 g compuesto del título bruto en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 222 (M+1).

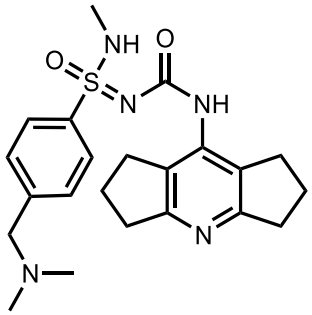
Etapa 2: N'–((3–fluoro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxi– propan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se colocó una solución de 2,2,2–tricloroetilo (3–fluoro–1,2,3,5,6,7–hexa– hidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (66 mg, 0,18 mmol) en THF (2,0 mL). Esto fue seguido de la adición de NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 14,4 mg, 0,36 mmol) a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. A esto se agregó 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1,3–tiazol–5–sulfonoimidamida (40 mg, 0,18 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 45˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 0,5 mL de agua. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19*250 mm; fase móvil, agua (0,05 % FA) y ACN (5 % a 30 % gradiente en 7 min); Detector, UV. Esto produjo 5,4 mg (6,8 %) de **Ejemplo 49** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 440 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,99–5,60 (m, 1H), 3,00–2,60 (m, 8H), 2,10–1,90 (m, 2H), 1,51 (s, 6H).

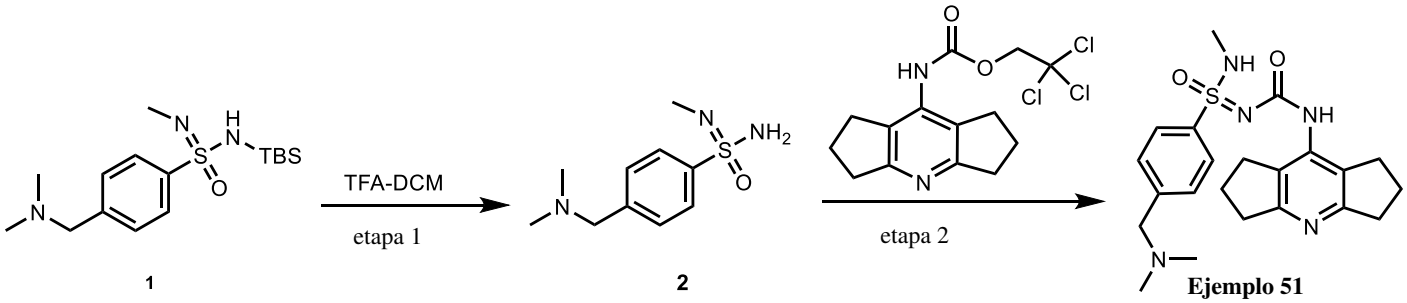
Tabla 20. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **49** y el **Esquema 3** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Compuesto Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
50	154		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–4–sulfonimidamida	422

Ejemplo 51 (Compuesto 120)



4–((Dimetilamino)metilo)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–N–metilobencenosulfonimidamida (esquema 3A)



Etapa 1: 4–((Dimetilamino)metilo)–*N'*–metilobencenosulfonimidamida

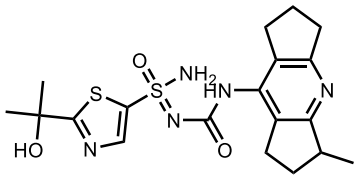
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó N–(ter–butildimetilosililo)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–metilobencenosulfonimidamida (600 mg, 1,76 mmol) en DCM (3,0 mL) a T. A. A esa solución agitada se agregó TFA (3 mL, 40 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto (500 mg) se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones (Columna: XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM, NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Caudal:

60 mL/min; Gradiente: 5 % B a 45 % B en 8 min; 254/210 nm; Rt: 6,13 min) a fin de lograr el compuesto del título (250 mg, 62,6 %) en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 228 (M+1).

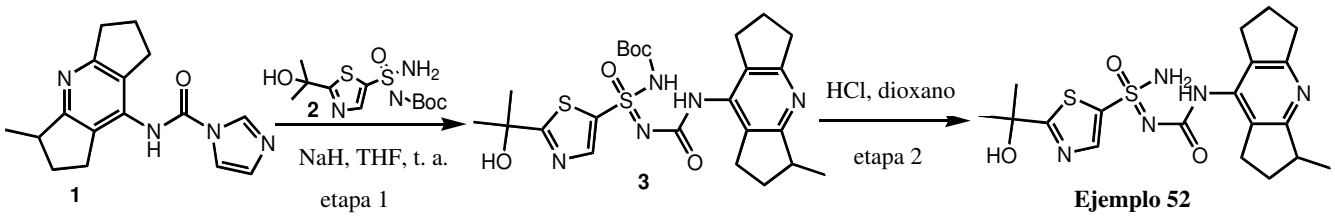
Etapa 2: 4–((Dimetilamino)metilo)–*N'*–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo) –*N*–metilobencenosulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 4–((dimetilamino)metilo)–N'–metilobencenosulfonimidamida (180 mg, 0,79 mmol) en THF (10 mL) a 0˚C. A una solución agitada se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 63,2 mg, 1,58 mmol) en porciones a 0˚C. La mezcla resultante se agitó durante 15min a 0˚C. A la mezcla anterior se agregó 2,2,2–tricloroetilo (1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (277 mg, 0,79 mmol) en THF (3 mL) por goteo a 0˚C. La mezcla resultante se agitó durante un tiempo adicional de 2h a T. A. La reacción se apagó mediante la adición de agua/hielo (0,5 mL) a 0˚C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto bruto (300 mg) se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones (Columna: XBridge Prep OBD C18 30 x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN (5 % a 50 % gradiente en 7 min), Caudal: 60 mL/min; 254/210 nm detector de UV; Rt 6,37 min) a fin de lograr **Ejemplo 51** en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 23 %). MS–ESI: 428(M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,84 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,85–2,73 (m, 4H), 2,73–2,65 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,00–1,80 (m, 4H).

Ejemplo 52 (Compuesto 162)



2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (esquema 4)



Etapa 1: Ter–butilo (2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]–piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidoílo)carbamato

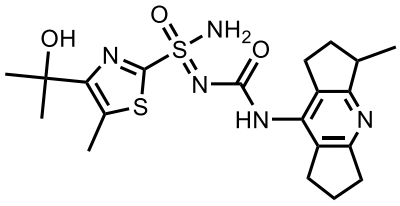
En un matraz de fondo redondo de 1 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de ter–butilo (amino(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ6–sulfanilideno)carbamato (12,8 g, 40 mmol) en THF (300 mL). Esto fue seguido de la adición de NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 2,66 g, 66,4 mmol) en varios lotes a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 20 min a T. A. A esto se agregó una solución de N–(3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida (7,5 g, 27 mmol) en DMF (50 mL) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se apagó mediante la adición de 10 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 2 x 300 mL de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 3 x 200 mL H_2O, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 3,5 g (24,6 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 536 (M+1).

Etapa 2: 2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)– carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida

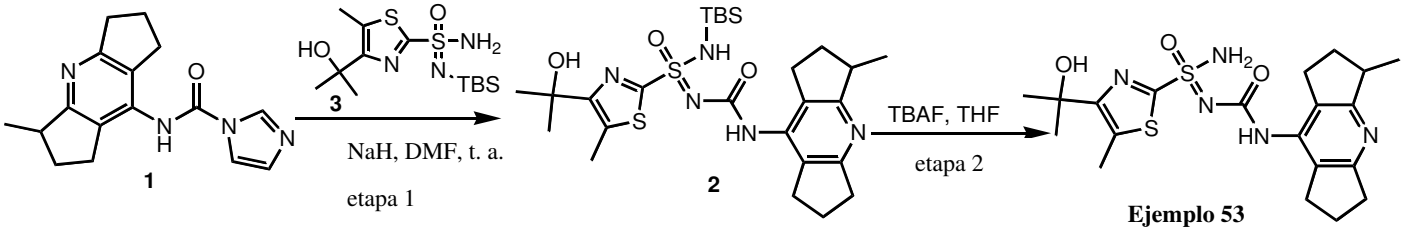
En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó una solución de ter–butilo (2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidoílo)carbamato (3,5 g, 6,53 mmol) en dioxano (210 mL). Esto fue seguido de la adición de HCl (52,5 mL, 12 M) por goteo con agitación a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. El valor de pH de la solución se ajustó a 7–8 con Na_2CO_3 (1,6 M). La solución resultante se extrajo con 4 x 500 mL de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3) y ACN (4 % a 22 % gradiente en 6 min); Detector, 220/254 nm UV. Esto produjo 2 g (71 %) de **Ejemplo 52** en forma de un sólido

de color blanco. MS–ESI: 436 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (br s, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,03–2,98 (m, 1H), 2,83–2,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,72–2,61 (m, 4H), 2,27–2,20 (m, 1H), 2,07–1,92 (m, 2H), 1,51–1,45 (m, 7H), 1,21–1,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H).

Ejemplo 53 (Compuesto 104)



4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–5–metilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida (esquema 4A)



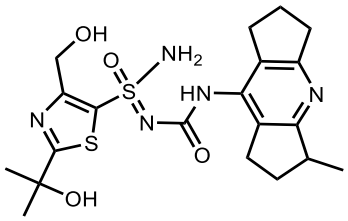
Etapa 1: N–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexa– hidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó N–(3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin– 8–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida (150 mg, 0,43 mmol) en DMF (15 mL). A la solución agitada se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite, 56,1 mg, 1,29 mmol). Esto fue seguido de la adición de la solución de N'–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilotiazol–2–sulfonimidamida (120 mg, 0,43 mmol) en DMF (5,0 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h a 30˚C en un baño de aceite. La reacción luego se apagó mediante la adición de 15 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 30 mL de EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto produjo 180 mg (74,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 564 (M+1).

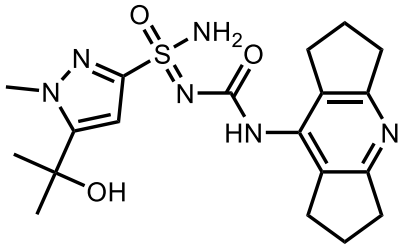
2: 4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–5–metilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó N–(ter–butildimetilosililo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5– metilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida (180 mg, 0,32 mmol) en THF (15 mL), y a la solución agitada se agregó TBAF (250 mg, 0,96 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 h a T. A. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, SunFire Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua (0,1 % FA) y ACN (12 % a 22 % gradiente en 10 min); Detector, UV 254 nm. Esto produjo 40 mg (27,87 %) de Ejemplo 53 en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 450 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d$_6$) δ 8,84 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 2,91–3,04 (m, 1H), 2,85–2,80 (m, 2H), 2,75–2,62 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,25–2,15 (m, 1H), 2,00–1,90 (m, 2H), 1,58(s, 6H), 1,42–1,40 (m, 1H), 1,20(d, J = 7,8Hz, 3H)

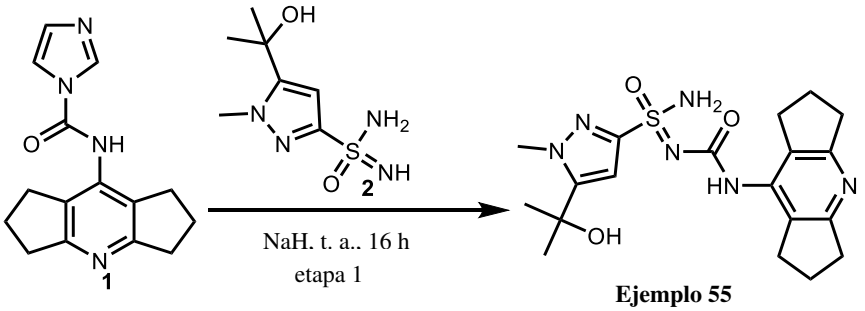
Tabla 21. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **53** y el **Esquema 4A** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
54	168		4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	466

Ejemplo 55 (Compuesto 158)



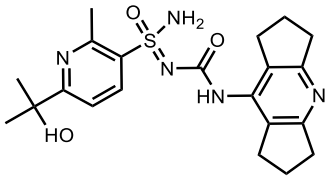
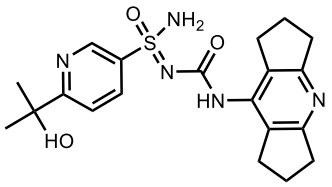
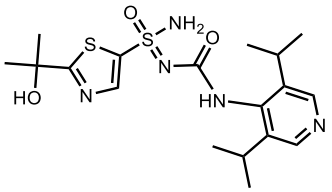
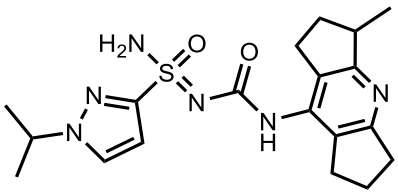
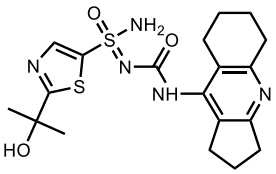
N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–metilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (esquema 5)

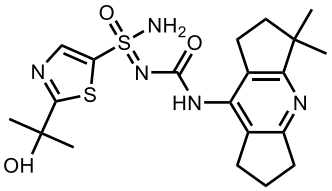
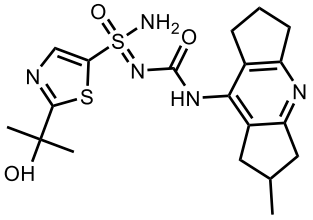
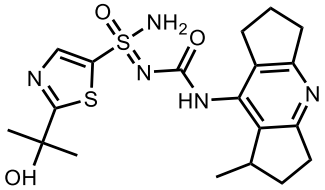
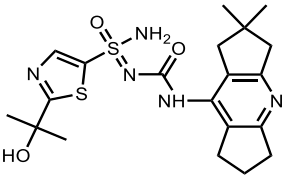


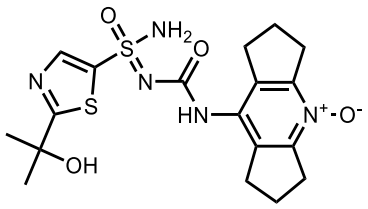
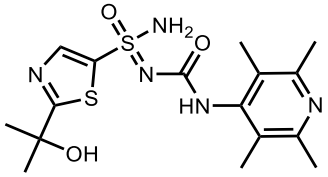
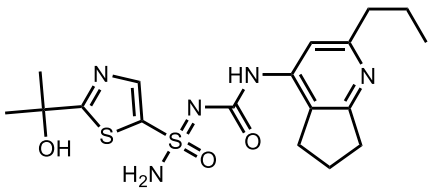
Ejemplo 55

En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó N–(1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)–1H–imidazol–1–carboxamida (246 mg, 0,92 mmol) en DMF (5 mL). A la solución anterior se agregaron 5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–metilo–1H–pirazol–3– sulfonimidamida (200 mg, 0,92 mmol) y NaH (60 % en peso, dispersión en aceite, 73,6 mg, 1,84 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La mezcla resultante se apagó con 3 mL de H_2O y se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3.H_2O$) y ACN (5 % a 38 % gradiente en 6 min); Detector, UV 210/254 nm. Esto produjo 8,2 mg (2,14 %) de Ejemplo 55 en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 419 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) 8,70 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,90–2,60 (m, 8H), 2,00–1,80 (m, 4H), 1,48 (s, 6H).

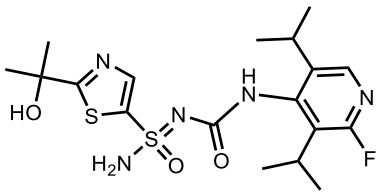
Tabla 22. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **55** y el **Esquema 5** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
56	157		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)–2–metilopiridina–3–sulfonimidamida	430
57	156		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida	416
58	160		N'–((3,5–diisopropilopiridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	426
59	129		1–isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	403
60	161		N'–((2,3,5,6,7,8–hexahidro–1H–ciclopenta[b]quinolin–9–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–	436

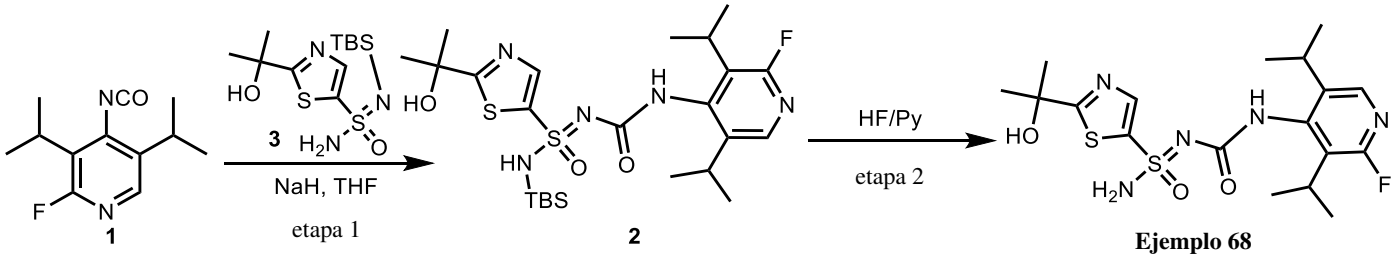
			5–sulfonimidamida	
61	153		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	450
62	152		2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	436
63	151		2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	436
64	147		N'–((2,2–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	450

65	146		8–(3–(amino(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–□6–sulfanilideno)ureido)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina 4–óxido	438
66	133		2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2,3,5,6–tetrametilopiridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	398
67	112		2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–propilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	424

Ejemplo 68 (Compuesto 115)



N'–((2–fluoro–3,5–diisopropilopiridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (esquema 6)



Etapa 1: N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((2–fluoro–3,5–diisopropilopiridin–4–

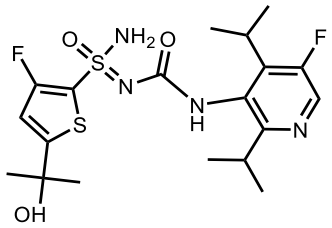
ilo)carbamoílo)–2–(2– hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2–fluoro–4–isocianato–3,5–diisopropilopiridina (240 mg, 1,22 mmol) en THF (10 mL), y a la solución agitada se agregaron NaH (60 % en peso, dispersión en aceite, 59 mg, 2,45 mmol) y N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (410 mg, 1,22 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25˚C. La reacción luego se apagó mediante la adición de 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 20 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. Esto produjo 400 mg (59 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 558 (M+1).

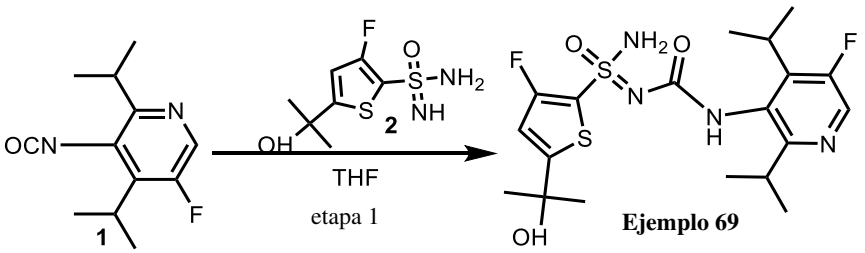
Etapa 2: N'–((2–fluoro–3,5–diisopropilopiridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5– sulfonimidamida

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocaron N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((2–fluoro–3,5–diisopropilo– piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (400 mg, 0,72 mmol) en THF (10 mL) y HF–piridina (31 mg, 1,08 mmol, 70 % en peso). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25˚C. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm 5 µm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3) y ACN (5 % a 35 % gradiente en 6 min); Detector, UV 220/254 nm. Esto produjo 200 mg (63 %) de **Ejemplo 68** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 443 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD–d_4) δ 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 3,30–3,00 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,50–1,10 (m, 12H).

Ejemplo 69 (Compuesto 106)



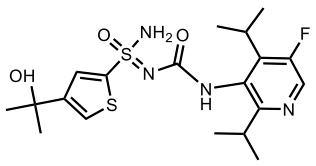
3–Fluoro–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida (esquema 7)

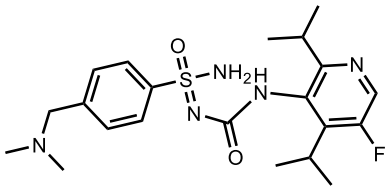
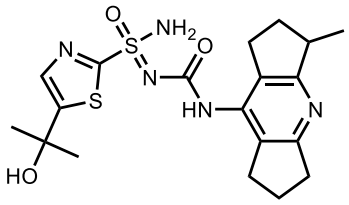
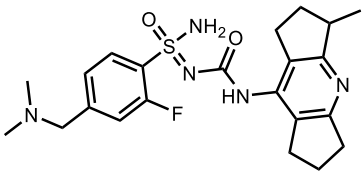
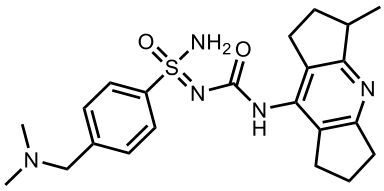


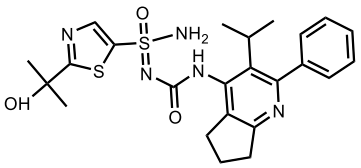
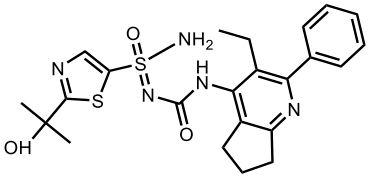
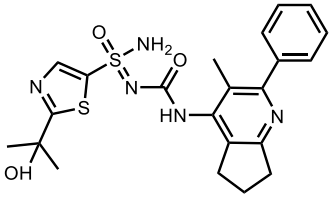
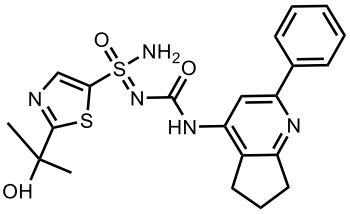
Ejemplo 69

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó 5–fluoro–3–isocianato–2,4–diisopropilopiridina (120 mg, 0,50 mmol) en THF (15 mL). A la solución agitada se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite, 60,4 mg, 1,51 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Luego se agregó 3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida (150 mg, bruto). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante una hora adicional a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 5 x 30 mL de EtOAc, y el extracto combinado se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 5 µm,19*150 mm ; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3) y ACN (5 % a 50 % gradiente en 6 min); Detector, UV (254/210 nm). Esto produjo 75 mg (32 %) de **Ejemplo 69** en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 461 (M+1). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68 (br s, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,38–3,17 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,22 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Tabla 23. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **69** y el **Esquema 7** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
70	148		N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	443

71	132		4–((dimetilamino)metilo)–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	436
72	140		5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	436
73	139		4–((dimetilamino)metilo)–2–fluoro–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	446
74	134		4–((dimetilamino)metilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	428

75	145		2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–isopropilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	500
76	144		N'–((3–etilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	486
77	143		2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	472
78	142		2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	458

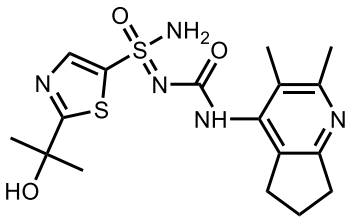
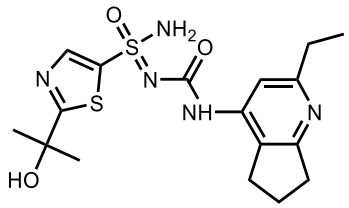
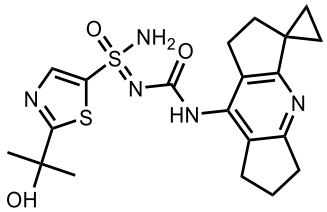
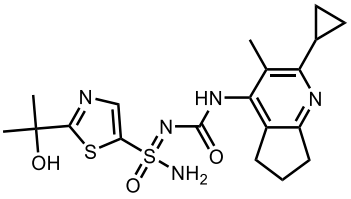
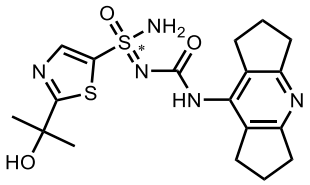
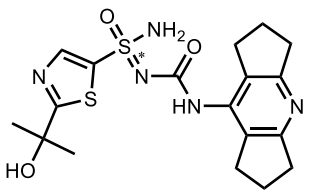
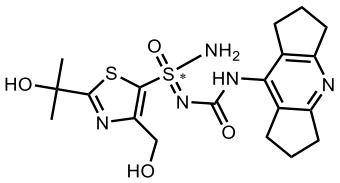
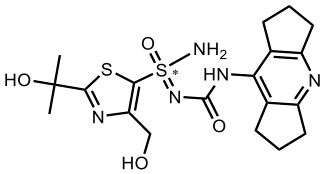
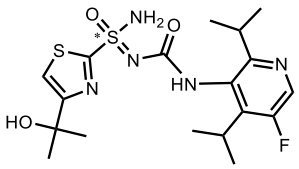
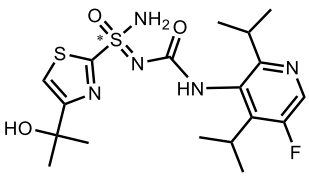
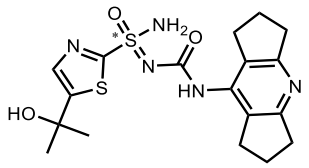
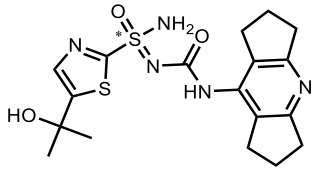
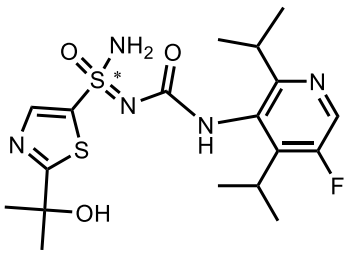
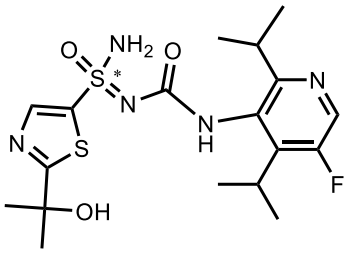
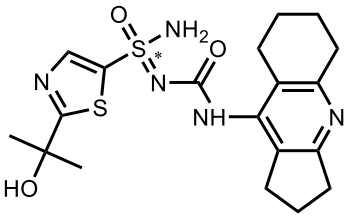
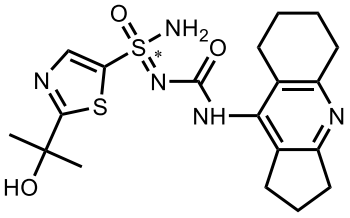
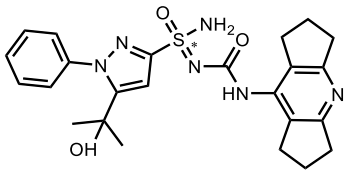
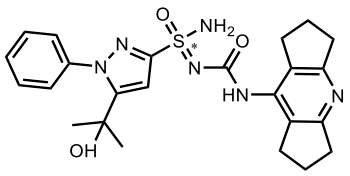
79	138		N'–((2,3–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	410
80	137		N'–((2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	410
81	136		2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	448
82	124		N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	436

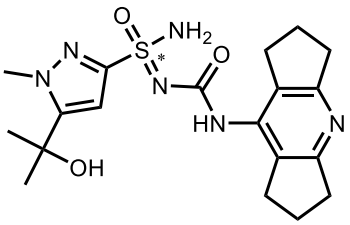
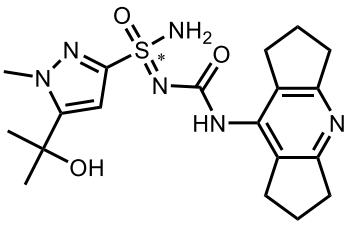
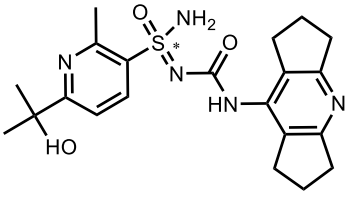
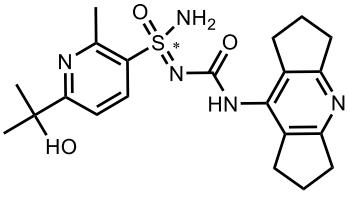
Tabla 24. Los Ejemplos en la siguiente tabla se obtuvieron a partir de las resoluciones de HPLC quiral de los ejemplos racémicos que se describen anteriormente. La columna quiral y los eluyentes se citan en la tabla. Como convención, el enantiómero de elución más rápida se cita siempre primero en la tabla, seguido del enantiómero de elución más lenta del par. El símbolo * en un centro quiral denota que este centro quiral se ha resuelto, y la estereoquímica absoluta para ese centro no se ha determinado. Para mezclas que contienen dos centros quirales, y si se usan dos columnas para separar los cuatro diastereómeros, los isómeros individuales se citan en el orden de columna más rápida 1/columna más rápida 2; columna más rápida 1/columna más lenta 2; columna más lenta 1/columna más rápida 2; seguido de columna más lenta 1/columna más lenta 2.

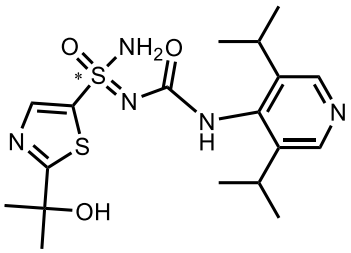
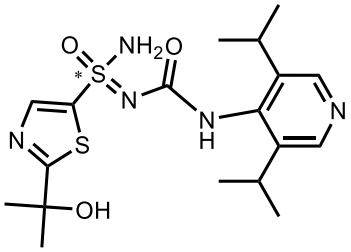
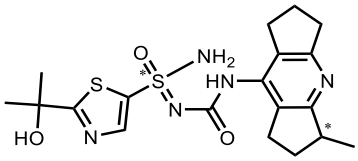
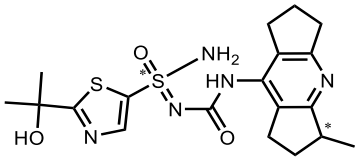
Ejemplo #	Comp. Núm	Estructura	Denominación IUPAC	Columna	Eluyentes	LC–MS $[M+H]^+$
83	128a		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 μm)	EtOH en Hex (0,1 % FA)	422
84	128b		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 μm)	EtOH en Hex (0,1 % FA)	422

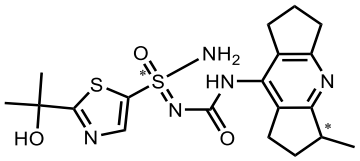
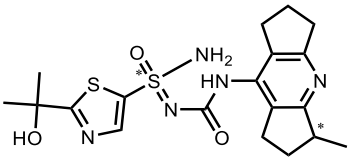
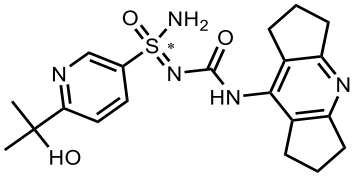
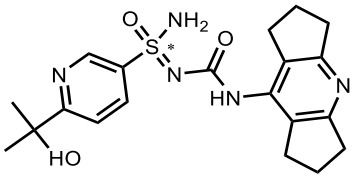
85	150a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 μm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	452
86	150b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 μm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	452
87	163a		(R) o (S)–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm (5 μm)	EtOH en Hex (0,1 % FA)	444
88	163b		(S) o (R)–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (0,1 % FA)	444

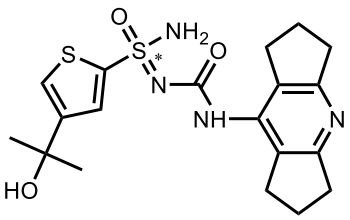
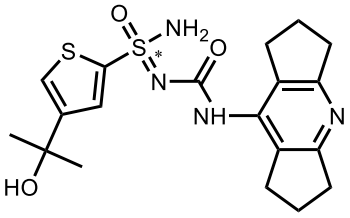
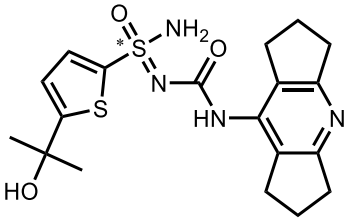
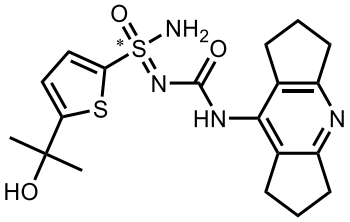
91	167a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	Chiralpak AD, 2*25 cm (5 um)	30 % MeOH en CO_2	422
92	167b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	Chiralpak AD, 2*25 cm (5 μm)	30 % MeOH en CO_2	422
93	164b		(S) o (R)–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm (5 μm)	EtOH en Hex (0,1 % FA)	444
94	164a		(R) o (S)–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm (5 μm)	EtOH en Hex (0,1 % FA)	444

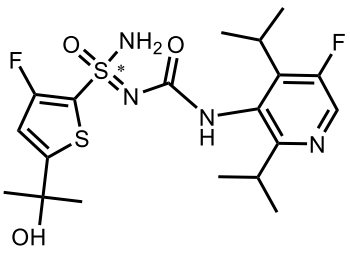
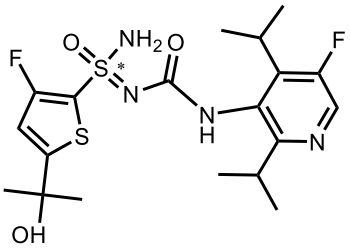
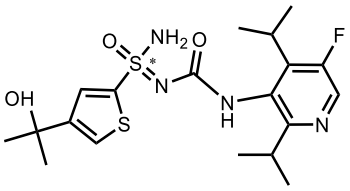
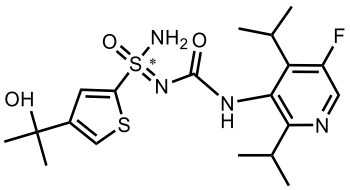
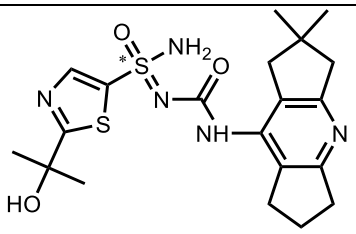
95	161a		(S) o (R)–N'–((2,3,5,6,7,8–hexahidro–1H–ciclopenta[b]quinolin–9–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB S–5 μm), 250*20 mm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	436
96	161b		(R) o (S)–N'–((2,3,5,6,7,8–hexahidro–1H–ciclopenta[b]quinolin–9–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB S–5 μm) 250*20 mm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	436
97	159a		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 μm)	EtOH en Hex (0,1 % FA)	481
98	159b		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 μm)	EtOH en Hex (0,1 % FA)	481

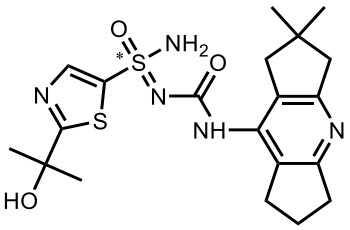
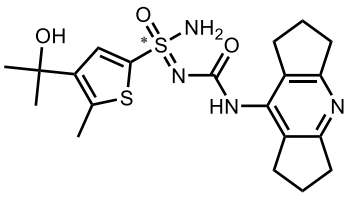
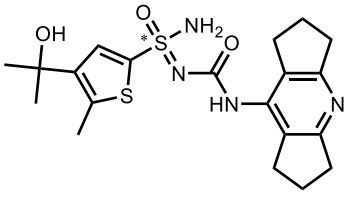
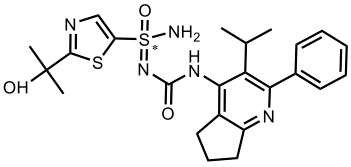
			sulfonimidamida			
99	158a		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–metilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)#	419
100	158b		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–metilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	419
101	157a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)–2–metilopiridina–3–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB S–5um, 2*25 cm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	430
102	157b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)–2–	CHIRAL ART Cellulose–SB S–5um, 2*25 cm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	430

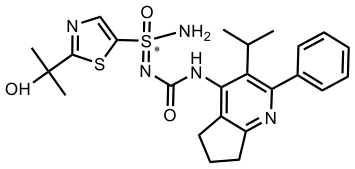
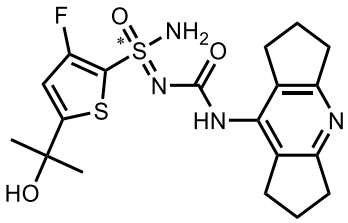
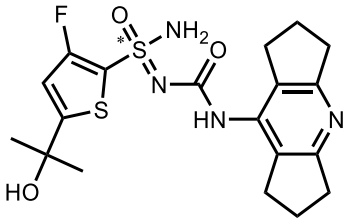
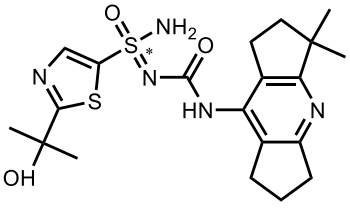
			metilopiridina–3–sulfonimidamida			
103	160a		(R) o (S)–N'–((3,5–diisopropilopiridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	426
104	160b		(S) o (R)–N'–((3,5–diisopropilopiridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	426
105	162ab		(S, R) o (S, S)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	Estos dos isómeros son de más rápida elución en CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm, EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH); separados a isómeros individuales en CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)		436
106	162aa		(S, S) o (S, R)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida			436

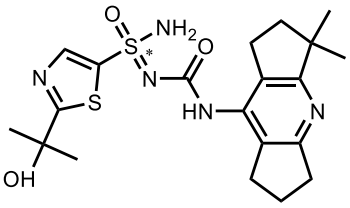
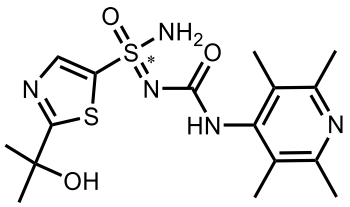
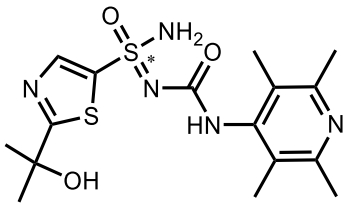
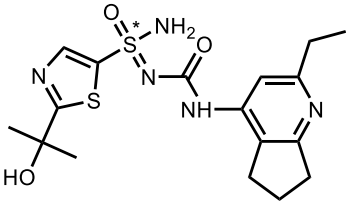
107	162bb		(R, R) –2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	Estos dos isómeros son de elución más lenta en CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm, EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH); separados a isómeros individuales en CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)		436
108	162ba		(R, S)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida			436
109	156a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB S, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	416
110	156b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB S, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	416

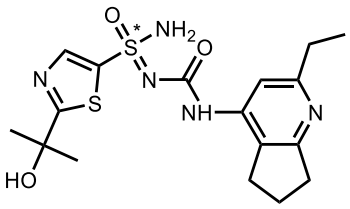
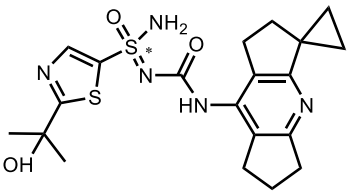
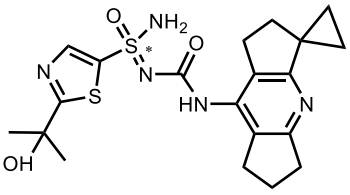
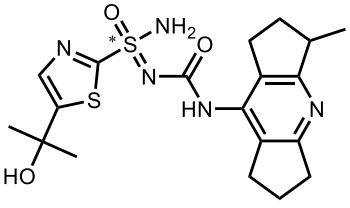
111	155a		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	421
112	155b		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 NH_3.MeOH)	421
113	149a		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	421
114	149b		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	421

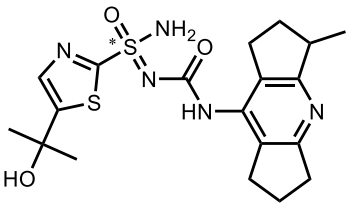
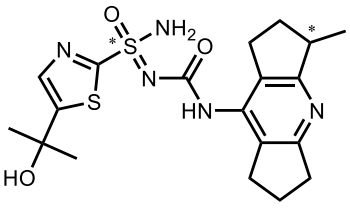
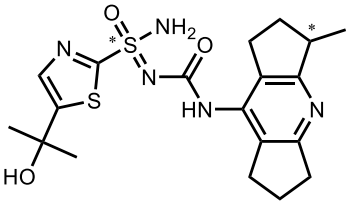
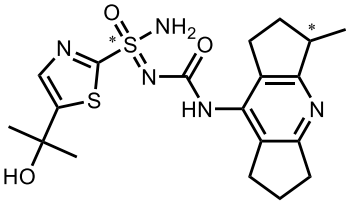
			sulfonimidamida			
115	106a		(R) o (S)–3–fluoro–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	461
116	106b		(S) o (R)–3–fluoro–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	461
117	148a		(R) o (S)–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	443
118	148b		(S) o (R)–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	443
119	147a		(S) o (R)–N'–((2,2–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	CHIRALART Cellulose–SB, 2*25	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeO	450

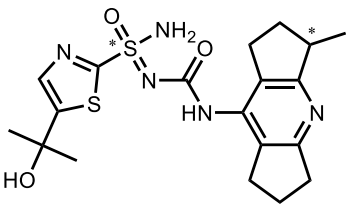
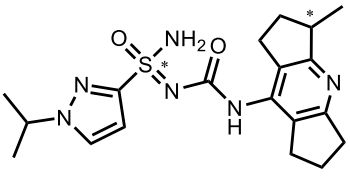
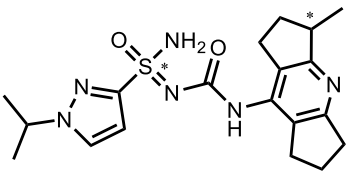
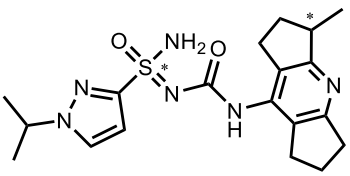
			ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	cm, 5 µm	H)	
120	147b		(R) o (S)–N'–((2,2–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	450
121	107a		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	435
122	107b		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	435
123	145a		(R) o (S)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–isopropilo–2–fenilo–	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 %	500

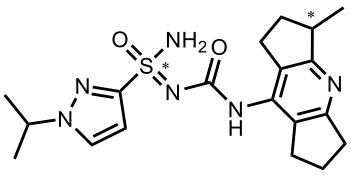
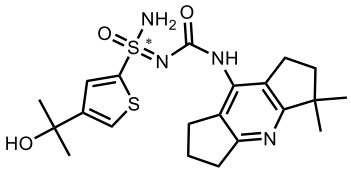
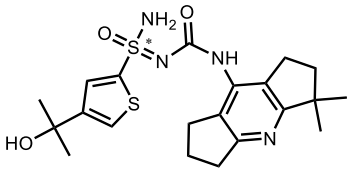
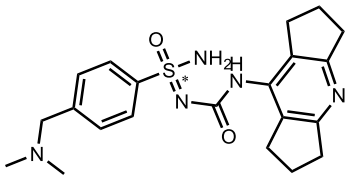
			6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida		FA)	
124	145b		(S) o (R)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–isopropilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	500
125	105a		(R) o (S)–3–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	439
126	105b		(S) o (R)–3–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	439
127	153a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeO	450

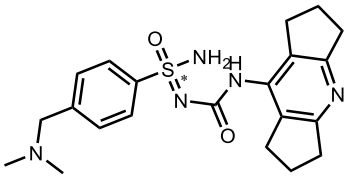
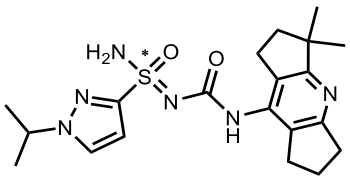
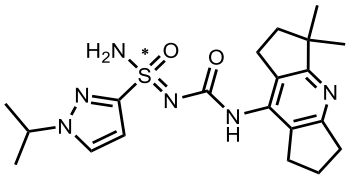
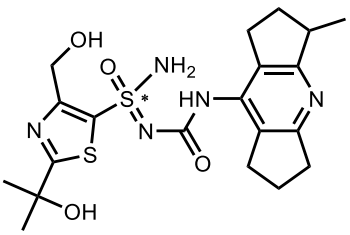
			ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	cm, 5 µm	H)	
128	153b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	450
129	133a		(R) o (S)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2,3,5,6–tetrametilopiridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB S–5 µm, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	398
130	133b		(S) o (R)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2,3,5,6–tetrametilopiridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB S–5 µm, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	398
131	137a		(R) o (S)–N'–((2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	IPA en Hex:DM=5:1 (0,1 % FA)	410

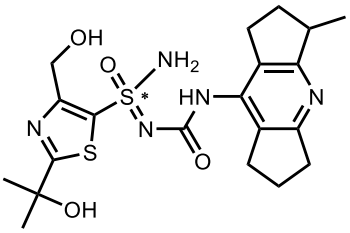
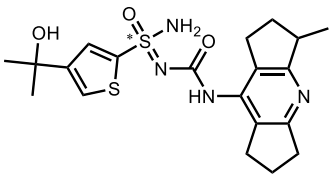
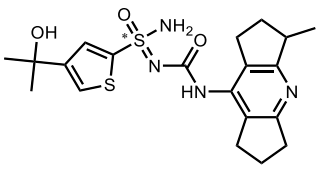
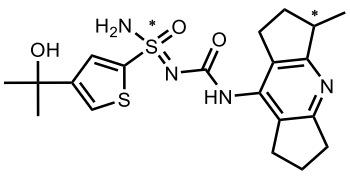
132	137b		(S) o (R)–N'–((2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	IPA en Hex:DCM =5:1 (0,1 % FA)	410
133	136a		(S) o (R)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	448
134	136b		(R) o (S)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	448
135	140a		(R, R/S) o (S, R/S)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	436

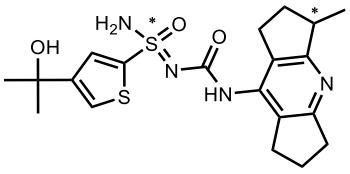
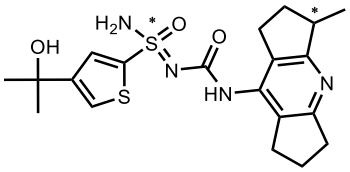
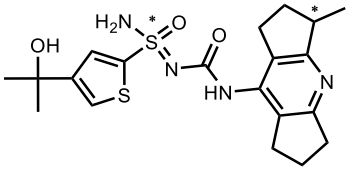
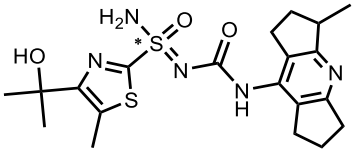
136	140b		(S, R/S) o (R, R/S)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	436
137	140aa		(R, R) o (R, S)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	Chiralpak AD–H, 2*25 cm (5 um); de Ej.. 135	40 % MeOH (8 mM NH_3.MeOH) en CO_2	436
138	140ab		(R, S) o (R, R)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	Chiralpak AD–H, 2*25 cm (5 um); de Ej.. 135	40 % MeOH (8 mM NH_3.MeOH) en CO_2	436
139	140ba		(S, S) o (S, R)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	Chiralpak AD–H, 2*25 cm (5 um); de Ej.. 136	40 % MeOH (8 mM NH_3.MeOH) en CO_2	436

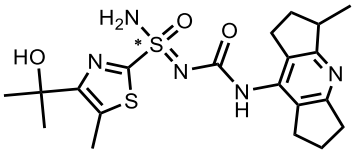
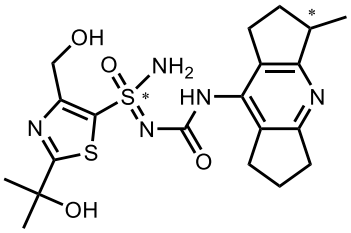
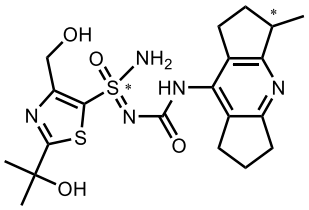
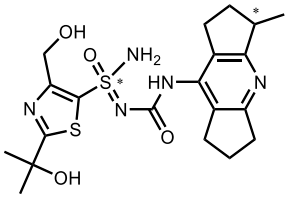
140	140bb		(S, R) o (S, S)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	Chiralpak AD–H, 2*25 cm (5 um); de Ej.. 136	40 % MeOH (8 mM NH_3.MeOH) en CO_2	436
141	129aa		(R, R) o (R, S)–1–isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	403
142	129ab		(S, S) o (S, R)–1–isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	403
143	129ba		(R, S) o (R, R)–1–isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MEOH)	403

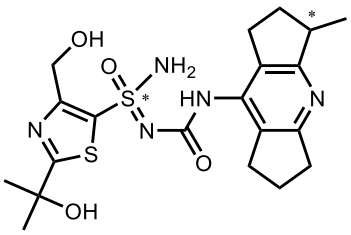
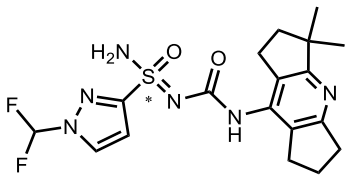
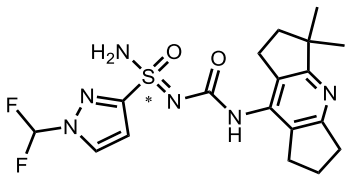
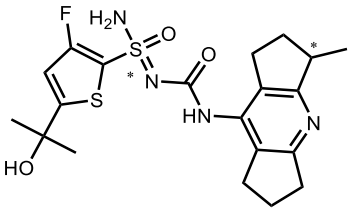
144	129bb		(S, R) o (S, S)–1–isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MEOH)	403
145	127a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	449
146	127b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	449
147	130a		(S) o (R)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	414

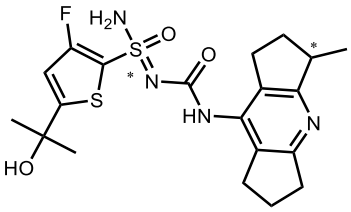
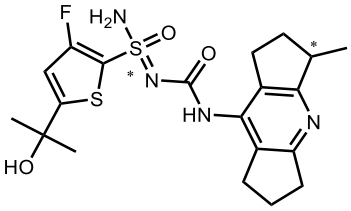
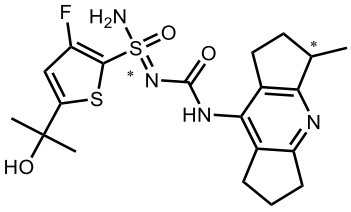
148	130b		(R) o (S)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm , 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	414
149	126a		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	417
150	126b		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	417
151	168a		(S, R/S) o (R, R/S)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	466

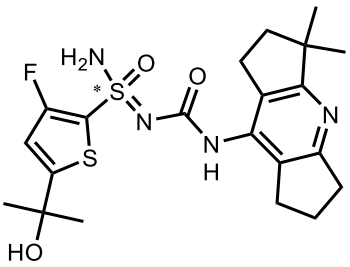
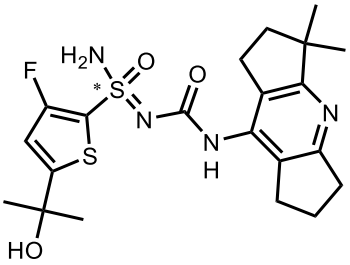
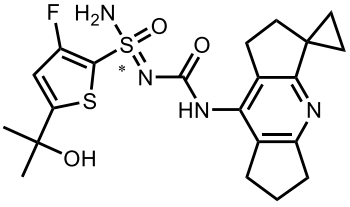
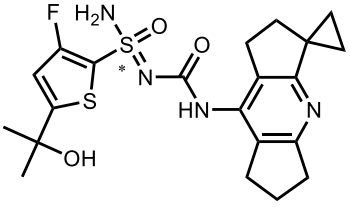
152	168b		(R, R/S) o (S, R/S)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	466
153	141b		(R, R/S) o (S, R/S) –4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	435
154	141a		(S, R/S) o (R, R/S) –4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	435
155	141aa		(R, R) o (R, S)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um); de Ej.. 153	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	435

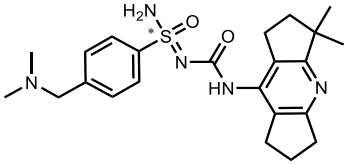
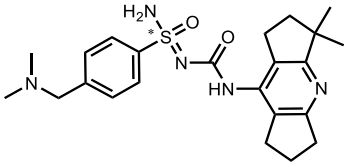
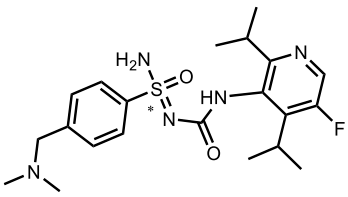
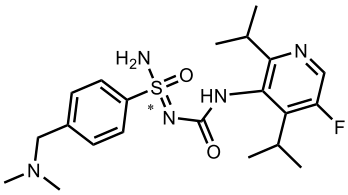
156	141ab		(R, S) o (R, R)–4–(2–hydoxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um); de Ej.. 153	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	435
157	141ba		(S, S) o (S, R)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um); de Ej.. 154	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	435
158	141bb		(S, R) o (S, S)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um); de Ej.. 154	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	435
159	104a		(R, R/S) o (S, R/S)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	450

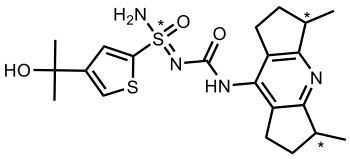
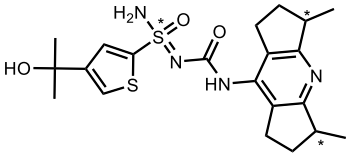
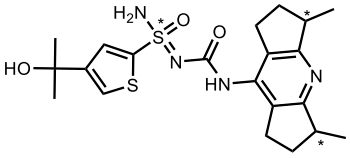
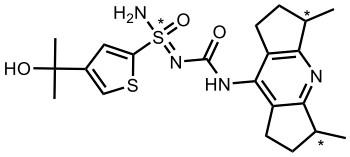
160	104b		(S, R/S) o (R, R/S)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	450
161	168aa		(S, S) o (S, R)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	466
162	168ab		(S, R) o (S, S)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	466
163	168ab		(R, S) o (R, R)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	466

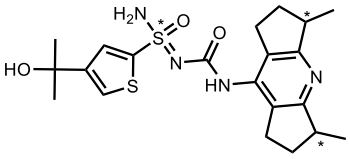
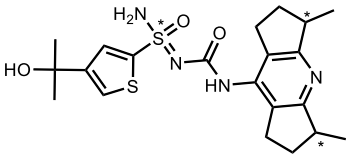
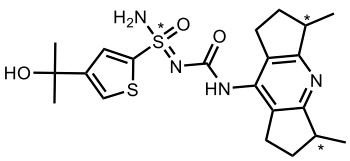
			sulfonimidamida			
164	168bb		(R, R) o (R, S)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	466
165	122a		(R) o (S)–1–(difluorometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	425
166	122b		(S) o (R)–1–(difluorometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	425
167	103aa		(S, R) o (S, S)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–	$1^{ro.}$ y $2^{do.}$ picos en CHIRAL ART Cellulose–SB S, 2*25 cm, 5 µm, EtOH en		453

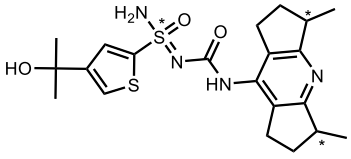
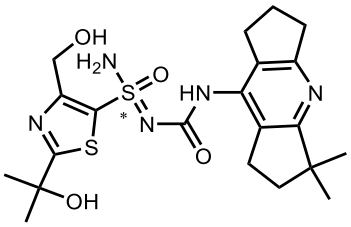
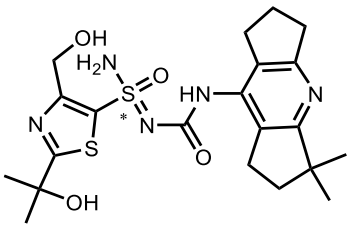
			hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Hex (8 mM NH_3.MeOH); separados en isómeros individuales en CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm, EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	
168	103ab		(S, S) o (S, R)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida		453
169	103ba		(R, R) o (R, S)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	3er y $4^{to.}$ picos en CHIRAL ART Cellulose–SB S, 2*25 cm, 5 µm, EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH); separados en isómeros individuales en CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm, EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	453
170	103bb		(R, S) o (R, R)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida		453

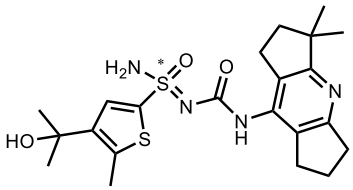
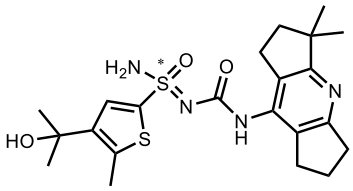
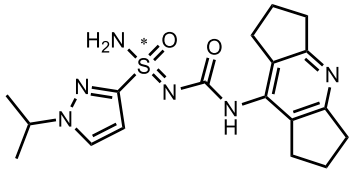
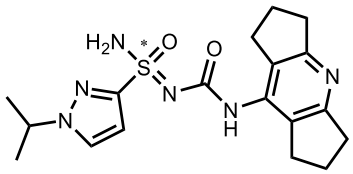
171	102a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	467
172	102b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	467
173	101a		(S) o (R)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	465
174	101b		(R) o (S)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–	CHIRALART Cellulose–SB, 2*25	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeO	465

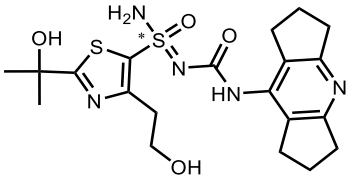
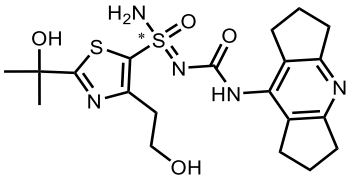
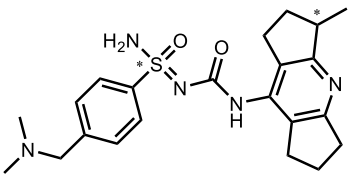
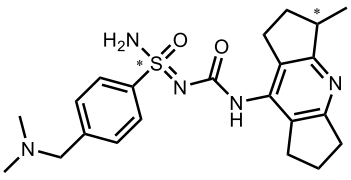
			1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	cm, 5 µm	H)	
175	125a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–((dimetilamino)metilo)bencenosulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	442
176	125b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–((dimetilamino)metilo)bencenosulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	442
177	132a		(R) o (S)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	Hex (0,1 % DEA):EtOH=70:30	436
178	132b		(S) o (R)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–((5–fluoro–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	Hex (0,1 % DEA):EtOH=70:30	436

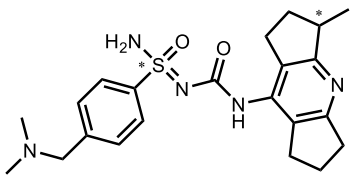
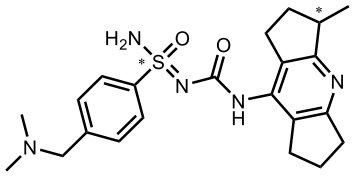
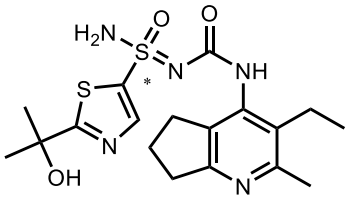
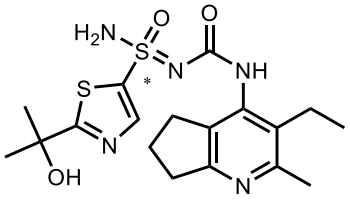
179	131b		(S) y (S, R, R) y (S, S, S) –N'–((3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	1er , 2do, 3er pico (tres isómeros) CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	449
180	131a		(R, S, S) y (R, R, R) –N'–((3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	4to, 5to picos (dos isómeros) CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	449
181	131aab		(R, R, S) y (R, S, R)–N'–((3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	6to pico CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	449
182	131c		(S, R, S) y (S, S, R) o (S, R, R) o (S, S, S) –N'–((3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–	1er pico de Ej.. 179; CHIRALPAK IE, 2*25	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeO	449

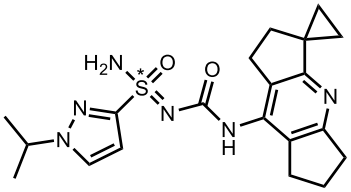
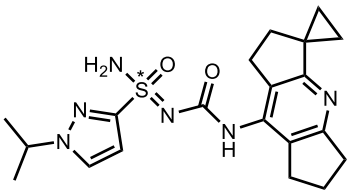
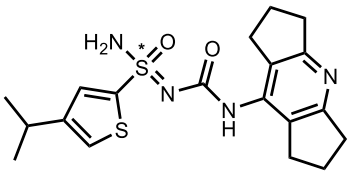
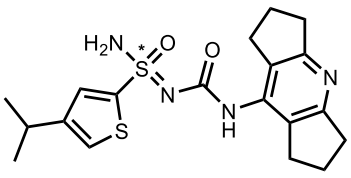
			hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	cm, 5 µm	H)	
183	131d		(S, R, R) o (S, S, S) o (S, R, S) y (S, S, R)–N'–((3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	2do pico de Ej.. 179; CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	449
184	131e		(S, S, S) o (S, R, S) y (S, S, R) o (S, R, R)–N'–((3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	3er pico de Ej.. 179; CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	449
185	131f		(R, S, S) o (R, R, R)–N'–((3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–	1er pico de Ej.. 180; CHIRALPAK AD–H–TC001	MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	449

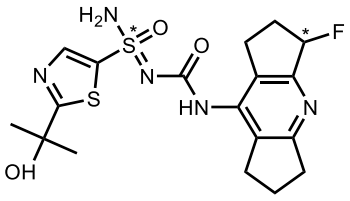
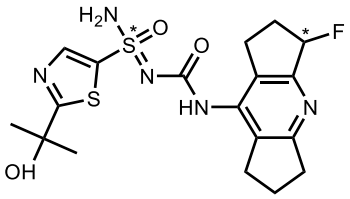
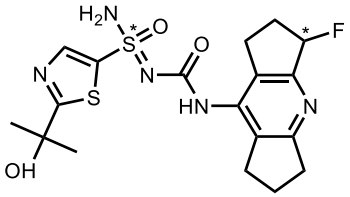
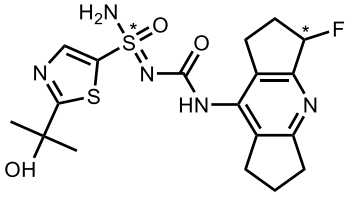
			ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	SFC, 2*25 cm, 5 µm		
186	131g		(R, R, R) o (R, S, S)–N'–((3,5–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	2do pico de Ej.. 180 CHIRALPAK AD–H–TC001 SFC, 2*25 cm, 5 µm	MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	449
187	121a		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	30 % MeOH y 70 % CO_2	480
188	121b		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	30 % MeOH y 70 % CO_2	480

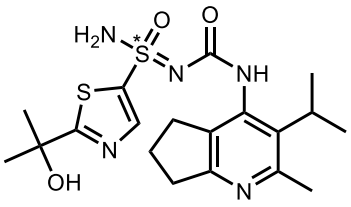
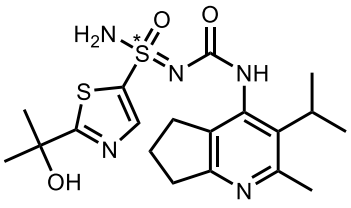
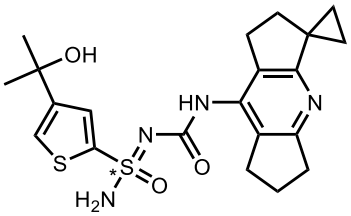
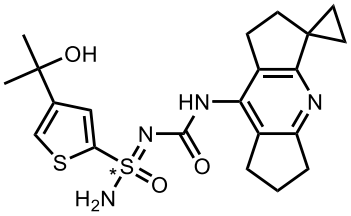
189	169a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	463
190	169b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–5–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	463
191	119a		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250mm, 5 um	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	389
192	119b		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	389

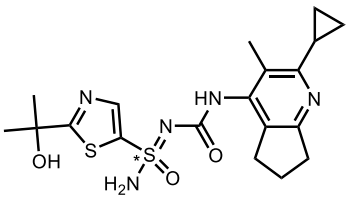
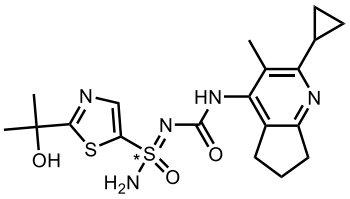
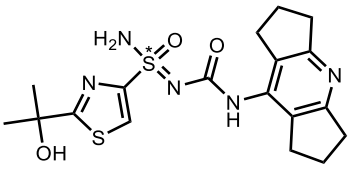
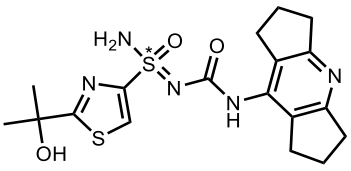
193	118a		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxietilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	466
194	118b		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxietilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	466
195	134aa		(S, S) o (S, R)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	428
196	134ab		(S, R) o (S, S)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	428

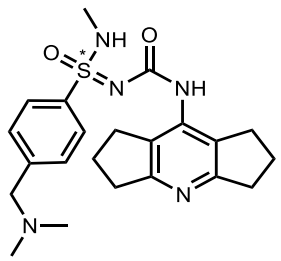
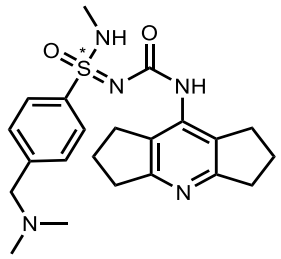
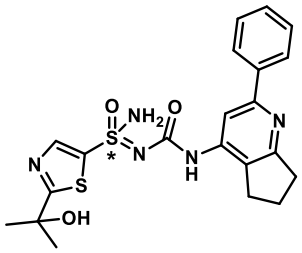
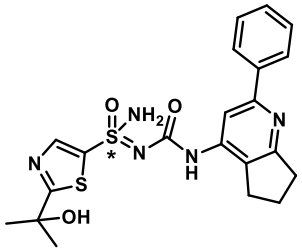
			e]piridin–8–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida			
197	134ba		(R, R) o (R, S)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	428
198	134bb		(R, S) o (R, R)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)bencenosulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	428
199	117a		(S) o (R)–N'–((3–etilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	424
200	117b		(R) o (S)–N'–((3–etilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	424

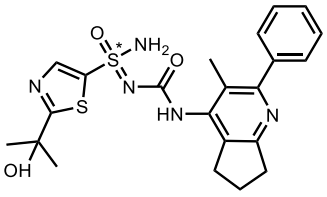
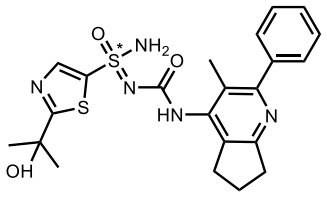
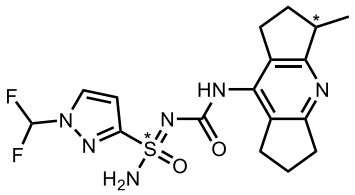
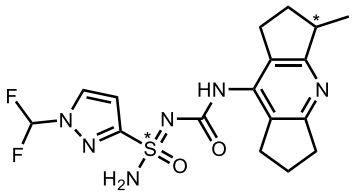
			ilo)tiazol–5–sulfonimidamida			
201	172a		(S) o (R)–1–Isopropilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK AS–H, 2*25 cm (5 um)	EtOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	415
202	172b		(R) o (S)–1–Isopropilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK AS–H, 2*25 cm (5 um)	EtOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	415
203	173a		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–isopropilotiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	405
204	173b		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–isopropilotiofeno–2–	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	405

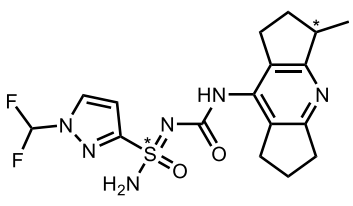
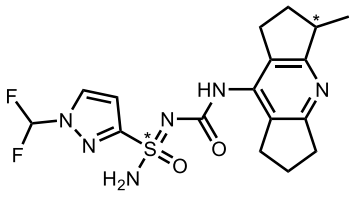
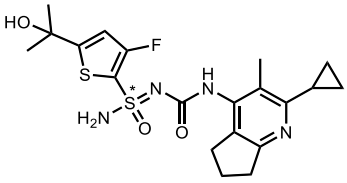
			sulfonimidamida			
205	183a		(R, R) o (R, S)–N'–((3–fluoro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	440
206	183b		(S, S) o (S, R)–N'–((3–fluoro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	440
207	183c		(R, S) o (R, R)–N'–((3–fluoro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	440
208	183d		(S, R) o (S, S)–N'–((3–fluoro–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b, e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	440

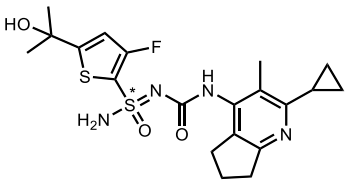
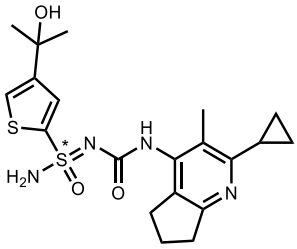
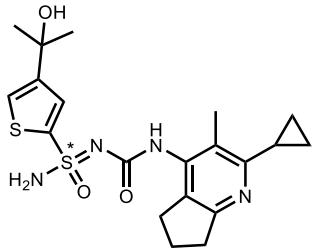
			ilo)tiazol–5–sulfonimidamida			
209	116a		(S) o (R)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–isopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en MTBE (0,1 % FA)	438
210	116b		(R) o (S)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–isopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en MTBE (0,1 % FA)	438
211	114a		(R) o (S)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	447
212	114b		(S) o (R)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–	CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um)	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	447

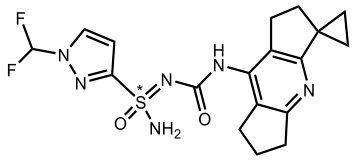
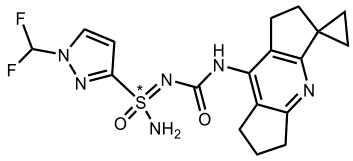
			8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
213	124a		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	436
214	124b		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	436
215	154a		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–4–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	422
216	154b		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (8 mM NH_3.MeO	422

			ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–4–sulfonimidamida		H)	
217	120a		(R) o (S)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–N–metilobencenosulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	428
218	120b		(S) o (R)–4–((dimetilamino)metilo)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–N–metilobencenosulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	428
219	142a		(R) o (S)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	458
220	142b		(S) o (R)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	458

			5–sulfonimidamida			
221	143a		(S) o (R)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB S–5um, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	472
222	143b		(R) o (S)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB S–5um, 2*25 cm, 5 µm	EtOH en Hex (0,1 % FA)	472
223	184a		(R, R) o (R, S)–1–(difluorometilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	1er pico Columna, CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	411
224	184b		(S, S) o (S, R)–1–(difluorometilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Eluido como una mezcla de 2do y 3er picos CHIRAPAK IG, 20*250 mm, 5 µm. EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH). Separados en isómeros individuales		411

225	184c		(R, S) o (R, R)–1–(difluorometilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	en CHIRALPAK IG, 2*25 cm (5 um), EtOH en Hex (8 mM NH_3–MeOH)		411
226	184d		(S, R) o (S, S)–1–(difluorometilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Columna, CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	411
227	174a		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	IPA en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	453

228	174b		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	IPA en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	453
229	175a		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	IPA en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	435
230	175b		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	IPA en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	435

231	180a		(R) o (S)–1–(difluorometilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	MeOH(2mM NH_3–MeOH) en CO_2	423
232	180b		(S) o (R)–1–(difluorometilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	MeOH(2mM NH_3–MeOH) en CO_2	423

La cantidad de NH_0 en este solvente cromatográfico quiral y solventes similares se ajustó añadiendo NH_3 2 M en metanol hasta la concentración de NH_3 deseada. En este caso, la concentración resultante de NH_3 en metanol es 8 mM.

El análisis cristalográfico de rayos X de monocristal se realizó en el compuesto **162bb** (Ejemplo 107 que se muestra en la Tabla 23 anterior). La Figura 1 muestra modelos de bola y palo de la unidad asimétrica que contiene dos moléculas cristalográficamente independientes de compuesto **162bb**, con los átomos de hidrógeno omitidos para mayor claridad. La Tabla M debajo muestra las coordenadas atómicas fraccionales del compuesto **162bb**. Los datos de la estructura de cristal de rayos X del compuesto **162bb** muestran la configuración (R) tanto de los estereocentros de azufre como de carbono.

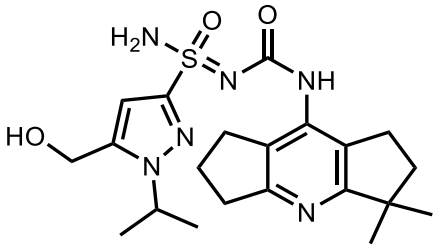
Tabla 25.

Coordenadas atómicas fraccionales (×10^4) y Parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å^2×10^3), por ejemplo 107. U_{eq} se define como 1/3 de la traza del tensor U_{IJ} ortogonalizado.				
Átomo	***x***	***y***	***z***	**U(eq)**
S4	5075(6)	4544(8)	4537(3)	36,8(19)
S2	4781(6)	4698(9)	–473(3)	43(2)
S1	7558(7)	5846(10)	–529(3)	50(2)
S3	2293(7)	5663(9)	4517(3)	46(2)
O2	4520(16)	6060(20)	–694(8)	39(5)
O5	5510(15)	3200(20)	4347(7)	31(4)
O3	4619(17)	5920(20)	674(8)	45(5)
N3	4140(18)	4020(20)	66(9)	25(5)
O6	5356(18)	3350(20)	5721(9)	50(5)
N9	5338(18)	5480(30)	6075(9)	36(6)
N8	5550(20)	5180(30)	5117(11)	48(7)
N4	4450(20)	3850(30)	1039(11)	51(7)
O4	–270(20)	6350(30)	4492(10)	57(6)
N7	5257(19)	5700(30)	4048(10)	37(6)
O1	10130(20)	6580(30)	–616(10)	66(7)
N2	4410(20)	3530(30)	–970(9)	32(5)
C00H	5460(20)	4710(30)	5620(11)	31(6)
C20	1070(20)	4520(30)	4713(11)	35(7)
N10	5083(19)	4460(20)	7857(6)	75(9)
C32	6064(18)	3890(20)	7545(8)	66(10)
C33	6147(16)	4230(20)	6957(8)	46(8)
C26	5250(17)	5130(20)	6679(6)	41(7)
C27	4269(16)	5700(20)	6991(8)	46(8)
C31	4186(16)	5360(20)	7579(8)	47(8)

N1	8450(20)	3680(30)	38(10)	40(6)
C2	6540(30)	4700(40)	–317(13)	47(7)
N6	1480(20)	3260(30)	4781(10)	43(6)
C7	4370(30)	4560(40)	561(14)	54(8)
C4	10220(20)	5300(30)	–295(12)	38(7)
C16	7300(30)	5850(40)	2595(15)	59(9)
C21	3350(30)	4350(40)	4584(13)	46(8)
C14	5804(16)	4870(20)	1845(8)	45(8)
C8	4666(18)	4160(20)	1669(7)	43(8)
C9	3784(16)	3830(30)	2079(9)	66(10)
C13	4039(19)	4200(30)	2665(8)	81(12)
N5	5180(20)	4910(30)	2841(7)	78(9)
C15	6059(17)	5240(30)	2431(9)	83(12)
C18	7080(30)	5340(40)	1585(13)	46(8)
C22	2820(20)	3160(40)	4759(12)	37(7)
C25	–750(30)	4770(50)	5293(15)	63(9)
C6	10910(30)	5480(50)	336(16)	69(10)
C34	7230(30)	3470(50)	6749(15)	66(10)
C5	10840(30)	4200(50)	–671(17)	74(11)
C30	3160(40)	6000(50)	7827(19)	92(13)
C28	3190(30)	6640(50)	6797(16)	70(11)
C23	–290(30)	4940(40)	4703(13)	49(8)
C3	7110(30)	3580(40)	–17(12)	43(8)
C17	7830(40)	6370(50)	2016(18)	88(13)
C36	7060(30)	2850(50)	7758(16)	70(11)
C35	7990(40)	2950(50)	7343(17)	82(12)
C1	8870(20)	4850(30)	–219(12)	39(7)
C24	–1130(30)	4170(50)	4203(16)	71(11)

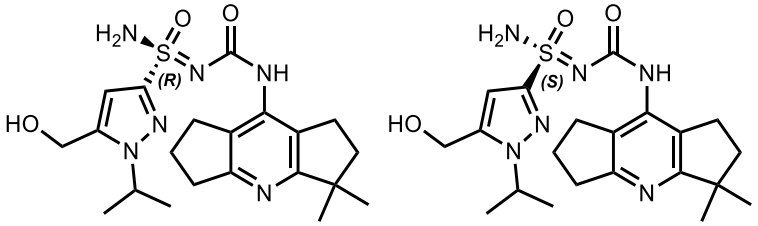
C12	2860(40)	3740(60)	3000(20)	92(14)
C29	2320(40)	6600(50)	7354(17)	79(12)
C10	2690(40)	2920(50)	1935(19)	89(13)
C37	7650(60)	2820(80)	8380(30)	160(30)
C11	2050(50)	3380(70)	2530(20)	112(17)
C19	7290(50)	7110(60)	3030(20)	113(17)

Ejemplo 233 (Compuesto 652)



N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (Esquema I)

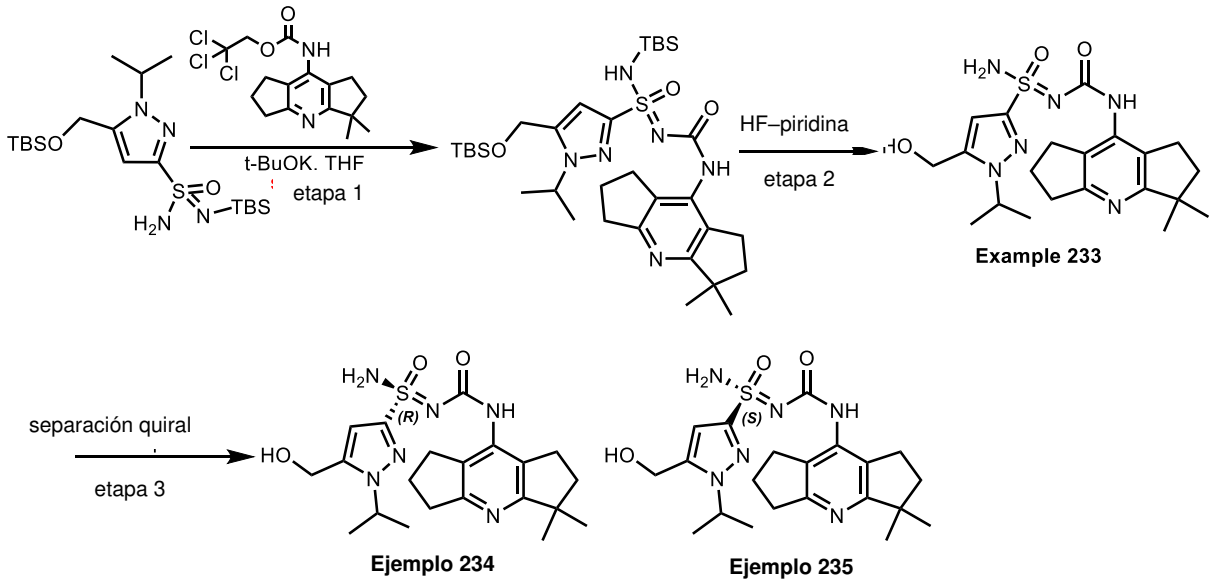
Ejemplos 234 (Compuesto 652b) y 235 (Compuesto 652a)



Ejemplo 234 **234** Ejemplo 235 **235**

asignaciones de estereoquímica tentativas

(R)– y (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5– (hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida



Etapa 1: N–(ter–butildimetilosilil)–5–(((ter–butildimetilosilil)oxi)metilo)–N'–((3,3–dimetilo –1,2,3,5,6, 7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

A una solución agitada de N'–(ter–butildimetilosilil)–5–(((ter–butildimetilosilil)oxi)metilo)–1–isopropilo–1H –pirazol–3–sulfonimidamida (1,0 g, 2,2 mmol) en THF (50 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL bajo nitrógeno se agregó t–BuOK (493 mg, 4,4 mmol) en porciones a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 15 min a 0˚C. A la mezcla anterior se agregó 2,2,2–tricloroetilo (3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (830 mg, 2,2 mmol) en THF (5 mL) por goteo a 0˚C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a T. A. La solución resultante luego se apagó con agua (5 mL). La mezcla se concentraron al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (20:1). Esto produjo 400 mg (27 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 675 (M+1).

Etapa 2: N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5– (hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

A una solución agitada de N–(ter–butildimetilosilil)–5–(((ter–butildimetilosilil)oxi)metilo)–N'–((3,3– dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (400 mg, 0,59 mmol) en THF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó HF–piridina (70 % en peso, 50 mg, 1,77 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución de reacción se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al

vacío. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: XBridge Prep C18 OBD Columna 19×150 mm 5um; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 9 % B a 36 % B en 7 min; UV 254/210 nm; Rt: 7,13 min. Esto produjo 200 mg (75,6 %) de **Ejemplo 233** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 447 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH–d_4) δ 6,70 (s, 1H), 4,79–4,74 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,86–2,76 (m, 4H), 2,16–2,03 (m, 2H), 1,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H).

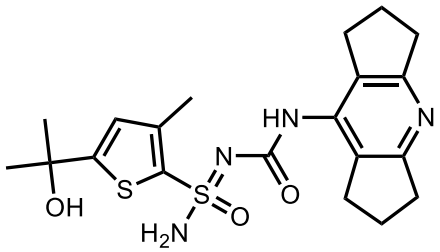
Etapa 3: Resolución quiral

El **Ejemplo 233** (200 mg) se resolvió por HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AS, 2*25 cm (5 um); Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: EtOH (2 mM NH_3–MeOH); Caudal: 40 mL/min; Gradiente: 20 % B; 220 nm; RT_1:4,54; RT_2:6,29; Volumen de inyección: 2,5 ml; Número de ejecuciones: 10. Esto produjo 81 mg de **Ejemplo 234** seguido de 75 mg de **Ejemplo 235**, ambos, como sólidos de color blanco.

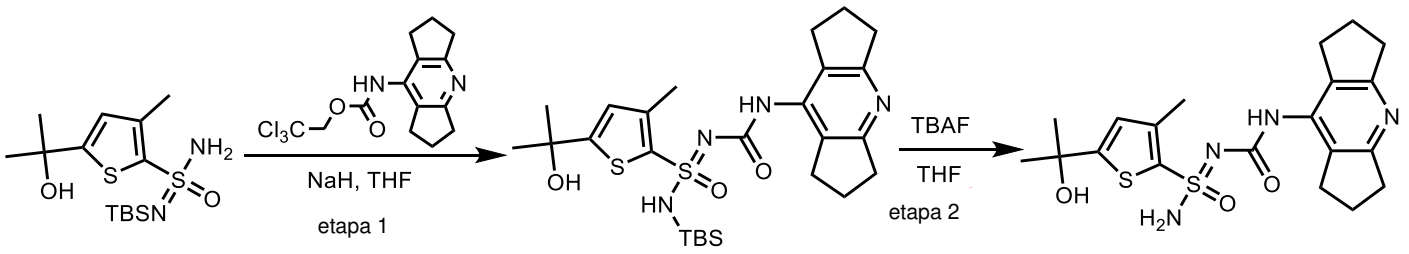
Ejemplo 234: MS–ESI: 447 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH–d_4) δ 6,70 (s, 1H), 4,79–4,72 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,84–2,73 (m, 4H), 2,16–2,03 (m, 2H), 1,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 235: MS–ESI: 447 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH–d_4) δ 6,70 (s, 1H), 4,81–4,74 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,86–2,75 (m, 4H), 2,14–2,05 (m, 2H), 1,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 236 (Compuesto 695)



N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–3–metilotiofeno–2–sulfonimidamida (Esquema II)



Ejemplo 236

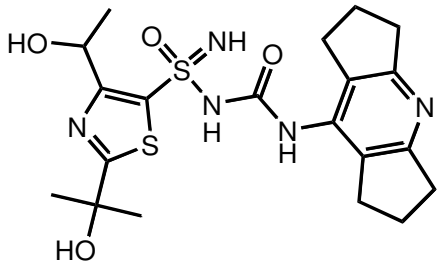
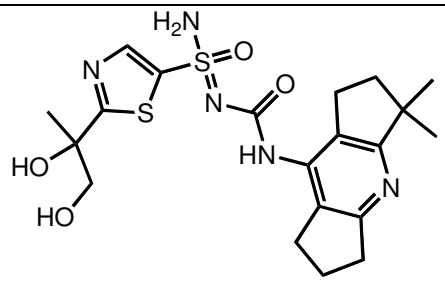
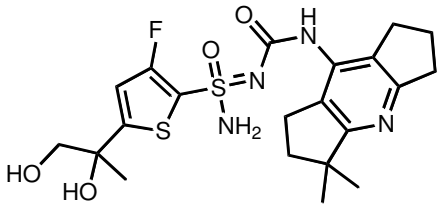
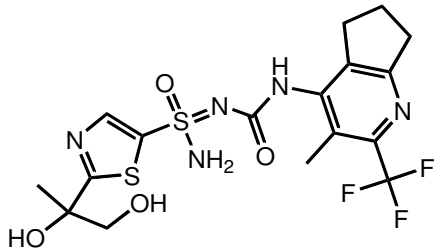
Etapa 1: N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina–8–ilo) carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–3–metilotiofeno–2–sulfonimidamida

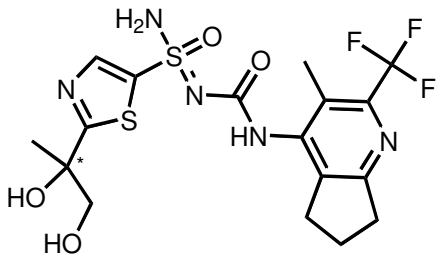
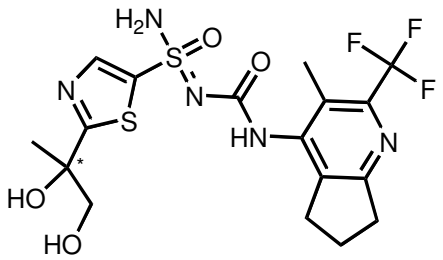
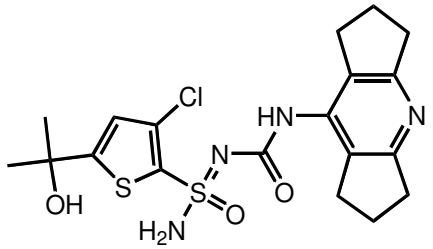
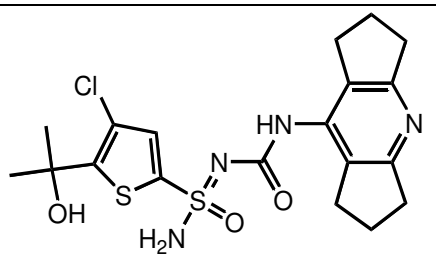
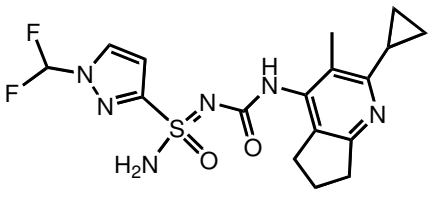
A una solución agitada de N–(ter–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–3–metilotiofeno–2– sulfonimidamida (150 mg, 0,43 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 34,4 mg, 0,86 mmol) a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Luego 2,2,2–tricloroetilo (1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e] piridin–8–ilo)carbamato (150 mg, 0,43 mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo a 0˚C a la mezcla. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 1,0 mL de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 230 mg (97,4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 549 (M+1).

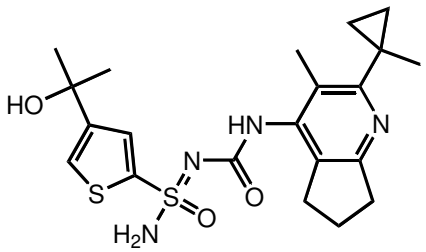
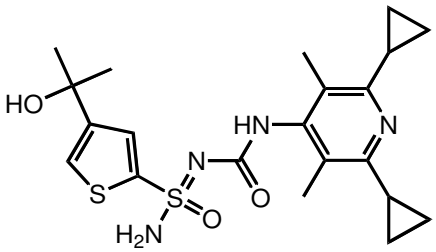
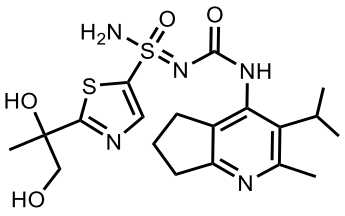
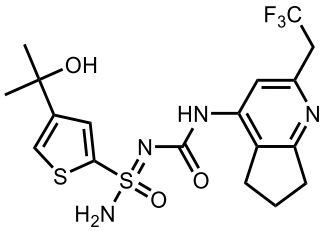
Etapa 2: N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo) –3–metilotiofeno–2–sulfonimidamida

A una solución agitada de N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo) carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–3–metilotiofeno–2–sulfonimidamida (230 mg, 0,42 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó TBAF (110 mg, 0,42 mmol) en porciones a T. A. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: XBridge Prep OBD C18 Columna, 30 x 150 mm 5 µm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3) y ACN (20 % a 60 % en 7 min); 254/210 nm; RT: 6,13 min. Esto produjo 100 mg (55 %) de **Ejemplo 236** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 435 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,67 (s, 1H), 7,56 (br, s, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 2,82–2,68 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 2,00–1,92 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

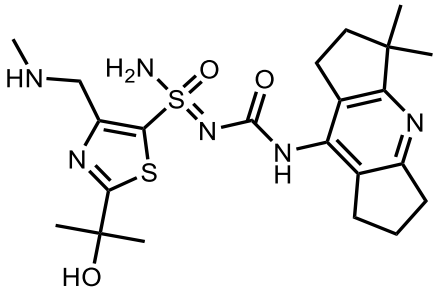
Tabla 33. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **236** y el **Esquema II** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejem. #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
237	643		N–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(1–hidroxietilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	466
238	201		2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	466
239	640		5–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida	483
240	605		2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	480

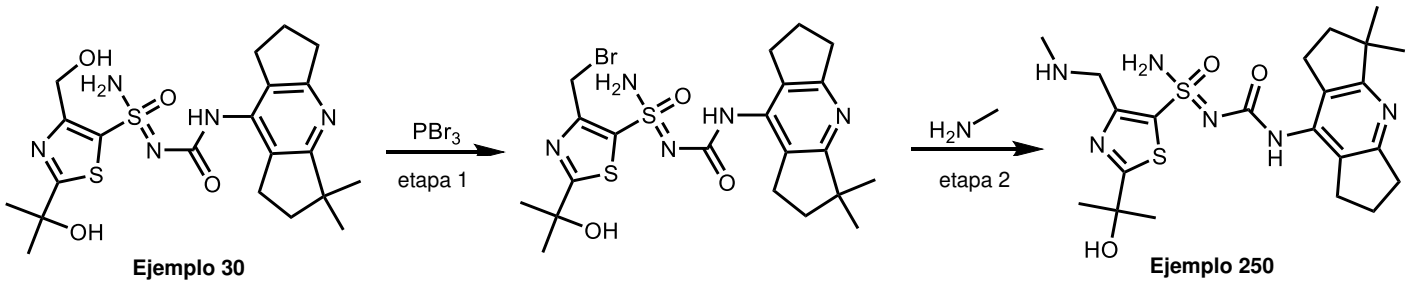
241	605f		(R, RS) o (S, RS) 2–(–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Intermediario 117A)	480
242	605a		(S, RS) o (R, RS) 2–(–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Intermediario 117B)	480
243	691		3–Cloro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	455
244	688		4–Cloro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	455
245	676		N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	411

246	669		4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(1–metilociclopropilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	449
247	612		N'–((2,6–diciclopropilo–3,5–dimetilopiridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	449
248	627		2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–isopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	454
249	607		4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	463

Ejemplo 250 (Compuesto 665)



N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–((metilamino)metilo)tiazol–5–sulfonimidamida (Esquema III)



Ejemplo 30 **Ejemplo 250**

Etapa 1: 4–(Bromometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo) carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

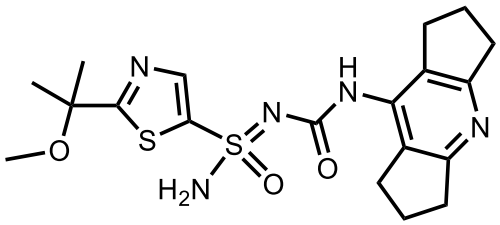
A una solución agitada de N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4– (hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (800 mg, 1,68 mmol) en THF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL bajo nitrógeno se agregó tribromuro de fósforo (676 mg, 2,52 mmol) por goteo a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 4 h a T. A. La solución se vertió lentamente en agua/hielo (20 mL). La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de etil acetato. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 540 mg (60 %) de compuesto del título bruto en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 542/544 (M+1).

Etapa 2: N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2– hidroxipropan–2–ilo)–4–((metilamino)metilo)tiazol–5–sulfonimidamida

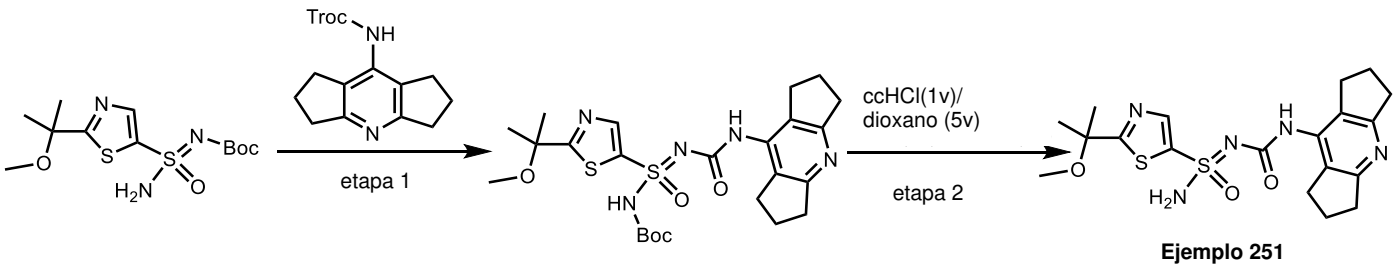
A una solución agitada de 4–(bromometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina –8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (500 mg, 0,92 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó metanamina en THF (2 M, 2,31 mL, 4,62 mmol) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante 4 h a 50˚C. La reacción se apagó con agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con 3 x 50 mL de etil acetato, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Entonces la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con EtOAc/PE (1:1). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante la Prep–HPLC con las siguientes condiciones: XBridge Prep C18 OBD Columna 19×150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3·H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 10 % B a 24 % B en 7 min; 254/210 nm;

Rt: 6,52 min. Esto produjo 200 mg (44 %) de **Ejemplo 250** en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 493 (M+1).

Ejemplo 251 (Compuesto 693)



N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (Esquema IV)



Etapa 1: *Ter*–butilo (N–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2– metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidoílo)carbamato

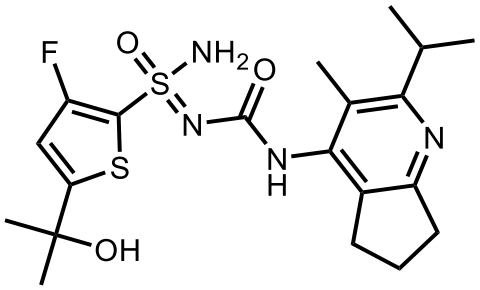
A una solución agitada de *ter*–butilo (amino(2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno) carbamato (500 mg, 1,49 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 71,5 mg, 1,79 mmol) a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Luego 2,2,2–tricloroetilo (1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (521 mg, 1,49 mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo en la solución a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 5 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 mL de etil acetato. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 400 mg (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 536 (M+1).

Etapa 2: N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–metoxipropan–2–ilo) tiazol–5–sulfonimidamida

Una solución agitada de ter–butilo (N–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta [b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2– (2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidoílo)carbamato (300 mg, 0,56 mmol) en HCl/dioxano (4 M, 20 mL) se agitó durante 15 h a T. A. La mezcla resultante se

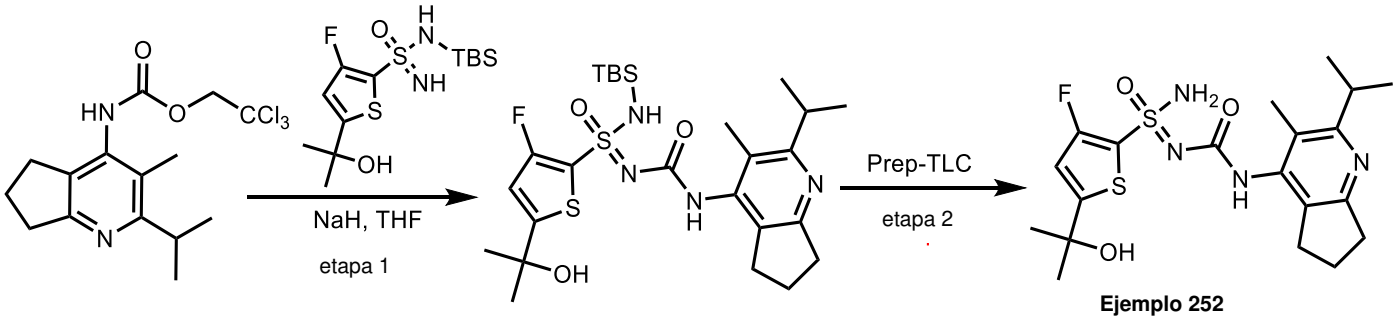
concentró al vacío. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC bajo las siguientes condiciones: XBridge Prep OBD C18 Columna 30 × 150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 10 % B a 20 % B en 9,5 min; 254/210 nm; Rt: 7,32. Esto produjo 130 mg (54 %) de **Ejemplo 251** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 436 (M+1). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (br s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,87–2,78 (m, 4H), 2,73–2,68 (m, 4H), 1,98–1,93 (m, 4H), 1,56 (s, 6H).

Ejemplo 252 (Compuesto 645)



3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida

(Esquema V)



Ejemplo 252

Etapa 1: N–(*ter*–butildimetilosililo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7– dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida

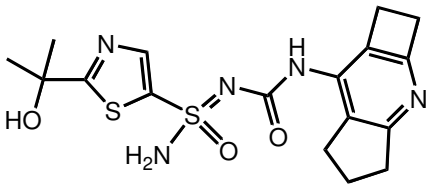
A una solución agitada de N–(ter–butildimetilosililo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2– sulfonimidamida (300 mg, 0,85 mmol) en THF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 102 mg, 2,56 mmol) a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 15 min a T. A. Se agregó 2,2,2–tricloroetilo (2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]–piridin– 4–ilo)carbamato (310 mg, 0,85 mmol) en THF (5 mL) por goteo a la solución. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. y se apagó con agua (2,0 mL). La solución

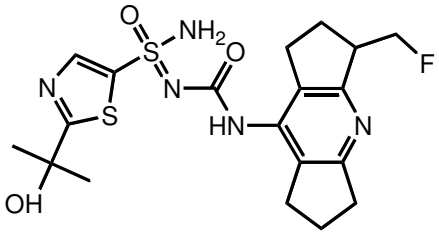
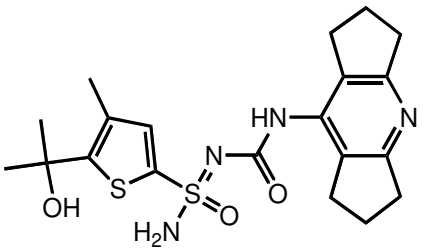
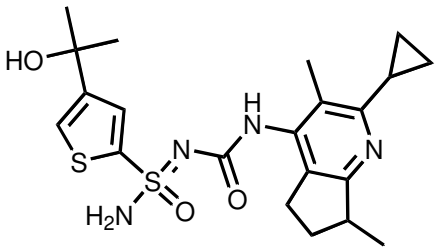
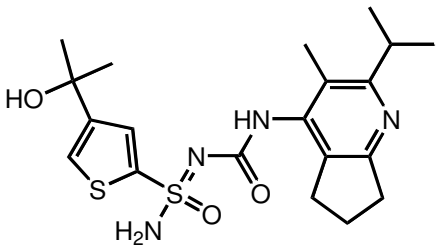
resultante se concentró al vacío para obtener 580 mg del compuesto del título en forma de un sólido bruto blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin otra purificación. MS–ESI: 569 (M+1).

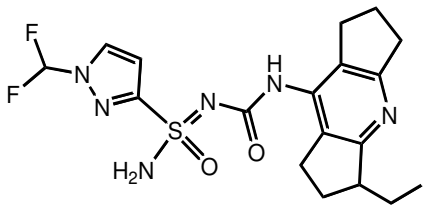
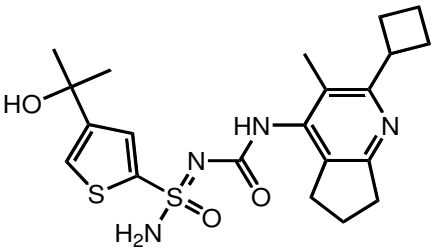
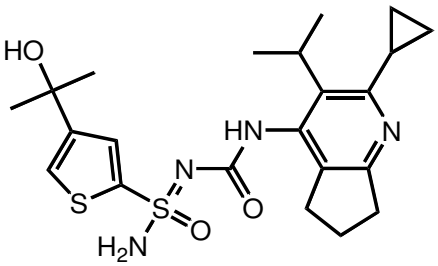
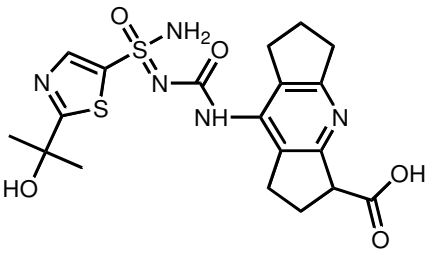
Etapa 2: 3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b] piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida

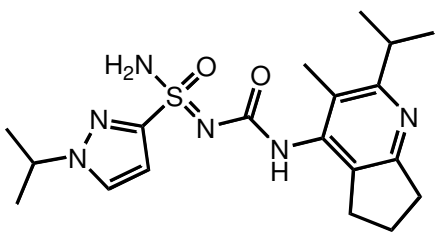
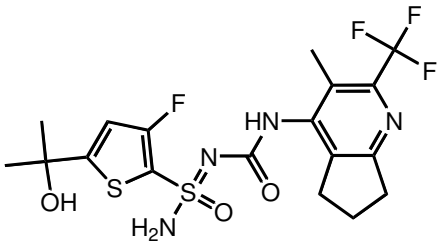
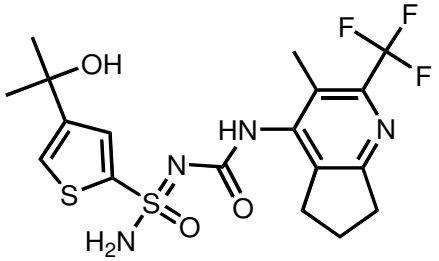
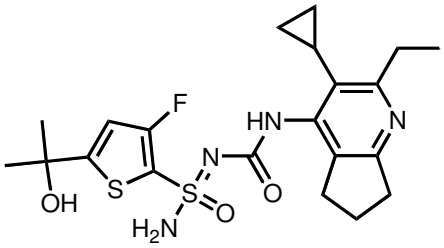
El producto bruto (580 mg) de N–(ter–butildimetilosililo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2– isopropilo–3–metilo–6,7– dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida se aplicó a una TLC y usando DCM/MeOH=10:1 para mantener Rf = 0,3~0,6, entonces se dejó el producto en TLC durante la noche a T. A. El grupo TBS se eliminó en TLC a fin de obtener el producto final, que luego se eluyó a partir de TLC con DCM/MeOH=10:1. El producto final se purificó adicionalmente mediante la Prep–HPLC con las siguientes condiciones: XBridge Shield RP18 OBD Columna, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 22 % B a 23 % B en 15 min; UV 210/254 nm; Rt: 16,03 min. Esto produjo 130 mg (34 %) de **Ejemplo 252** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 455 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,80 (br, s, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,24–3,17 (m, 1H), 2,84–2,80 (m, 2H), 2,77–2,66 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,98–1,90 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

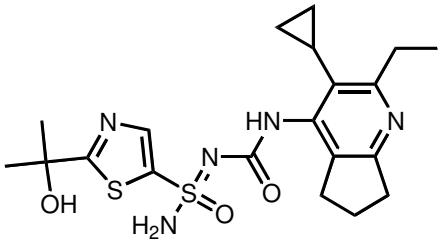
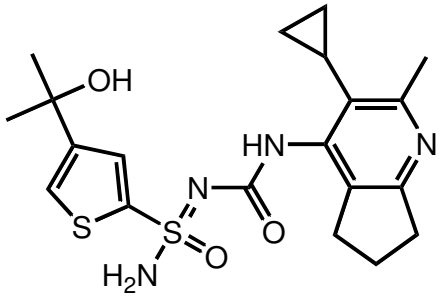
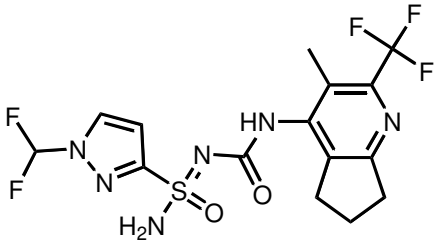
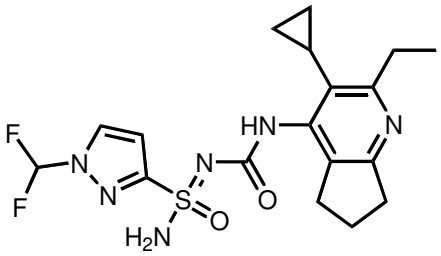
Tabla 34. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **252** y el **Esquema V** a partir de materiales de partida apropiados.

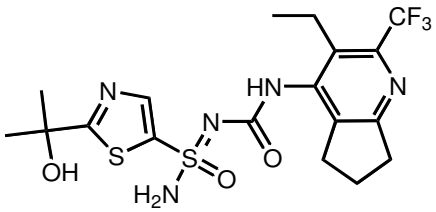
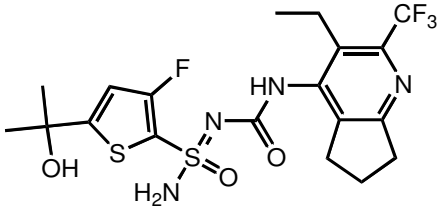
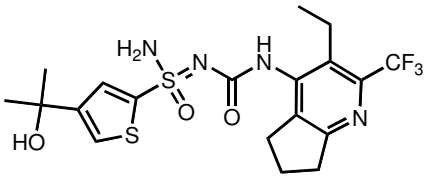
Ejemplo #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
253	672		2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2,4,5,6–tetrahidro–1H–ciclobuta[b]ciclopenta[e]piridin–7–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	408

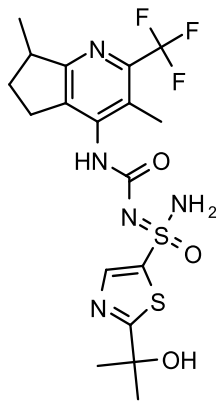
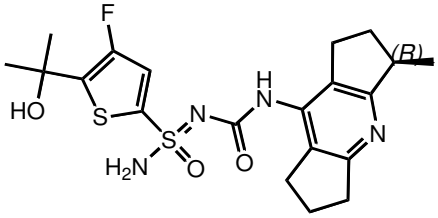
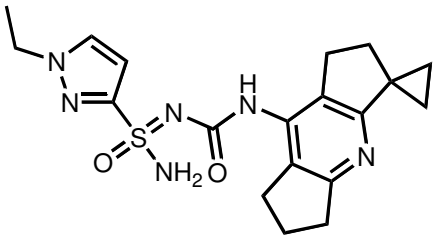
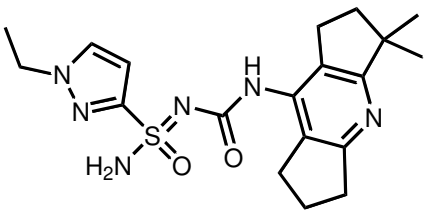
254	702		N'–((3–(fluorometilo)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	454
255	692		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	435
256	656		N'–((2–ciclopropilo–3,7–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	449
257	681		4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	437

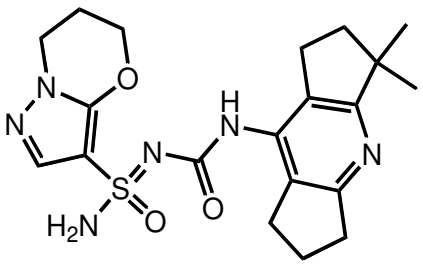
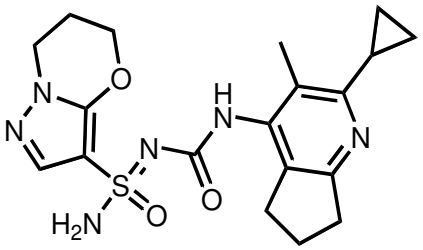
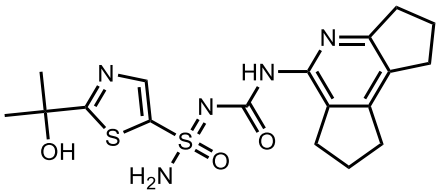
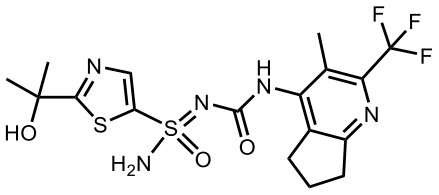
258	668		1–(Difluorometilo)–N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	425
259	658		N'–((2–ciclobutilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	449
260	667		N'–((2–ciclopropilo–3–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	463
261	703		ácido 8–(3–(Amino(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno)ureido)–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[	466

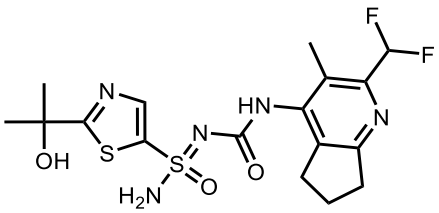
			b,e]piridina–3–carboxílico	
262	664		1–Isopropilo–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	405
263	632		3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	481
264	624		4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	463
265	631		N'–((3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–	467

			ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	
266	630		N'–((3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	450
267	623		N'–((3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	435
268	621		1–(Difluorometilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	439
269	629		N'–((3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–1H–	425

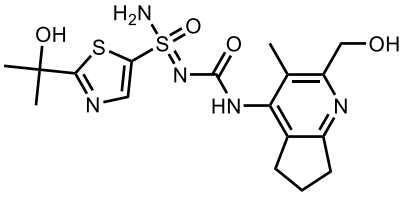
			pirazol–3–sulfonimidamida	
270	610		N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	478
271	611		N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	495
272	609		N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	477

273	608		N'–((3,7–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	478
274	616		4–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	453
275	604		1–Etilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	401
276	603		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	403

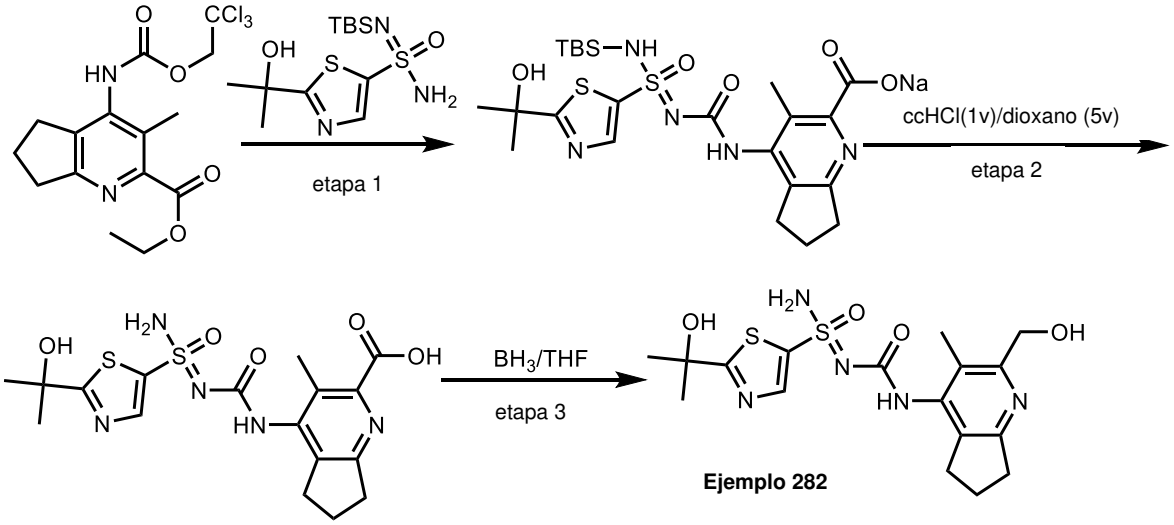
277	304		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	431
278	306		N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	417
279	677		N'–((1,2,3,6,7,8–hexahidrodiciclopenta[b,d]piridin–5–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	422
280	661		2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–	464

			ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	
281	647		N'–((2–(difluorometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	446

Ejemplo 282 (Compuesto 619)



N'–((2–(hidroximetilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (Esquema VI)



Etapa 1: 4–(3–(((ter–butildimetilosililo)amino)(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)– λ⁶–sulfanilideno)ureido)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxilato de sodio

A una solución agitada de N–(ter–butildimetilosililo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (270 mg, 0,76 mmol) en THF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 91,2 mg, 2,28 mmol) a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 5 min a T. A. A la solución anterior se agregó etilo 3–metilo–4–(((2,2,2–tricloroetoxi)carbonilo)amino)–6,7– dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxilato (300 mg, 0,76 mmol) en THF (5 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. Entonces la solución resultante se apagó mediante adición de 2 mL de agua. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a T. A. La solución resultante se concentró al vacío. Esto produjo 440 mg (bruto) de compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS–ESI: 576 (M+1).

Etapa 2: ácido 4–(3–(Amino(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno)ureido)–3–metilo– 6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxílico

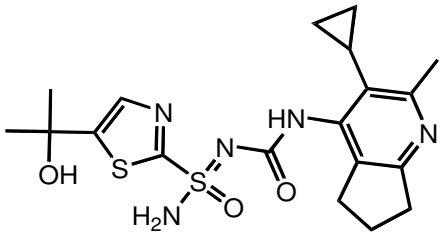
A una solución agitada de 4–(3–(((ter–butildimetilosililo)amino)(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo) (oxo)–λ^6–sulfanilideno)ureido)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxilato de sodio (440 mg, bruto) en dioxano (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó HCl conc. (2 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 30 min a T. A. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 174 mg (52 % , en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 440 (M+1).

Etapa 3: N'–((2–(hidroximetilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2– hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

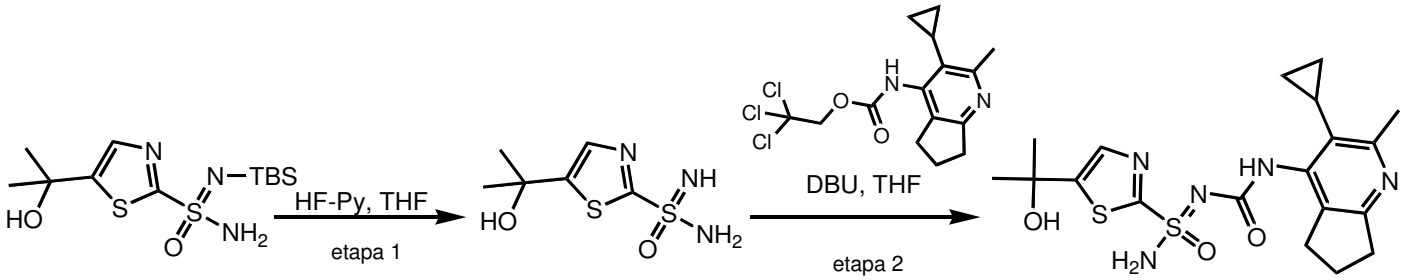
A una solución agitada de ácido 4–(3–(amino(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno)ureido)– 3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxílico (150 mg, 0,34 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó BH_3/THF (1M, 1,0 mL, 1,0 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La solución se apagó con MeOH (5 mL) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: XBridge Prep OBD C18 Columna, 30 × 150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3·H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 5 % B a 17 % B en 7 min; UV 254/210 nm; Rt: 6,63. Esto produjo 100 mg (71 %) de **Ejemplo 282** en forma de un sólido de color

blanco. MS–ESI: 426 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH–d_4) δ 7,82 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,84–2,81 (m, 2H), 2,71–2,69 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,96–1,93 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 283 (Compuesto 618)



N'–((3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida (Esquema VII)



Ejemplo 283

Etapa 1: 5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida

A una solución agitada de N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida (1,0 g, 2,98 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó HF/piridina (70 % en peso, 255 mg, 8,94 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (20:1). Esto produjo 630 mg (95,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 222(M+1).

Etapa 2: N'–((3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–5–(2– hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida

A una solución agitada de 5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida (500 mg, 2,26 mmol) en THF (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó DBU (687 mg, 4,52 mmol) a T. A. Luego 2,2,2–tricloroetilo (3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato (818 mg, 2,26 mmol) en THF (5 mL) se agregó a la solución agitada a T. A. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A., se apagó mediante la adición de agua (2,0 mL) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: XSelect CSH Prep C18 OBD Columna,

19*250 mm, 5 µm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3.H_2O$) y ACN (10 % a 22 % en 7 min); 254/210 nm; Rt: 5,88 min. Esto produjo 310 mg (32 %) de **Ejemplo 283** en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 436(M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH–*d*$_4$) δ 7,68 (s, 1H), 2,89–2,86 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,08–1,99 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,62–1,50 (m, 1H) 1,02–1,00 (m, 2H), 0,42–0,40 (m, 2H).

Tabla 35. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **283** y el **Esquema VII** a partir de materiales de partida apropiados.

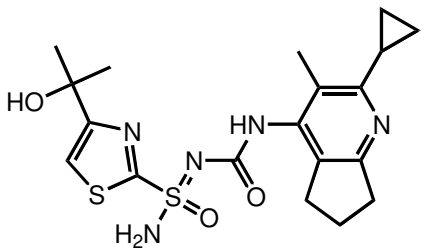
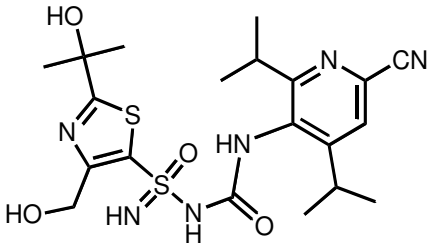
Ejemplo #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
284	626		N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	436

Tabla 36. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **28** y el **Esquema 2A** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
285	696		N–((6–ciano–2,4–diisopropilopiridin–3–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	481

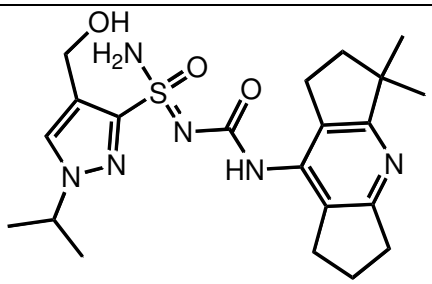
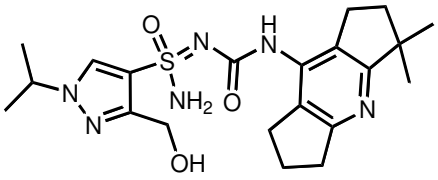
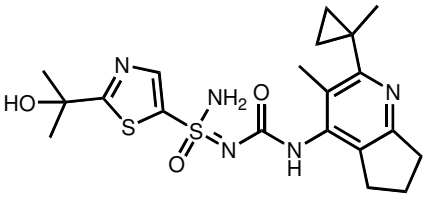
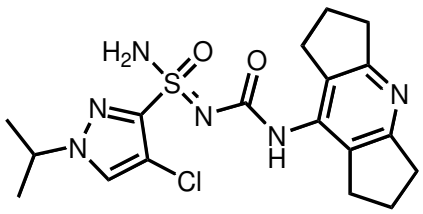
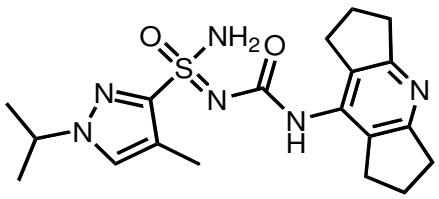
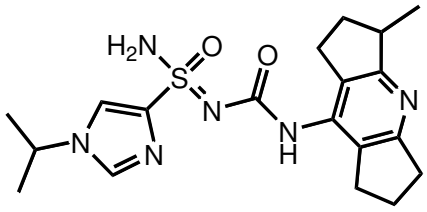
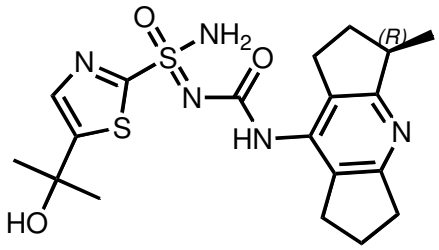
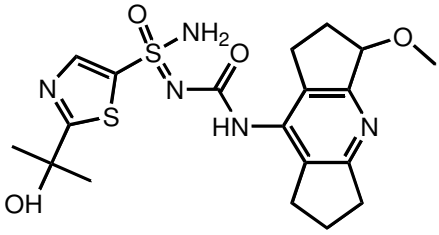
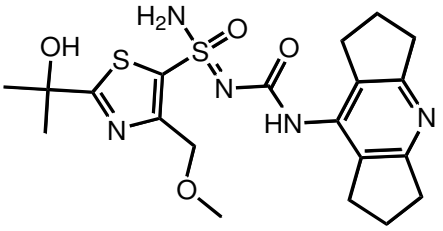
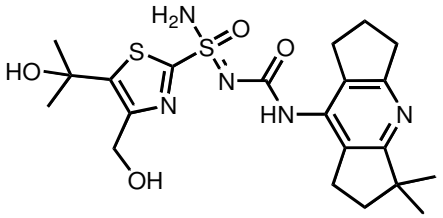
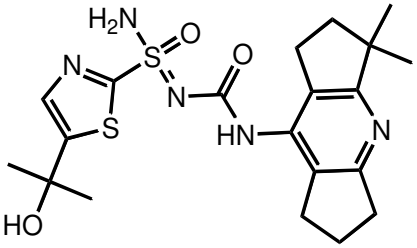
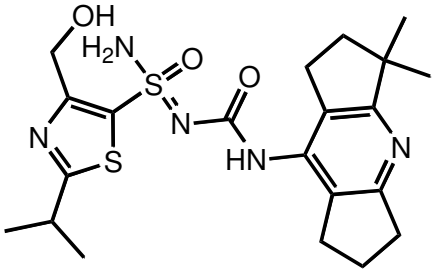
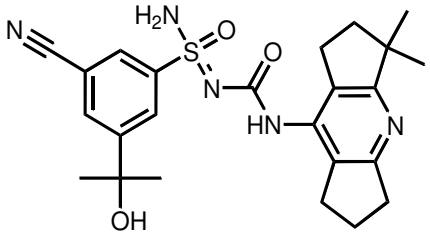
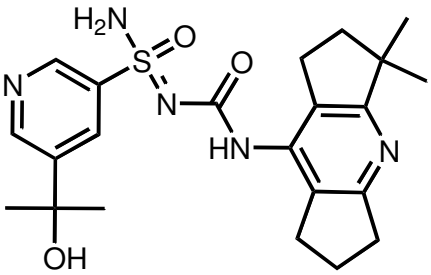
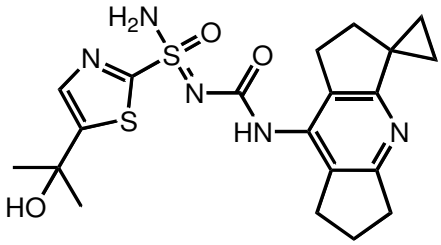
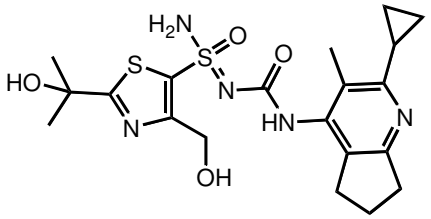
286	682		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	447
287	653		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–(hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	447
288	641		2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(1–metilociclopropilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	450

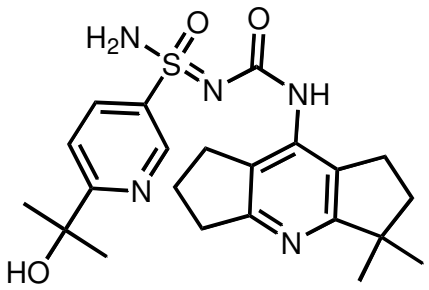
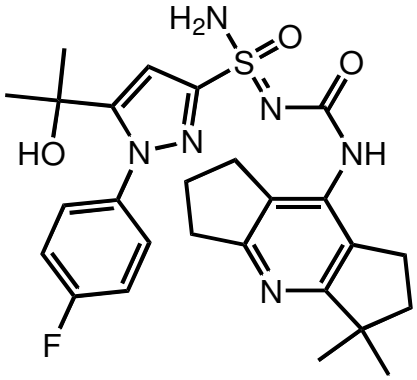
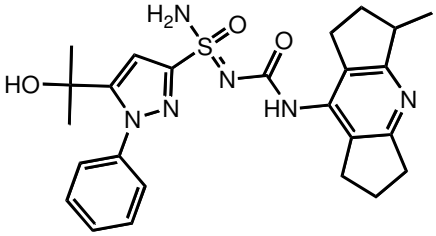
Tabla 37. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **9** y el **Esquema 2** a partir de materiales de partida apropiados.

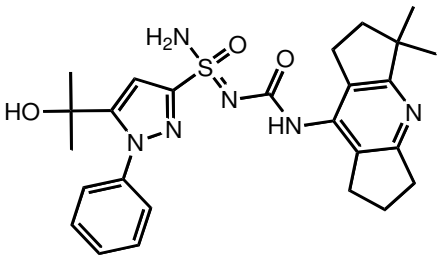
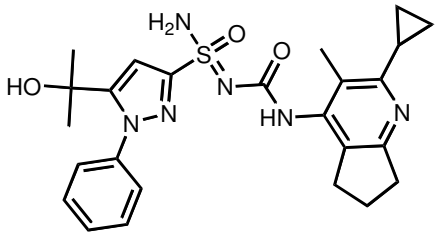
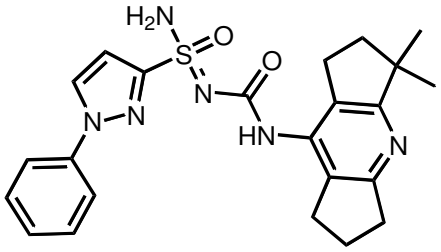
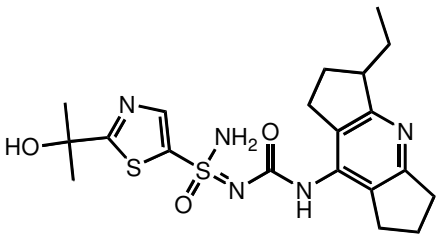
Ejemplo #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
289	694		4–Cloro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	423/425

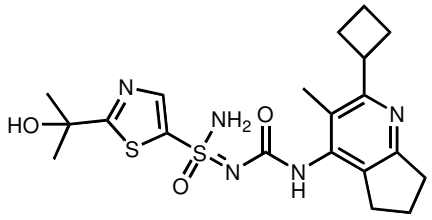
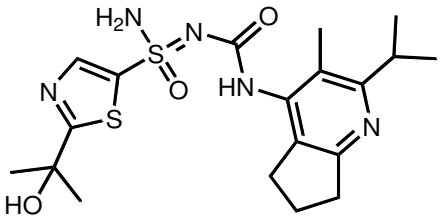
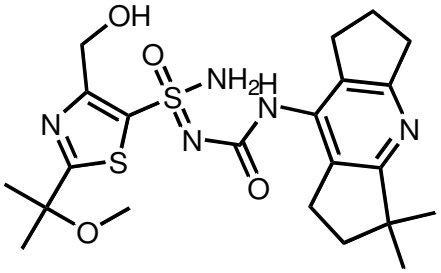
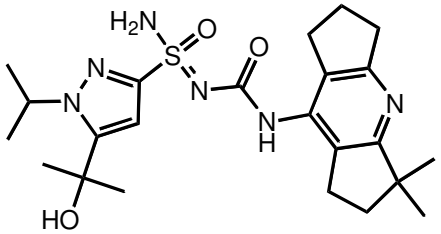
290	687		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–4–metilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	403
291	660		1–Isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–imidazol–4–sulfonimidamida	403
292	140c		5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	436
293	635		2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metoxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	452

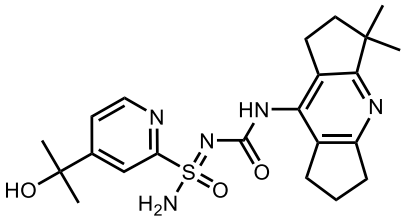
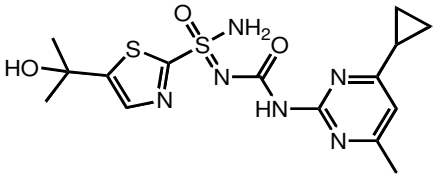
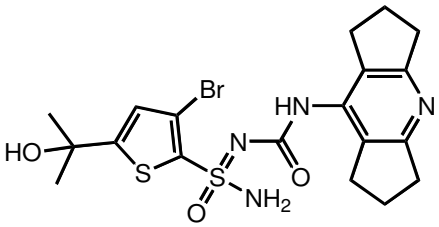
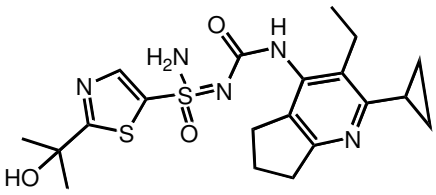
294	689		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–(metoximetilo)tiazol–5–sulfonimidamida	466
295	642		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	480
296	686		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	450
297	680		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–	464

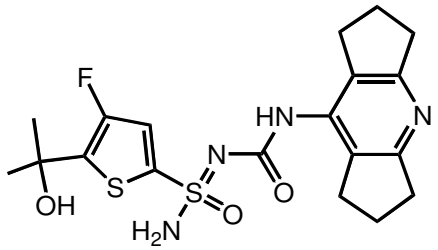
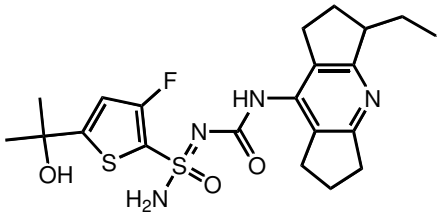
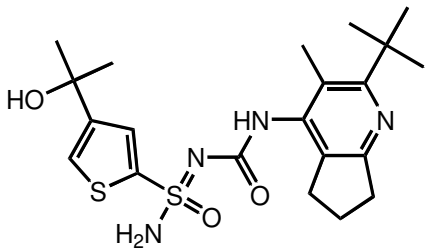
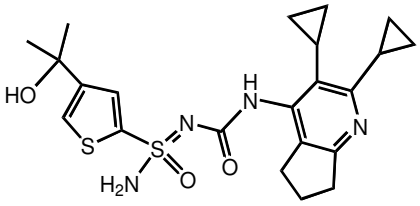
			isopropilotiazol–5–sulfonimidamida	
298	674		3–Ciano–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)bencenosulfonimidamida	468
299	684		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida	444
300	683		5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	448
301	679		N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–	466

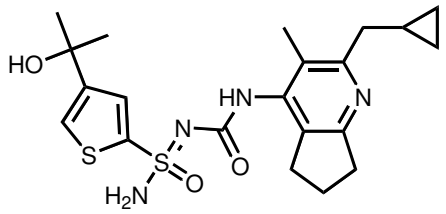
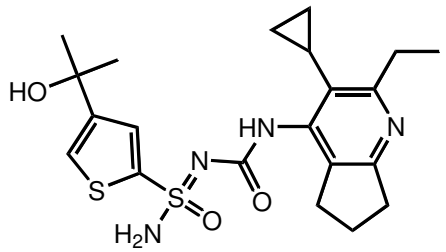
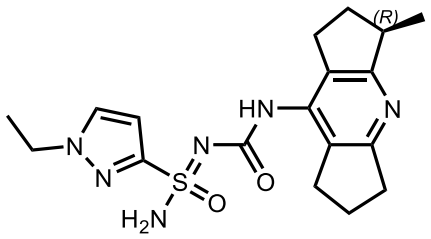
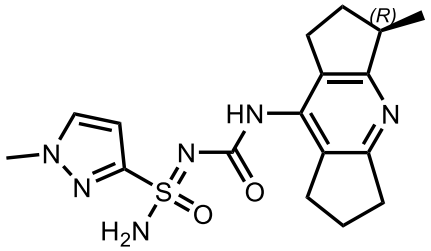
			hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	
302	673		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida	444
303	704		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–(4–fluorofenilo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	527
304	664		5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	495

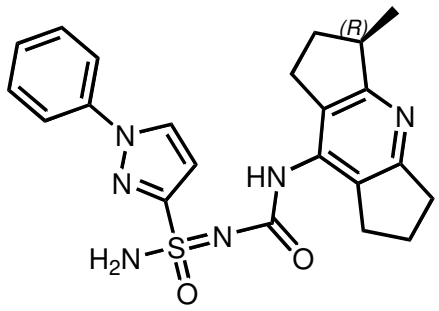
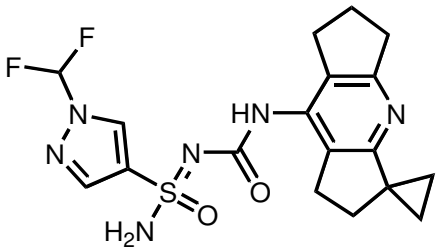
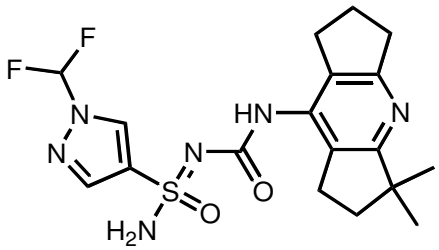
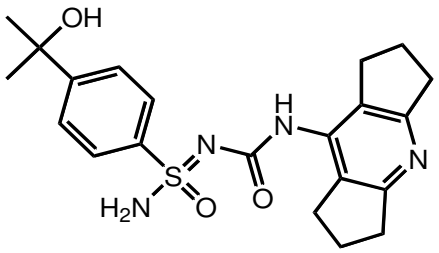
305	663		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	509
306	651		N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	495
307	659		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	451
308	662		N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	450

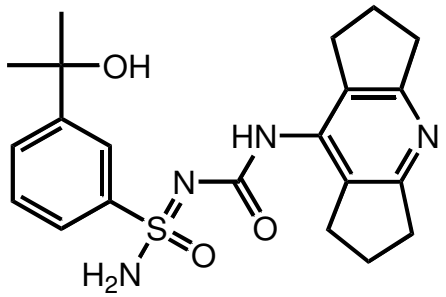
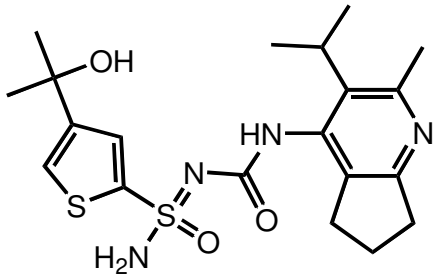
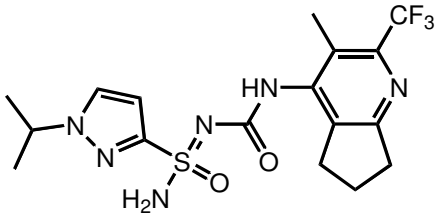
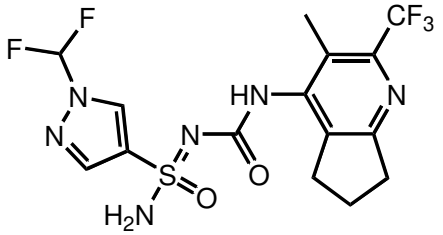
309	649		N'–((2–ciclobutilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	450
310	650		2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	438
311	648		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	494
312	615		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	475

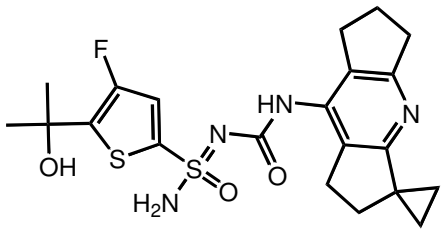
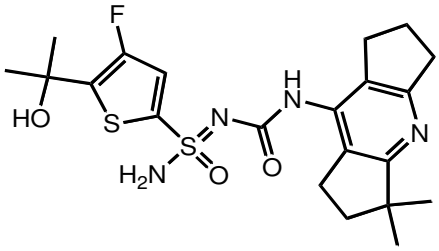
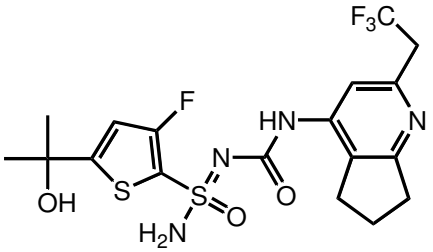
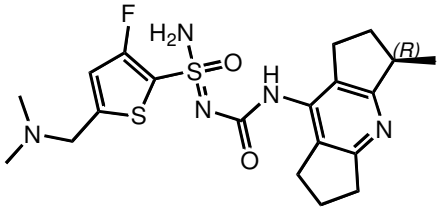
313	620		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–2–sulfonimidamida	444
314	185		N'–((4–ciclopropilo–6–metilopirimidin–2–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	397
315	690		3–Bromo–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	499
316	675		N'–((2–ciclopropilo–3–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	450

317	678		4–Fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	439
318	671		N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	467
319	657		N'–((2–(ter–butilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	451
320	670		N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	461

321	655		N'–((2–(ciclopropilometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	449
322	654		N'–((3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	449
323	634		1–Etilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	389
324	639		1–Metilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	375

325	646a		N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	437
326	638		1–(Difluorometilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	423
327	637		1–(Difluorometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	425
328	633		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)bencenosulfonimidamida	415

329	625		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–(2–hidroxipropan–2–ilo)bencenosulfonimidamida	415
330	622		4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–isopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	437
331	628		1–Isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	431
332	617		1–(Difluorometilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	439

333	614		4–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	465
334	613		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	467
335	602		3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	481
336	636c		5–((Dimetilamino)metilo)–3–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	452

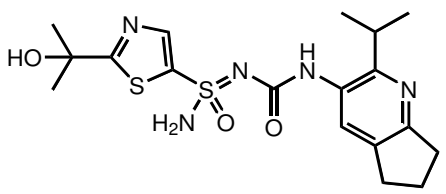
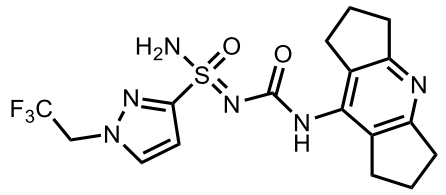
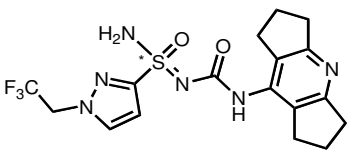
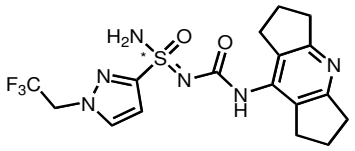
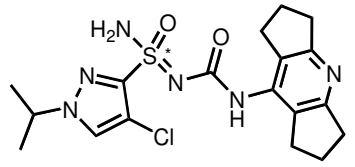
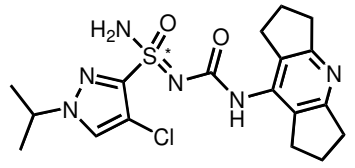
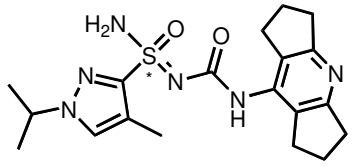
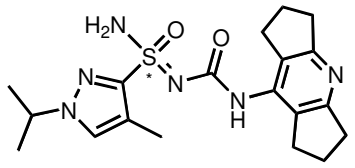
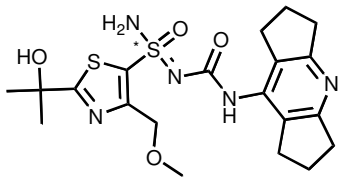
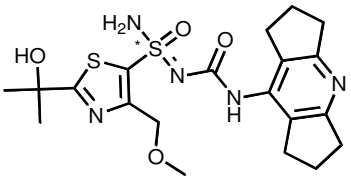
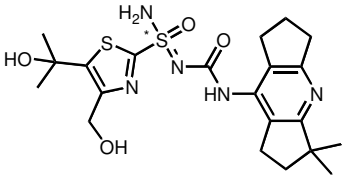
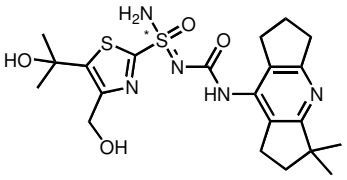
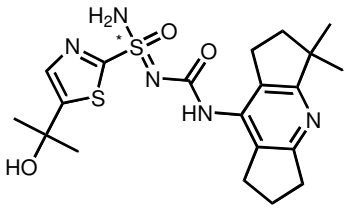
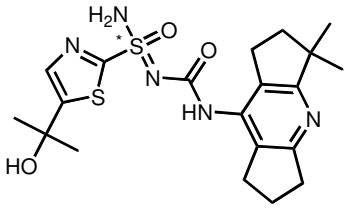
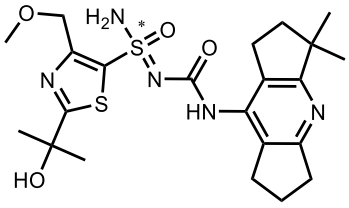
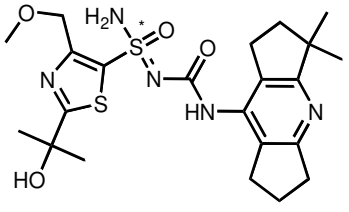
			ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	
337	601		2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–3–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	424
338	685		N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	429

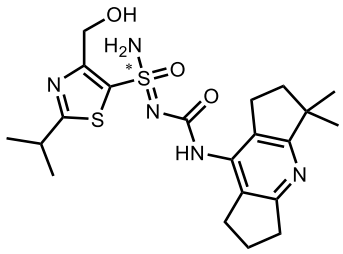
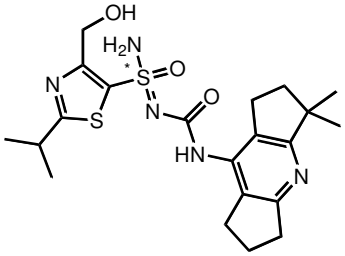
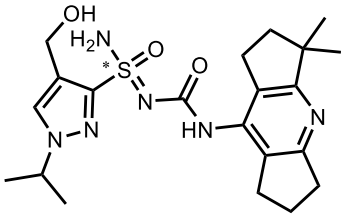
Tabla 38. Los Ejemplos en la siguiente tabla se obtuvieron a partir de las resoluciones de HPLC quiral de ejemplos de mezclas racémicas y diastereoméricas descriptas anteriormente. La columna quiral y los eluyentes se citan en la tabla. Como convención, el enantiómero de elución más rápida se cita siempre primero en la tabla, seguido del enantiómero de elución más lenta del par. El símbolo * en un centro quiral denota que este centro quiral se ha resuelto, y la estereoquímica absoluta para ese centro no se ha determinado. La estereoquímica asignada en las denominaciones de compuesto es tentativa.

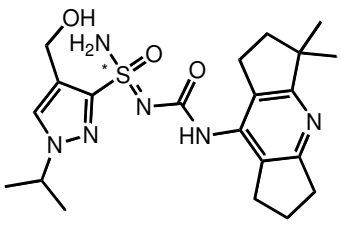
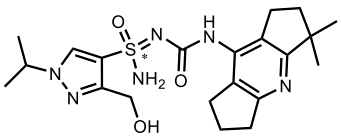
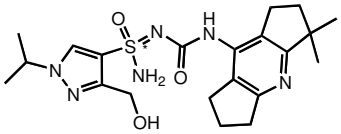
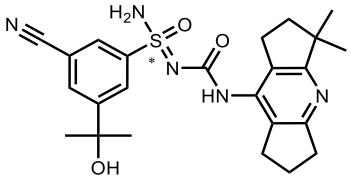
Ej. #	Objetivo final Núm.	Estructura	Denominación IUPAC	Columna	Eluyentes	LC–MS $[M+H]^+$
339	685b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	20 % EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	429

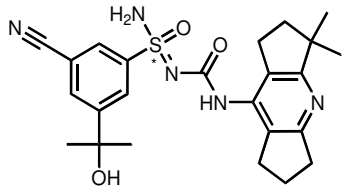
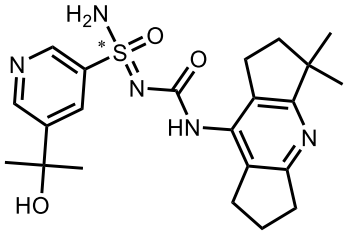
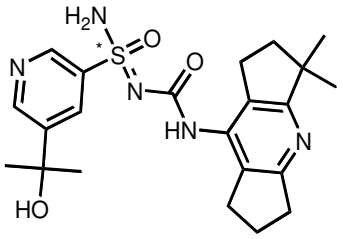
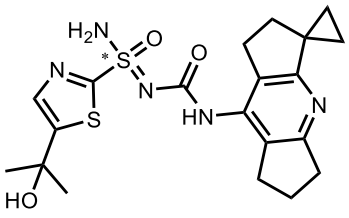
340	685a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–(2,2,2–trifluoroetilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	20 % EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	429
341	694b		(R) o (S)–4–Cloro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	423/425
342	694a		(S) o (R)–4–Cloro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	423/425
343	687b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–4–metilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	403
344	687a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	403

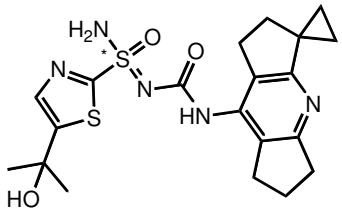
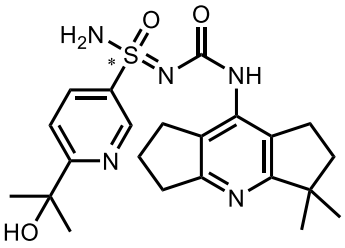
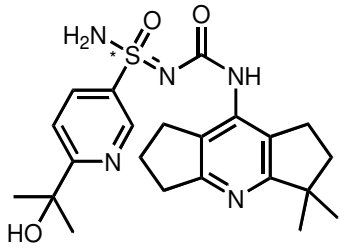
			ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–4–metilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida			
345	689b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–(metoximetilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	466
346	689a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–(metoximetilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	466
347	642b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % IPA en Hex (0,1 % FA)	480
348	642a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % IPA en Hex (0,1 % FA)	480

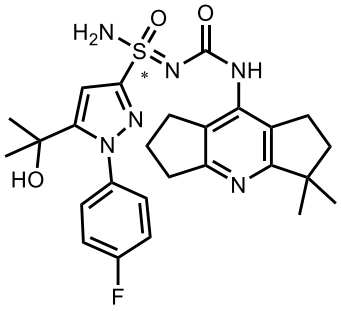
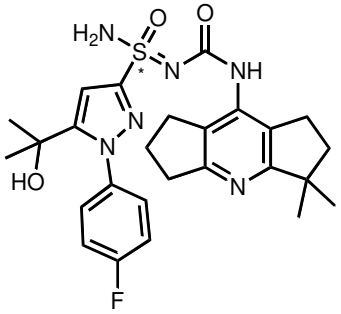
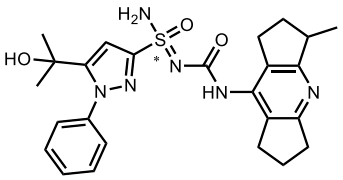
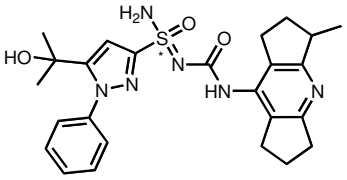
			ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida			
349	686b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % MeOH:ACN=4:1 en CO_2	450
350	686a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % MeOH:ACN=4:1 en CO_2	450
351	170b		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–(metoximetilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 5 µm, 250*20 mm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	494
352	170a		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopen	CHIRAL ART Cellulose–	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	494

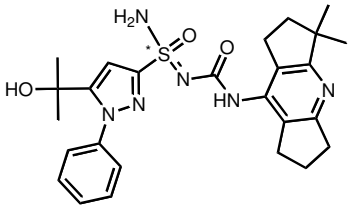
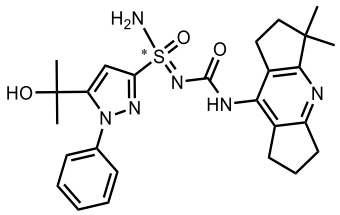
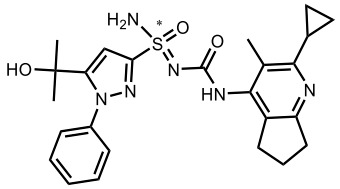
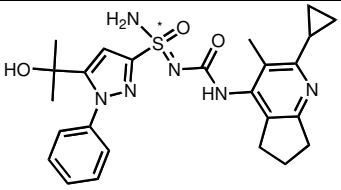
			ta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–(metoximetilo)tiazol–5–sulfonimidamida	SB, 5 µm, 250*20 mm		
353	680b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–isopropilotiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$) en Hex	464
354	680a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–isopropilotiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$) en Hex	464
355	682b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak AD, 2*25 cm, 5 µm	40 % IPA (2 mM NH_3) en CO_2	447

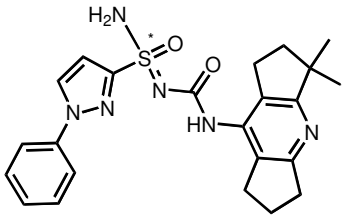
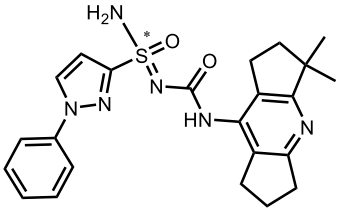
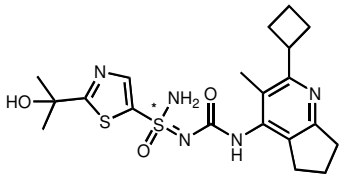
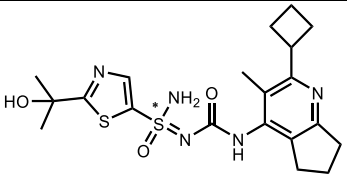
356	682a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak AD, 2*25 cm, 5 µm	40 % IPA (2 mM NH_3) en CO_2	447
357	653b		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–(hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	CHIRALPAK AD, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	447
358	653a		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–(hidroximetilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	CHIRALPAK AD, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	447
359	674b		(R) o (S)–3–Ciano–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	35 % MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	468

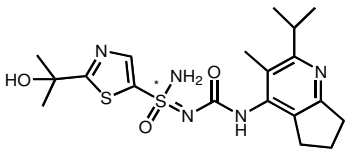
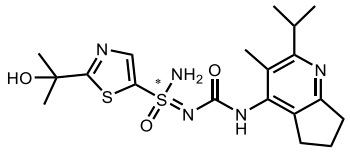
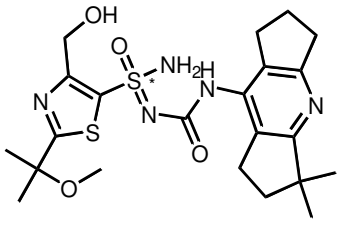
			2–ilo)bencenosulfonimidamida			
360	674a		(S) o (R)–3–Ciano–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)bencenosulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	35 % MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	468
361	684b		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	25 % EtOH en Hex	444
362	684a		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	25 % EtOH en Hex	444
363	683b		(S) o (R)–5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	40 % IPA en EtOH (0,1 % DEA)	448

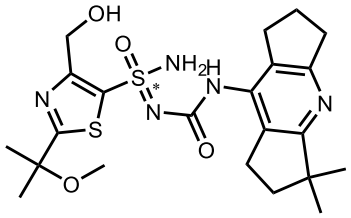
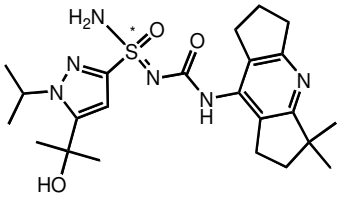
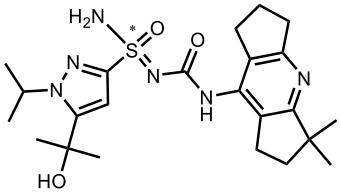
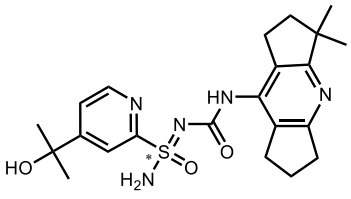
			diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida			
364	683a		(R) o (S)–5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	40 % IPA en EtOH (0,1 % DEA)	448
365	673b		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex	444
366	673a		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–3–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex	444

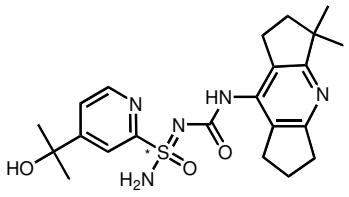
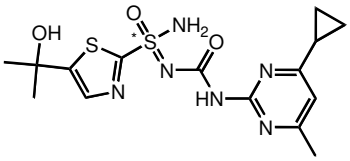
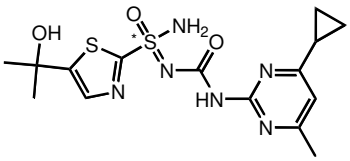
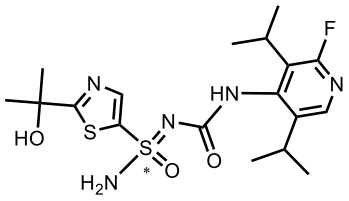
367	705b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–(4–fluorofenilo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Lux 5 µm Cellulose–4, AXIA empaquetada, 2,12*25 cm	50 % MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	527
368	705a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–(4–fluorofenilo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Lux 5 µm Cellulose–4, AXIA empaquetada, 2,12*25 cm	50 % MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	527
369	664b		(R) o (S)–5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	495
370	664a		(S) o (R)–5–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	495

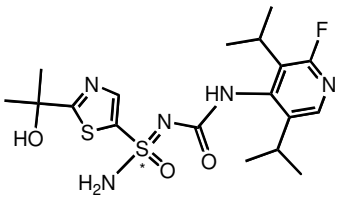
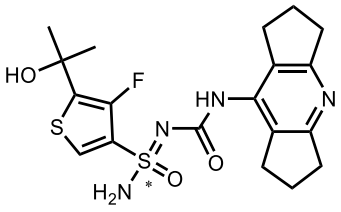
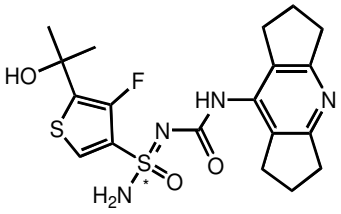
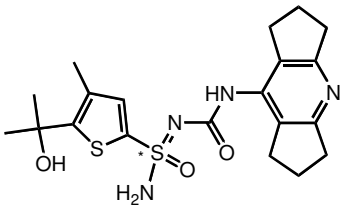
			fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida			
371	663b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	509
372	663a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	509
373	651b		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	495
374	651a		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	495

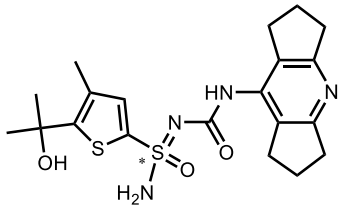
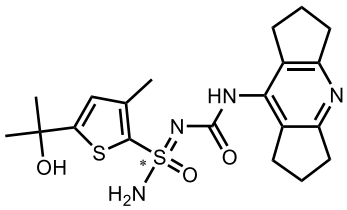
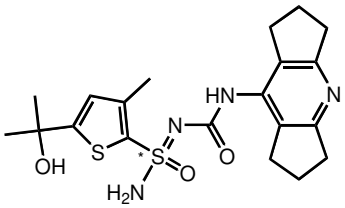
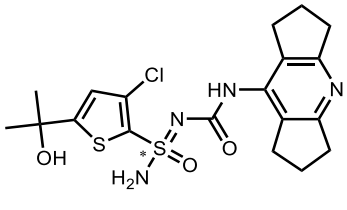
			ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida			
375	659b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	451
376	659a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	451
377	649b		(S) o (R)–N'–((2–ciclobutilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	450
378	649a		(R) o (S)–N'–((2–ciclobutilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–	CHIRAL ART Cellulose–	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	450

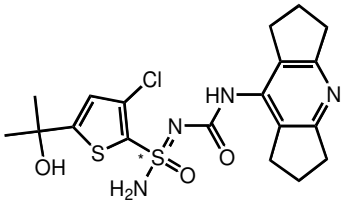
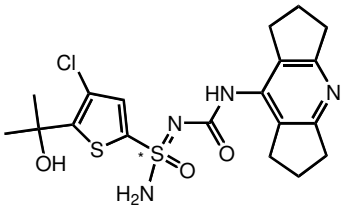
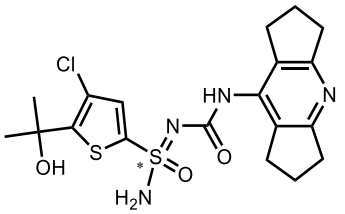
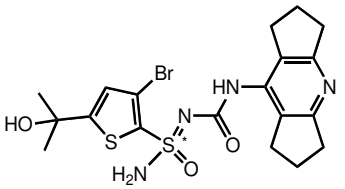
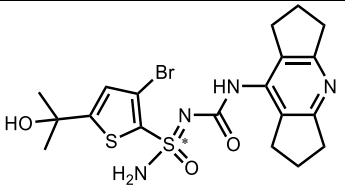
			ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	SB, 2*25 cm, 5 µm		
379	650b		(S) o (R)–2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	438
380	650a		(R) o (S)–2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	438
381	648b		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	494

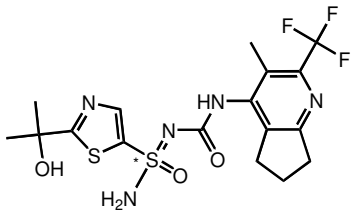
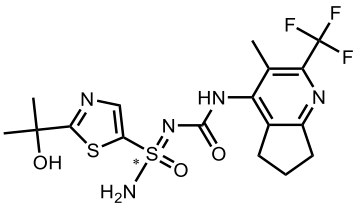
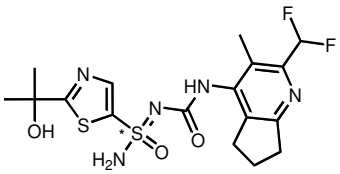
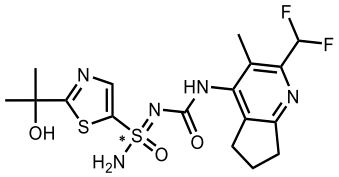
382	648a		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(2–metoxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	494
383	615b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	40 % IPA en Hex (0,1 % FA)	475
384	615a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	40 % IPA en Hex (0,1 % FA)	475
385	620b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	444

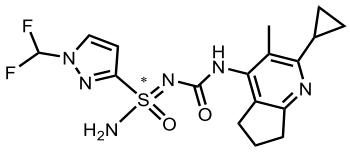
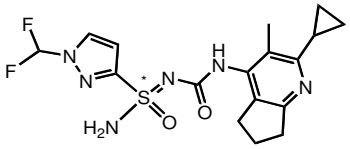
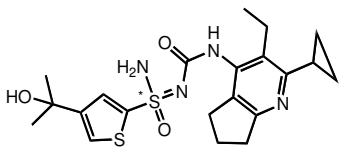
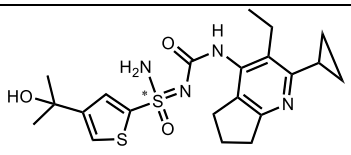
			ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–2–sulfonimidamida			
386	620a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–2–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	444
387	185a		(R) o (S)–N'–((4–ciclopropilo–6–metilopirimidin–2–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	397
388	185b		(S) o (R)–N'–((4–ciclopropilo–6–metilopirimidin–2–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	397
389	115b		(R) o (S)–N'–((2–fluoro–3,5–diisopropilopiridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm	20 % IPA en Hex (0,1 % FA)	444

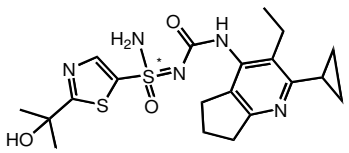
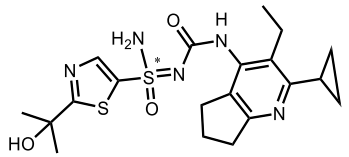
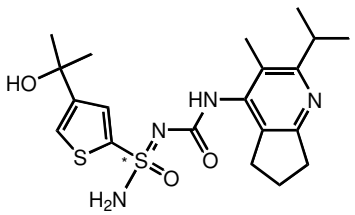
390	115a		(S) o (R)–N'–((2–fluoro–3,5–diisopropilopiridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm	20 % IPA en Hex (0,1 % FA)	444
391	701b		(S) o (R)–4–Fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–3–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	439
392	701a		(R) o (S)–4–Fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–3–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	439
393	692b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	435

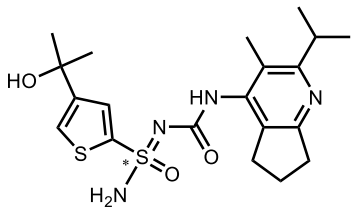
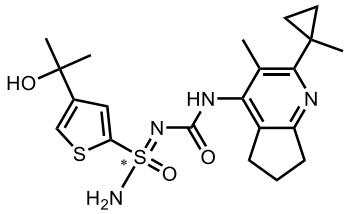
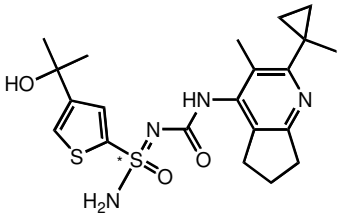
394	692a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–4–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	435
395	695b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–3–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	35 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	435
396	695a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–3–metilotiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	35 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	435
397	691b		(R) o (S)–3–Cloro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	455

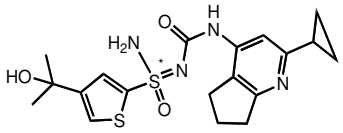
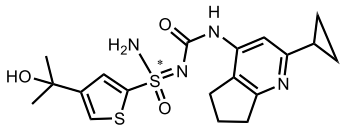
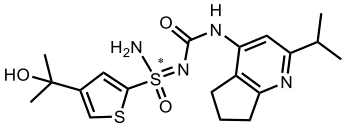
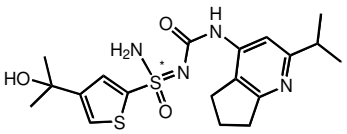
398	691a		(S) o (R)–3–Cloro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 22*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	455
399	688b		(S) o (R)–4–Cloro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	455
400	688a		(R) o (S)–4–Cloro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	455
401	690b		(R) o (S)–3–Bromo–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	499
402	690a		(S) o (R)–3–Bromo–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopen	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	499

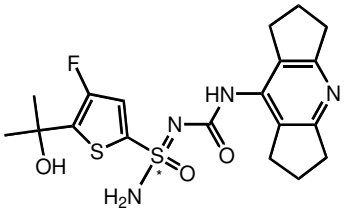
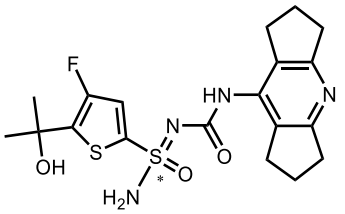
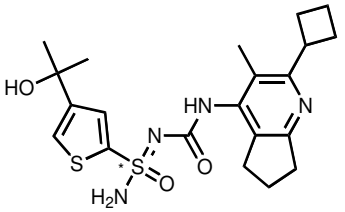
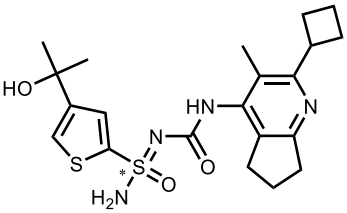
			ta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
403	661b		(S) o (R)–2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	464
404	661a		(R) o (S)–2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	464
405	647b		(S) o (R)–N'–((2–(difluorometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en CO_2	446
406	647a		(R) o (S)–N'–((2–(difluorometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–	CHIRAL ART Cellulose–	30 % EtOH en CO_2	446

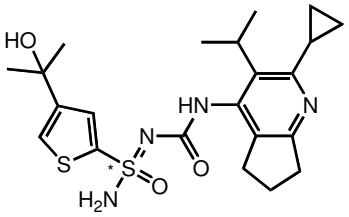
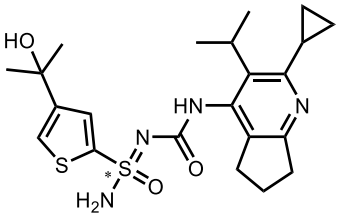
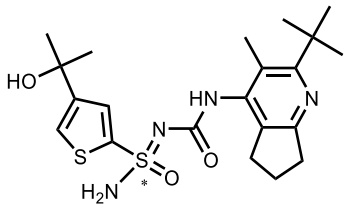
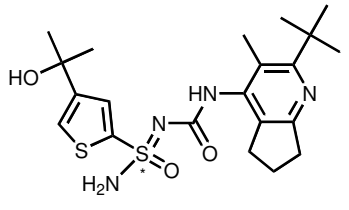
			ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	SB, 2*25 cm, 5 µm		
407	676b		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	10 % EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	411
408	676a		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	10 % EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	411
409	181b		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Chiralpak AD, 2*25 cm 5 µm	30 % IPA en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	449
410	181a		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–etilo–6,7–dihidro–	Chiralpak AD, 2*25 cm 5 µm	30 % IPA en Hex (8 mM NH_3.MeOH)	449

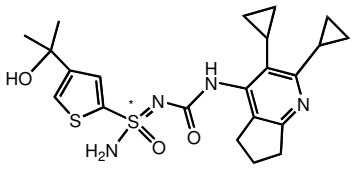
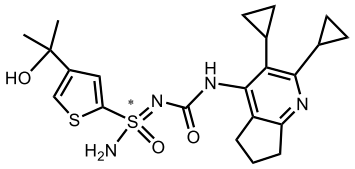
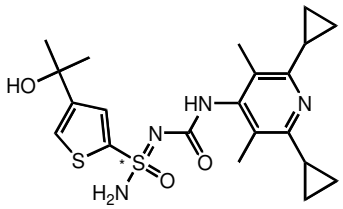
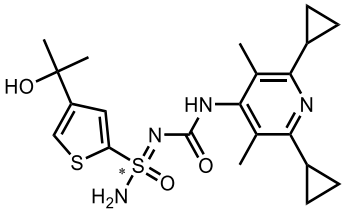
			5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
411	675b		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	25 % MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	450
412	675a		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	25 % MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	450
413	681b		(R) o (S)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofe	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex:DCM (3:1, 10 mM NH_3–MeOH)	437

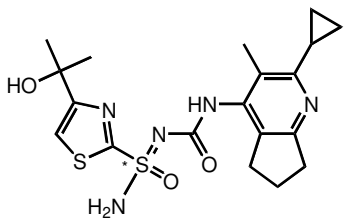
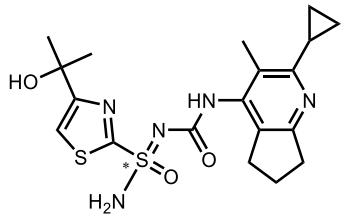
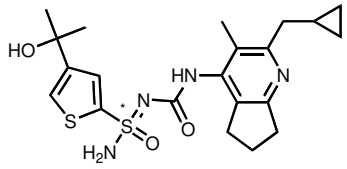
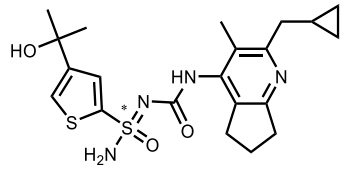
			no–2–sulfonimidamida			
414	681a		(S) o (R)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex:DCM (3:1, 10 mM NH_3–MeOH)	437
415	669b		(R) o (S)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(1–metilociclopropilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
416	669a		(S) o (R)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(1–metilociclopropilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449

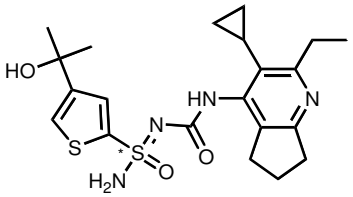
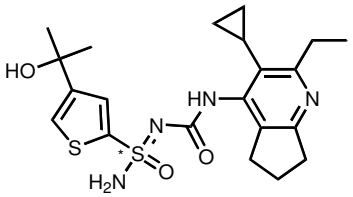
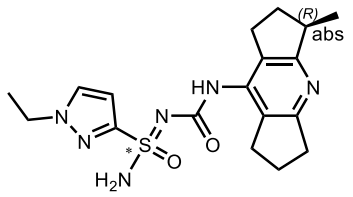
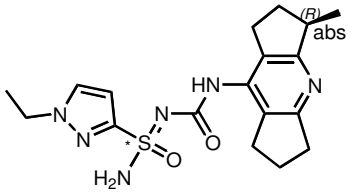
417	176b		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Lux 5 µm Cellulose–4 AXIA empaquetada, 2,12*25 cm	40 % EtOH en MeOH (2 mM NH_3–MeOH)	421
418	176a		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Lux 5 µm Cellulose–4 AXIA empaquetada, 2,12*25 cm	40 % EtOH en MeOH (2 mM NH_3–MeOH)	421
419	182b		(R) o (S)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Lux 5 µm Cellulose–4 AXIA empaquetada, 2,12*25 cm	40 % MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	423
420	182a		(S) o (R)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofe	Lux 5 µm Cellulose–4 AXIA empaquetada, 2,12*25 cm	40 % MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	423

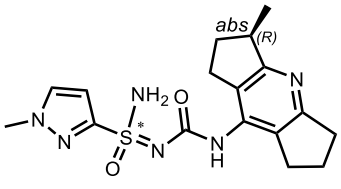
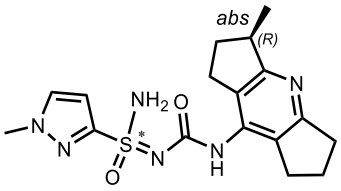
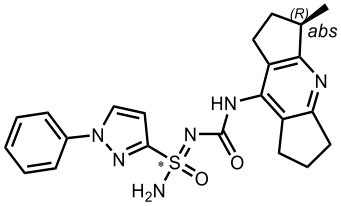
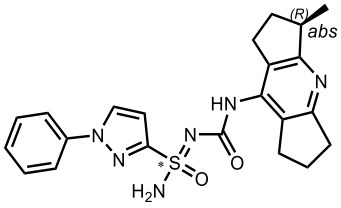
			no–2–sulfonimidamida			
421	678b		(S) o (R)–4–Fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	439
422	678a		(R) o (S)–4–Fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	439
423	658b		(R) o (S)–N'–((2–ciclobutilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
424	658a		(S) o (R)–N'–((2–ciclobutilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449

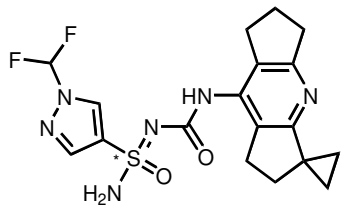
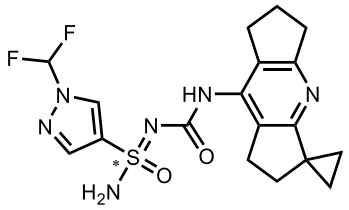
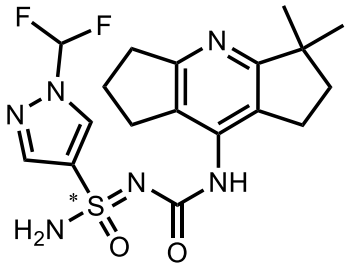
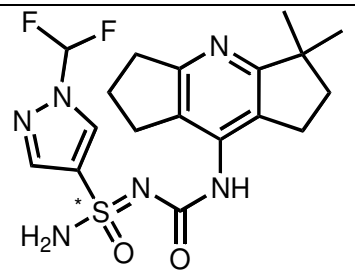
			ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
425	667b		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % MeOH (2mM NH_3–MeOH) en CO_2	463
426	667a		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % MeOH (2mM NH_3–MeOH) en CO_2	463
427	657b		(R) o (S)–N'–((2–(ter–butilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	451
428	657a		(S) o (R)–N'–((2–(ter–butilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	451

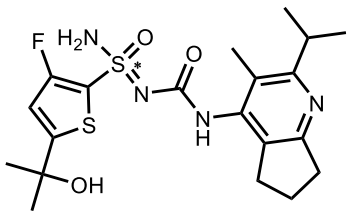
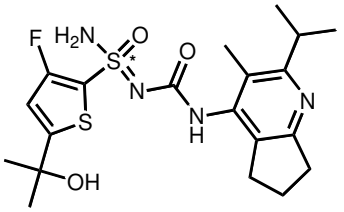
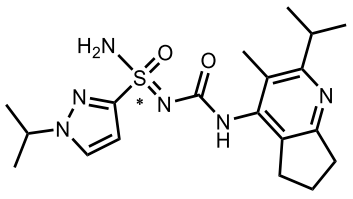
			4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
429	670b		(R) o (S)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	461
430	670a		(S) o (R)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	461
431	612b		(R) o (S)–N'–((2,6–diciclopropilo–3,5–dimetilopiridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	10 % IPA en Hex:DCM (3:1, 10 mM NH_3–MeOH)	449
432	612a		(S) o (R)–N'–((2,6–diciclopropilo–3,5–dimetilopiridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	10 % IPA en Hex:DCM (3:1, 10 mM NH_3–MeOH)	449

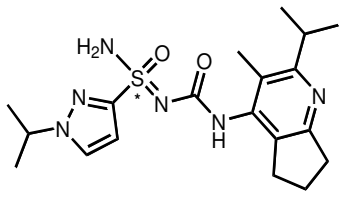
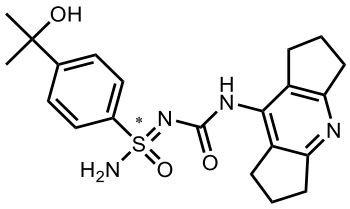
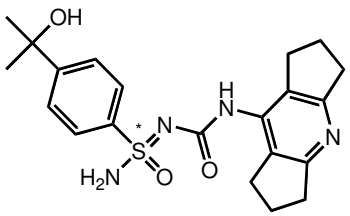
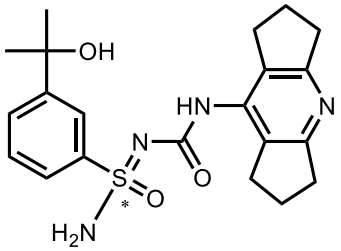
433	626b		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	10 % EtOH en MTBE (0,1 % FA)	436
434	626a		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	10 % EtOH en MTBE (0,1 % FA)	436
435	665b		(R) o (S)–N'–((2–(ciclopropilometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
436	665a		(S) o (R)–N'–((2–(ciclopropilometilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449

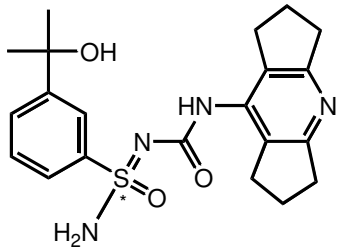
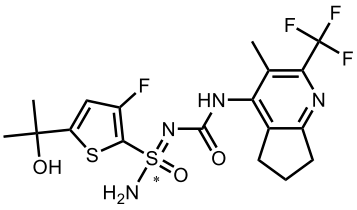
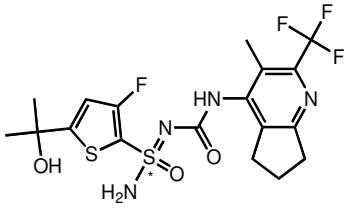
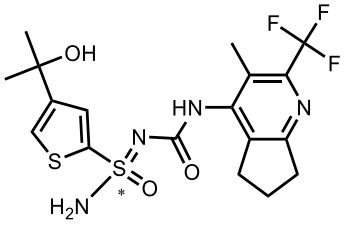
			hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
437	654b		(R) o (S)–N'–((3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
438	654a		(S) o (R)–N'–((3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
439	634b		(R) o (S)–1–Etilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	389
440	634a		(S) o (R)–1–Etilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	389

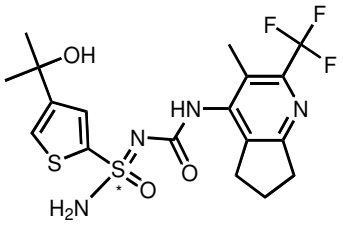
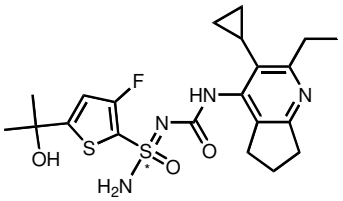
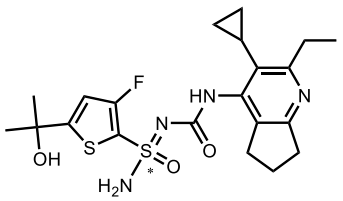
			1H–pirazol–3–sulfonimidamida			
441	639b		(R) o (S)–1–Metilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	375
442	639a		(S) o (R)–1–Metilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	375
443	700b		(R) o (S)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	437
444	700a		(S) o (R)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	437

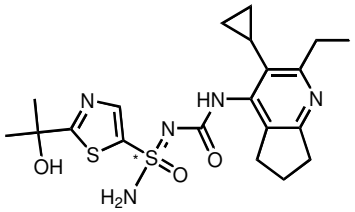
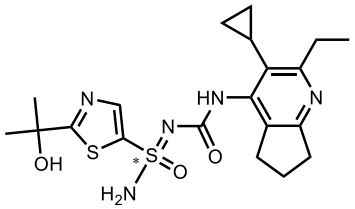
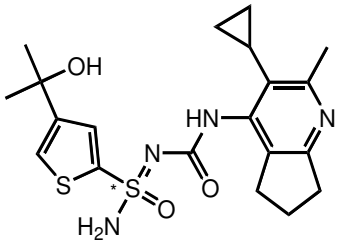
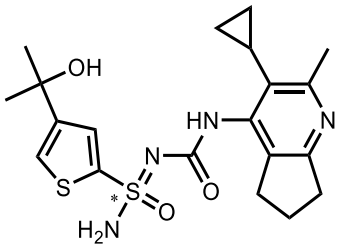
445	638b		(S) o (R)–1–(Difluorometilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 µm	5 % IPA en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	423
446	638a		(R) o (S)–1–(Difluorometilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 µm	5 % IPA en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	423
447	637b		(S) o (R)–1–(Difluorometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 µm	3 % IPA en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	425
448	637a		(R) o (S)–1–(Difluorometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	CHIRALPAK IG, 5*25 cm, 5 µm	3 % IPA en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	425

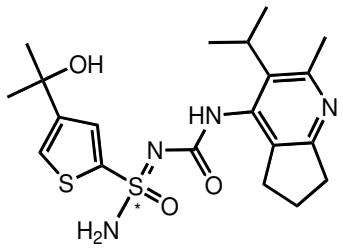
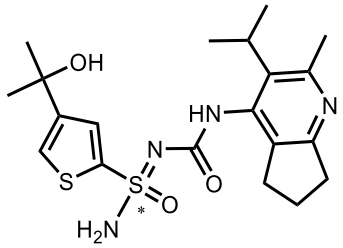
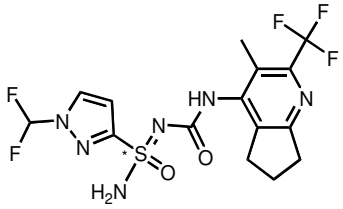
			ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida			
449	645b		(S) o (R)–3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	455
450	645a		(R) o (S)–3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	455
451	644b		(R) o (S)–1–Isopropilo–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	405

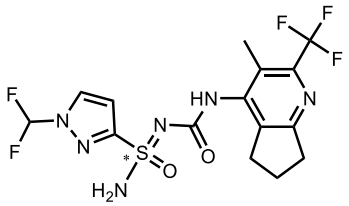
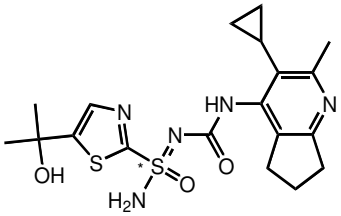
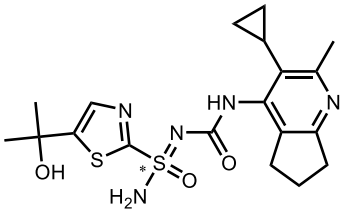
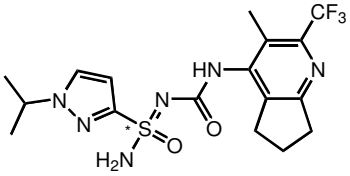
452	644a		(S) o (R)–1–Isopropilo–N'–((2–isopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	405
453	633b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)bencenosulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	415
454	633a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)bencenosulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	415
455	625b		(R) o (S)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–(2–hidroxipropan–2–ilo)bencenosulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	415

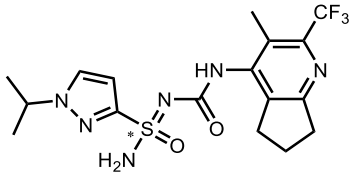
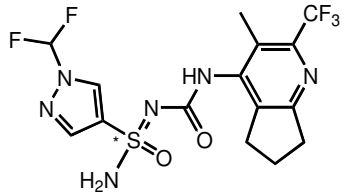
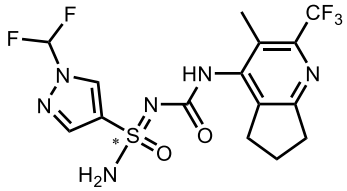
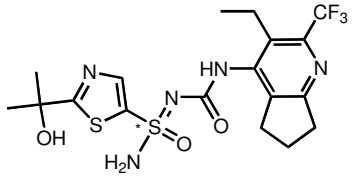
456	625a		(S) o (R)–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–(2–hidroxipropan–2–ilo)bencenosulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	415
457	632b		(S) o (R)–3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	10 % IPA en MTBE (0,1 % FA)	481
458	632a		(R) o (S)–3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	10 % IPA en MTBE (0,1 % FA)	481
459	624b		(R) o (S)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	463

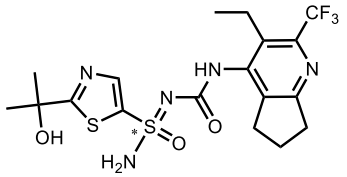
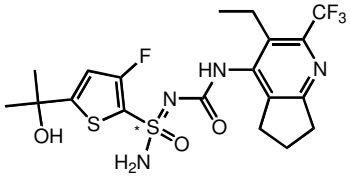
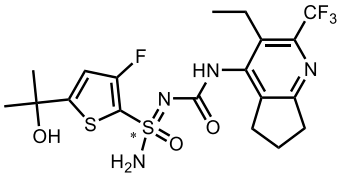
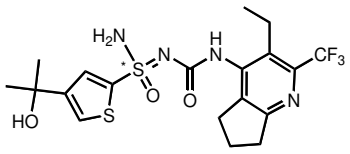
			4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
460	624a		(S) o (R)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	463
461	631b		(R) o (S)–N'–((3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	467
462	631a		(S) o (R)–N'–((3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	467

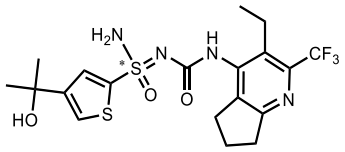
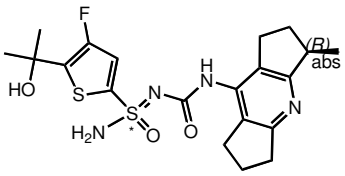
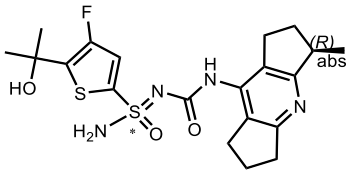
463	630b		(R) o (S)–N'–((3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	450
464	630a		(S) o (R)–N'–((3–ciclopropilo–2–etilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	450
465	623b		(S) o (R)–N'–((3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en MTBE (0,1 % FA)	435
466	623a		(R) o (S)–N'–((3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en MTBE (0,1 % FA)	435

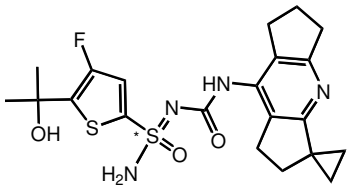
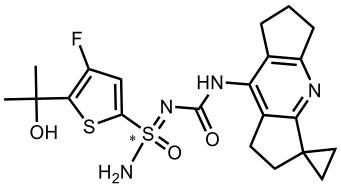
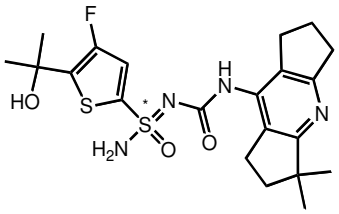
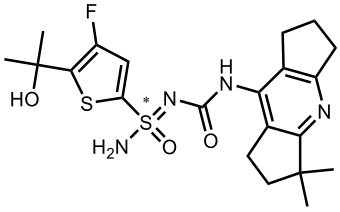
			hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
467	622b		(R) o (S)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–isopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en MTBE (0,1 % FA)	437
468	622a		(S) o (R)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–isopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en MTBE (0,1 % FA)	437
469	621b		(R) o (S)–1–(Difluorometilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	20 % MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	439

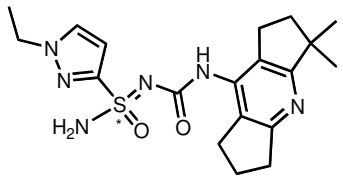
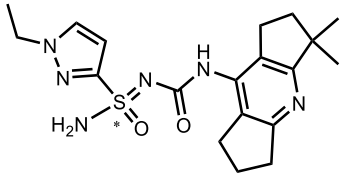
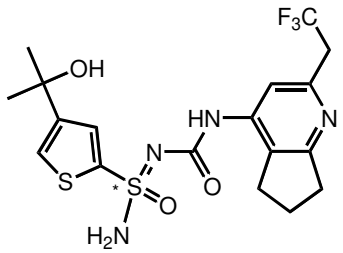
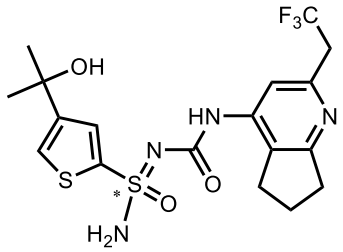
470	621a		(S) o (R)–1–(Difluorometilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	20 % MeOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	439
471	618b		(R) o (S)–N'–((3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	436
472	618a		(S) o (R)–N'–((3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	436
473	628b		(R) o (S)–1–Isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	431

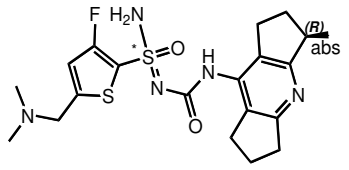
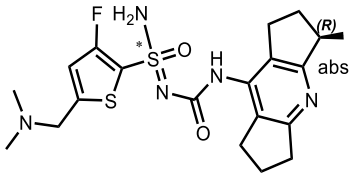
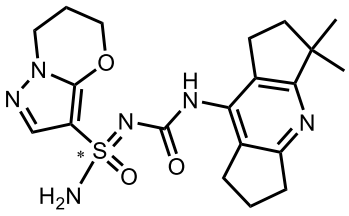
			1H–pirazol–3–sulfonimidamida			
474	628a		(S) o (R)–1–Isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	431
475	617b		(S) o (R)–1–(Difluorometilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	25 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	439
476	617a		(R) o (S)–1–(Difluorometilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	25 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	439
477	610b		(S) o (R)–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	478

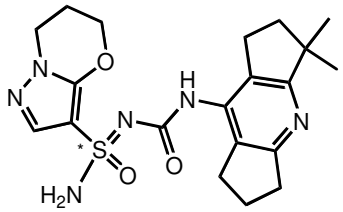
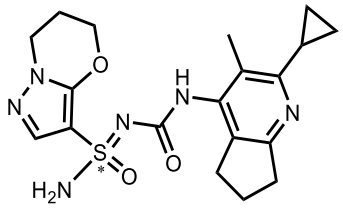
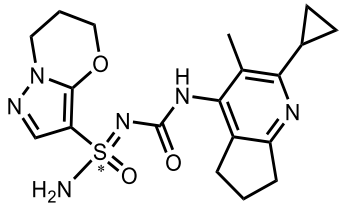
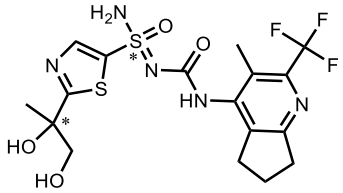
			ilo)tiazol–5–sulfonimidamida			
478	610a		(R) o (S)–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	478
479	611b		(R) o (S)–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IF, 4,6*50 mm, 3 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	495
480	611a		(S) o (R)–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IF, 4,6*50 mm, 3 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	495
481	698b		(R) o (S)–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	477

			4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
482	698a		(S) o (R)–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	477
483	616b		(S) o (R)–4–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	453
484	616a		(R) o (S)–4–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	453

485	614b		(S) o (R)–4–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	465
486	614a		(R) o (S)–4–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	465
487	613b		–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	467
488	613a		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopen	CHIRAL ART Cellulose–	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	467

			ta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	SB, 2*25 cm, 5 µm		
489	697b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	HIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	403
490	697a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	HIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	403
491	607b		(R) o (S)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % IPA en Hex (0,1 % FA)	463
492	607a		(S) o (R)–4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % IPA en Hex (0,1 % FA)	463

			ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
493	636b		(R) o (S)–5–((Dimetilamino)metilo)–3–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex:DCM (3:1, 10 mM NH_3–MeOH)	452
494	636a		(S) o (R)–5–((Dimetilamino)metilo)–3–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex:DCM (3:1, 10 mM NH_3–MeOH)	452
495	304b		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	10 % IPA en MTBE (0,1 % FA)	431

496	304a		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	10 % IPA en MTBE (0,1 % FA)	431
497	306b		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	10 % MeOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	417
498	306a		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	10 % MeOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	417
499	605e		(R, S) o (S, S)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–	CHIRALART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	480

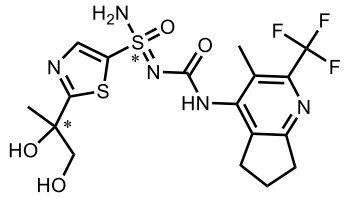
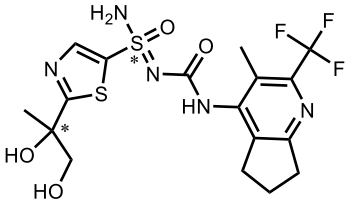
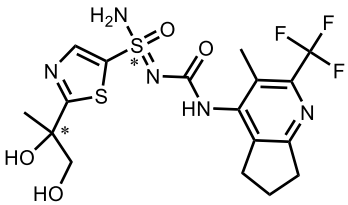
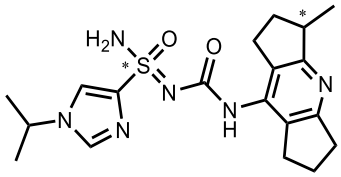
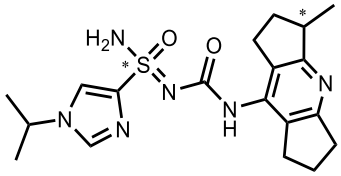
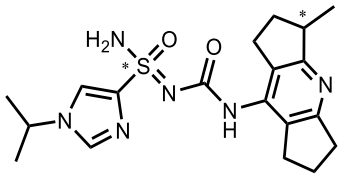
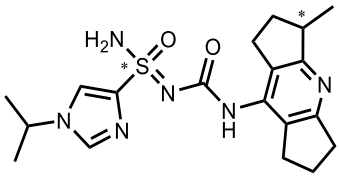
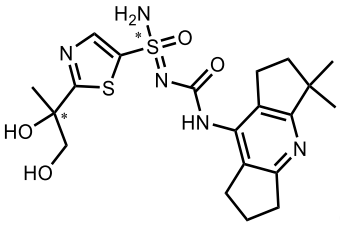
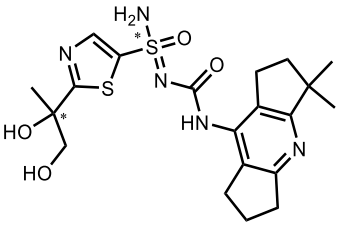
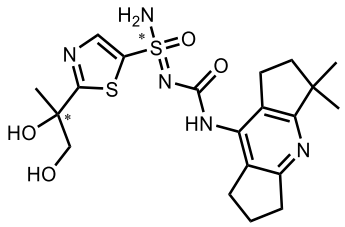
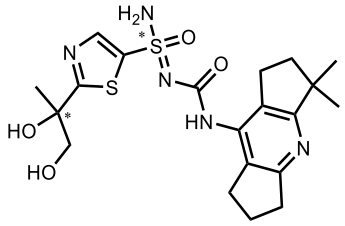
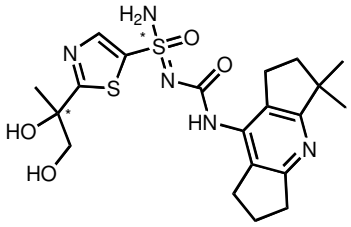
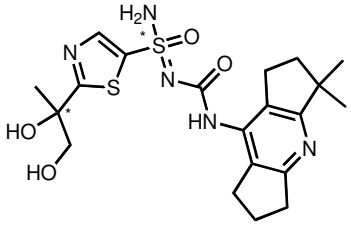
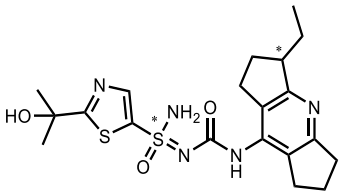
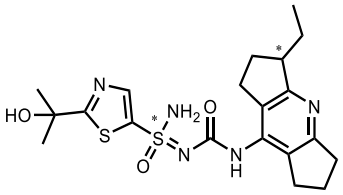
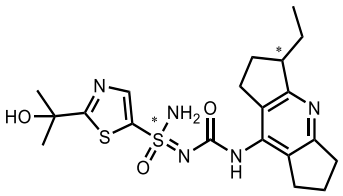
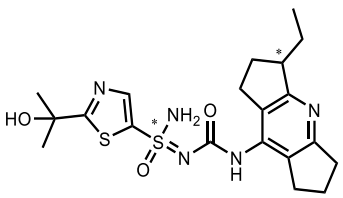
			4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (De Ej.. 241)			
500	605c		(R, R) o (S, R)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (De Ej.. 241)	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	480
501	605g		(S, S) o (R, S)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Ej.. 242)	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	480
502	605h		(S, R) o (R, R)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Ej.. 242)	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	480

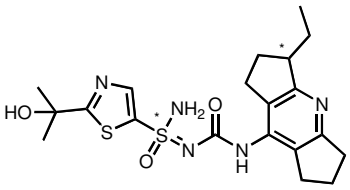
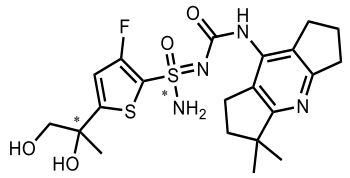
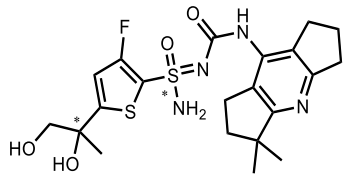
Tabla 39. Los Ejemplos en la siguiente tabla se obtuvieron a partir de las resoluciones de HPLC quiral de los ejemplos racémicos que se describen anteriormente. La Columna quiral y los eluyentes se citan en la tabla. Como convención, el diastereómero o isómero de elución más rápida siempre se cita primero en la tabla, seguido del segundo enantiómero de elución más rápida de la mezcla, y así sucesivamente. El símbolo * en un centro quiral denota que este centro quiral se ha resuelto, y la estereoquímica absoluta para ese centro no se ha determinado. La estereoquímica asignada en las denominaciones de compuesto es tentativa.

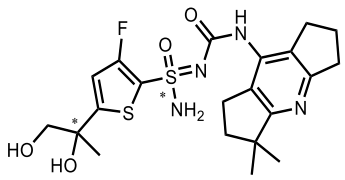
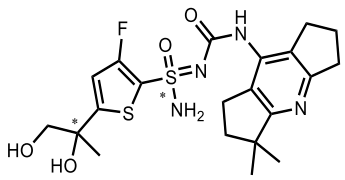
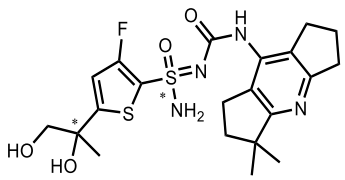
Ej. #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Columna	Eluy.	LC–MS $[M+H]^+$
503	660d		(R, R) o (S, R) o (R, S) o (S, S)–1–Isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–imidazol–4–sulfonimidamida	CHIRALPAK IA, 5*25 cm, 5 µm	50 % EtOH:CAN (2:1, 2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	403
504	660c		(S, R) o (R, S) o (S, S) o (R, R)–1–Isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–imidazol–4–sulfonimidamida	CHIRALPAK IA, 5*25 cm, 5 µm	50 % EtOH:CAN (2:1, 2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	403
505	660b		(S, S) o (R, S) o (S, R) o (R, R)–1–Isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–	CHIRALPAK IA, 5*25 cm, 5 µm	50 % EtOH:CAN (2:1, 2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	403

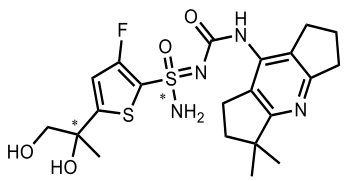
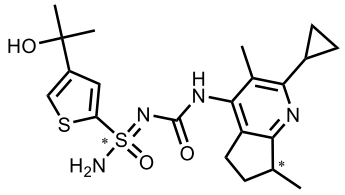
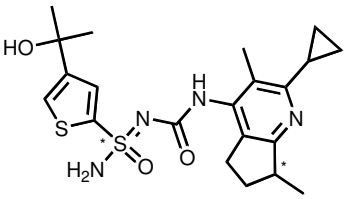
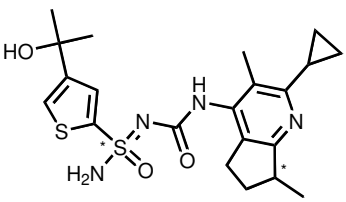
			imidazol–4–sulfonimidamida			
506	660a		(R, S) o (S, S) o (S, R) o (R, R)–1–Isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–imidazol–4–sulfonimidamida	CHIRALPAK IA, 5*25 cm, 5 µm	50 % EtOH:CAN (2:1, 2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	403
507	201f	 dos diastereómeros, más probablemente, con la misma configuración a azufre	(R, S) y (S, S) o (S, R) y (R, R)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (mezcla de dos isómeros)	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	466
508	201e	 dos diastereómeros, más probablemente, con la misma configuración a azufre	(R, R) y (S, R) o (R, S) y (S, S)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5– sulfonimidamida (mezcla de dos isómeros)	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH (2 mM NH_3–MeOH) en CO_2	466

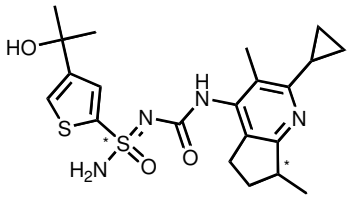
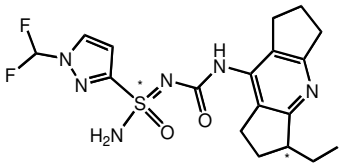
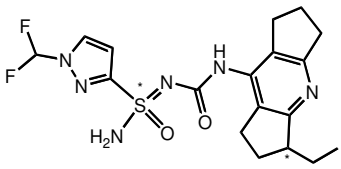
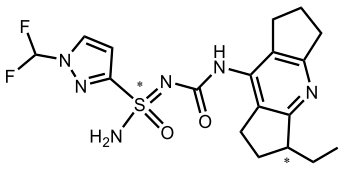
509	201d		(R, S) o (S, S) o (S, R) o (R, R)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (De Ej.. 507)	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	466
510	201c		(S, S) o (R, S) o (S, R) o (R, R)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (De Ej.. 507)	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	466
511	201a		(R, R) o (S, R) o (R, S) o (S, S)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (De Ej.. 508)	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	466
512	201b		(S, R) o (R, R) o (R, S) o (S, S)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	466

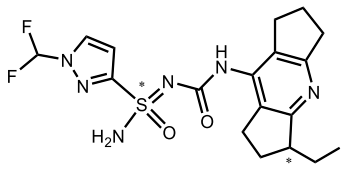
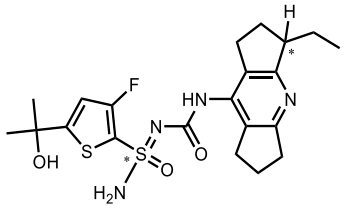
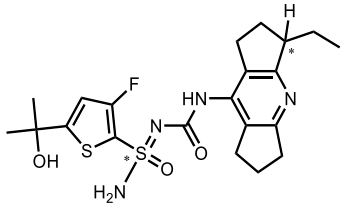
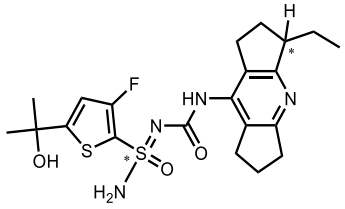
			ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (De Ej.. 508)			
513	662c		(S, S) y (S, R) o (R, S) y (R, R)–N'–((3–Etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (mezcla de dos isómeros)	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	450
514	662d		(R, R) o (R, S) o (S, R) o (S, S)–N'–((3–Etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	450
515	662d		(R, S) o (R, R) o (S, R) o (S, S)–N'–((3–Etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	450
516	662b		(S, R) o (S, S) o (R, S) o (R, R)–N'–((3–Etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en MTBE (10 mM	450

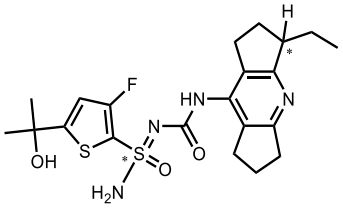
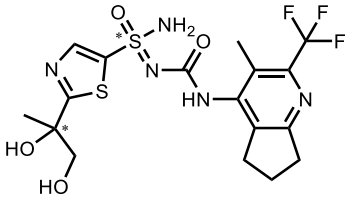
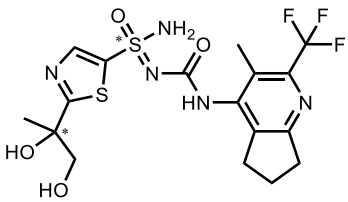
			ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (De Ej.. 513)		NH_3–MeOH)	
517	662a		(S, S) o (S, R) o (R, S) o (R, R)–N'–((3–Etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (De Ej.. 513)	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en MTBE (10 mM NH_3–MeOH)	450
518	699c	 dos diastereómeros, más probablemente, con la misma configuración a azufre	(R, S) y (S, S) o (S, R) y (R, R)–5–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida (mezcla de dos isómeros)	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	483
519	699b	 dos diastereómeros, más probablemente, con la misma configuración a azufre	(S, R) y (R, R) o (R, S) y (S, S)–5–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	483

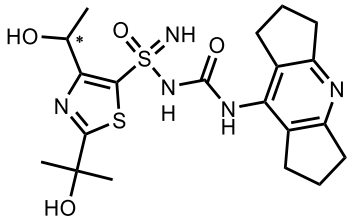
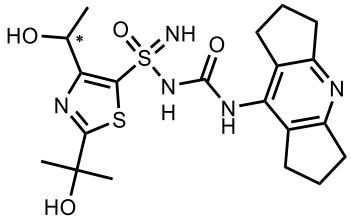
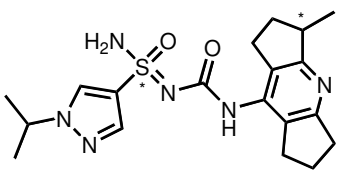
			(mezcla de dos isómeros)			
520	699a		(S, S) o (R, S) o (S, R) o (R, R)–5–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida (De Ej.. 518)	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	35 % MeOH:ACN (2:8, 0,1 % $NH_3·H_2O$) en CO_2	483
521	640c		(R, S) o (S, S) o (S, R) o (R, R)–5–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida (De Ej.. 518)	CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm	35 % MeOH:ACN (2:8, 0,1 % $NH_3·H_2O$) en CO_2	483
522	640b		(S, R) o (R, R) o (R, S) o (S, S)–5–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida (De Ej.. 519)	CHIRALPAK AD, 5*25 cm, 5 µm	40 % MeOH:ACN (2:8, 0,1 % $NH_3·H_2O$) en CO_2	483

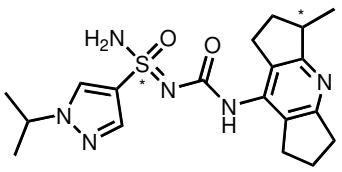
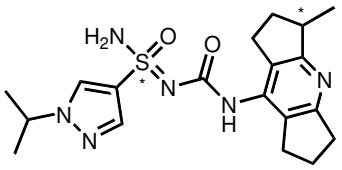
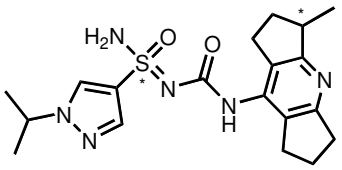
523	640a		(R, R) o (S, R) o (R, S) o (S, S)–5–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluorotiofeno–2–sulfonimidamida (De Ej.. 519)	CHIRALPAK AD, 5*25 cm, 5 µm	40 % MeOH:ACN (2:8, 0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$) en CO_2	483
524	656d		(R, S) o (R, R) o (S, R) o (S, S)–N'–((2–Ciclopropilo–3,7–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
525	656b		(S, S) o (S, R) o (R, S) o (R, R)–N'–((2–Ciclopropilo–3,7–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
526	656a		(R, R) o (R, S) o (S, R) o (S, S)–N'–((2–Ciclopropilo–3,7–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449

			ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida			
527	656c		(S, R) o (S, S) o (R, S) o (R, R)–N'–((2–Ciclopropilo–3,7–dimetilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
528	668c		(R, R) o (R, S) o (S, R) o (S, S)–1–(Difluorometilo)–N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	425
529	668b		(R, S) o (R, R) o (S, R) o (S, S)–1–(Difluorometilo)–N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	425
530	668a		(S, S) o (S, R) o (R, S) o (R, R)–1–(Difluorometilo)–N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	425

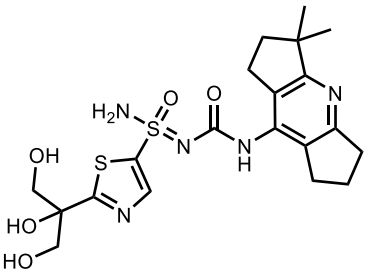
			b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida			
531	668d		(S, R) o (S, S) o (R, S) o (R, R)–1–(Difluorometilo)–N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	425
532	671d		(R, R) o (R, S) o (S, R) o (S, S)–N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	467
533	671c		(R, S) o (R, R) o (S, R) o (S, S)–N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	467
534	671b		(S, R) o (S, S) o (R, S) o (R, R)–N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM	467

			b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida		NH_3·MeOH)	
535	671a		(S, S) o (S, R) o (R, S) o (R, R)–N'–((3–etilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	467
536	605d		(R, S) y (S, S) o (R, R) y (S, R)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Ej.. 240; mezcla de dos isómeros)	CHIRALART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	480
537	605b		(R, R) y (S, R) o (R, S) y (S, S)–2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Ej.. 240;	CHIRALART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	480

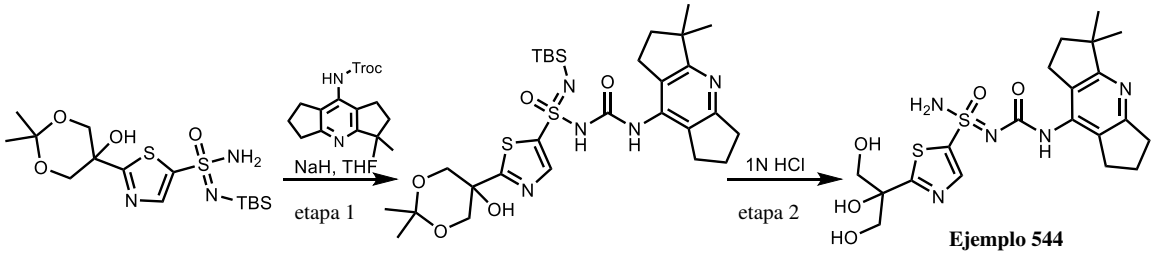
			mezcla de dos isómeros)			
538	643a		(R, R/S) o (S, R/S)–N–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(1–hidroxietilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Ej.. 237; mezcla de dos isómeros)	CHIRALPAK IG, 0,46*10 cm, 3 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	466
539	643b		(S, R/S) o (R, R/S)–N–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(1–hidroxietilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Ej.. 237; mezcla de dos isómeros)	CHIRALPAK IG, 0,46*10 cm, 3 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	466
540	171c		(R, R) o (R, S) o (S, R) o (S, S)–1–Isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	Columna 2: Reg–AD, 30*250 mm, 5 µm, 20 % IPA en Hex (8 mM NH_3·MeOH) para separar dos isómeros de coelución rápida de Columna 1 Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm, 30 % MeOH (0,1 % DEA) en CO_2		403

541	171b		(R, S) o (R, R) o (S, R) o (S, S)–1–Isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	Columna 2: Reg–AD, 30*250 mm, 5 µm, 20 % IPA en Hex (8 mM NH_3·MeOH) para separar dos isómeros de coelución rápida de Columna 1 Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm, 30 % MeOH (0,1 % DEA) en CO_2	403
542	171a		(S, R) o (S, S) o (R, S) o (R, R)–1–Isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	Columna 2: CHIRALPAK AD, 5*25 cm, 5 µm, 50 % EtOH en CO_2 para separar dos isómeros de coelución lenta de Columna 1 Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm, 30 % MeOH (0,1 % DEA) en CO_2	403
543	171d		(S, S) o (S, R) o (R, S) o (R, R)–1–Isopropilo–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–4–sulfonimidamida	Columna 2: CHIRALPAK AD, 5*25 cm, 5 µm, 50 % EtOH en CO2 para separar dos isómeros de coelución lenta de Columna 1 Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm, 30 % MeOH (0,1 % DEA) en CO_2	403

Ejemplo 544 (Compuesto 734)



N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(1,2,3–trihidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (Esquema VIII)



Etapa 1: N'–(ter–butildimetilosililo)–N–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridina –8–ilo)carbamoílo)–2–(5–hidroxi–2,2–dimetilo–1,3–dioxan–5–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

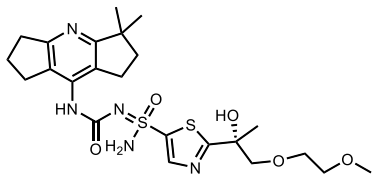
A una solución agitada de N'–(ter–butildimetilosililo)–2–(5–hidroxi–2,2–dimetilo–1,3–dioxan–5–ilo)tiazol –5–sulfonimidamida (50 mg, 0,12 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 25 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 24 mg, 0,61 mmol) a 0˚C. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0˚C. A la solución se agregó 2,2,2–tricloroetilo (3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexa– hidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (46 mg, 0,12 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 35 ˚C. La reacción se apagó mediante la adición de 10 mL de agua/hielo a 0 ˚C y se extrajo con 3 x 15 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep–TLC (PE/EtOAc = 3:1). Esto produjo 60 mg (77 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 636 (M+1).

Etapa 2: N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(1,2,3– trihidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

A una solución agitada de N'–(ter–butildimetilosililo)–N–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e] piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(5–hidroxi–2,2–dimetilo–1,3–dioxan–

5–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (60 mg, 0,094 mmol) en THF (5 mL) en un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregó HCl en 1,4–dioxano(4 M, 1,25 mL) por goteo a T. A. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC con las siguientes condiciones: XBridge Prep OBD C18 Columna, 30×150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3{\cdot}H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 5 % B a 25 % B en 7 min; UV 254/210 nm; Rt: 4,95 min. Esto produjo 17,1 mg (38 %) de **Ejemplo 544** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 482 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH–d_4) δ 8,22 (s, 1H), 3,91–3,83 (m, 4H), 2,98 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87–2,77 (m, 4H), 2,16–2,09 (m, 2H), 2,00–1,96 (m, 2H), 1,40 (s, 6H).

Tabla 40. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **9** y el **Esquema 2** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
545	736		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–((R)–2–hidroxi–1–(2–metoxietoxi)propan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	524

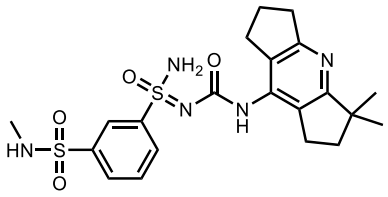
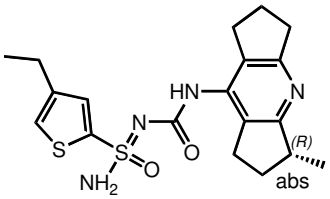
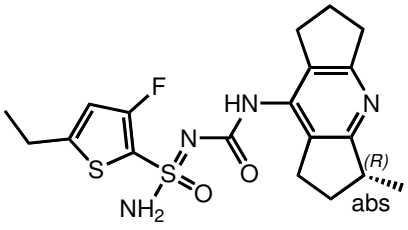
546	735		3–(N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)sulfamidimidoílo)–N–metilobencenosulfonamida	478
547	721c		4–Etilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	405

Tabla 41. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **236** y el **Esquema II** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
548		5–Etilo–3–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin	423

		–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	

Tabla 42. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **252** y el **Esquema V** a partir de materiales de partida apropiados.

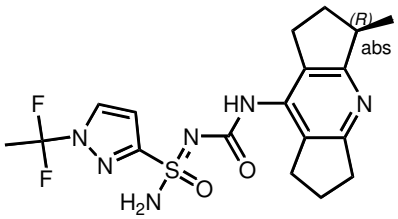
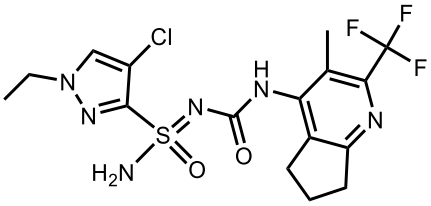
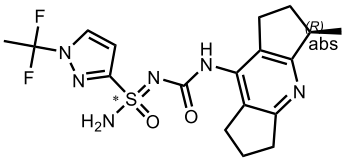
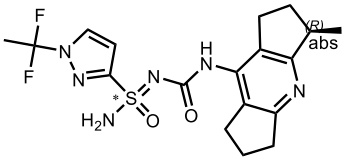
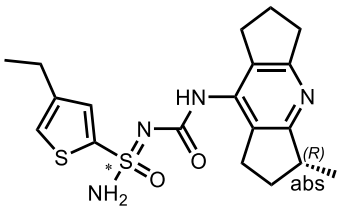
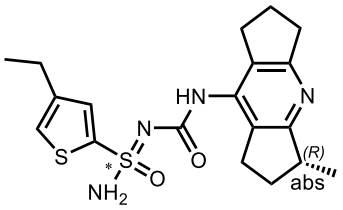
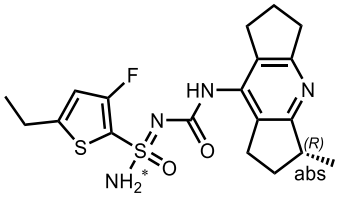
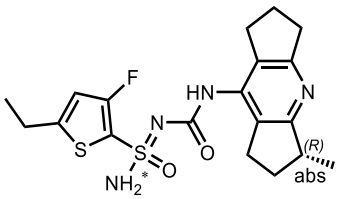
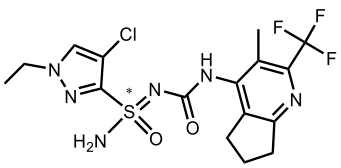
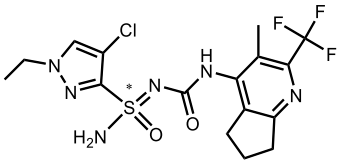
Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
549		1–(1,1–Difluoroetilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	425
550		4–Cloro–1–etilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	451

Tabla 43. Los Ejemplos en la siguiente tabla se obtuvieron a partir de las resoluciones de HPLC quiral de los ejemplos racémicos que se describen anteriormente. La columna quiral y los eluyentes se citan en la tabla. Como convención, el enantiómero de elución más rápida se cita siempre primero en la tabla, seguido del enantiómero de elución más lenta del par. El símbolo * en un centro quiral denota que este centro quiral se ha resuelto, y la estereoquímica absoluta para ese centro no se ha determinado. La estereoquímica asignada en las denominaciones de compuesto es tentativa.

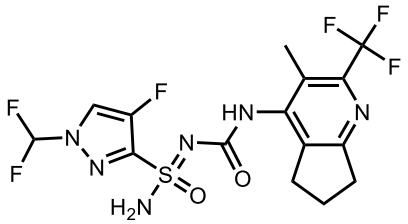
Ej. #	Objetivo final Número	Estructura	Denominación IUPAC	Columna	Eluyentes	LC–MS $[M+H]^+$

553	723b		(R) o (S)–1–(1,1–Difluoroetilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	425
554	723a		(S) o (R)–1–(1,1–Difluoroetilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	425
555	721b		(R) o (S)–4–Etilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	405
556	721a		(S) o (R)–4–Etilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	CHIRALPAK IC, 2*25	30 % EtOH en Hex (8 mM	405

			ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	cm, 5 µm	NH_3·MeOH)	
557	720b		(S) o (R)–5–Etilo–3–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	423
558	720a		(R) o (S)–5–Etilo–3–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	423
559	729b		(R) o (S)–4–Cloro–1–etilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	451

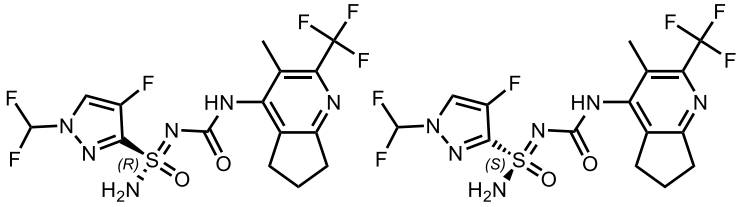
560	729a		(S) o (R)–4–Cloro–1–etilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	451

Ejemplo 561



1–(Difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (Esquema IX)

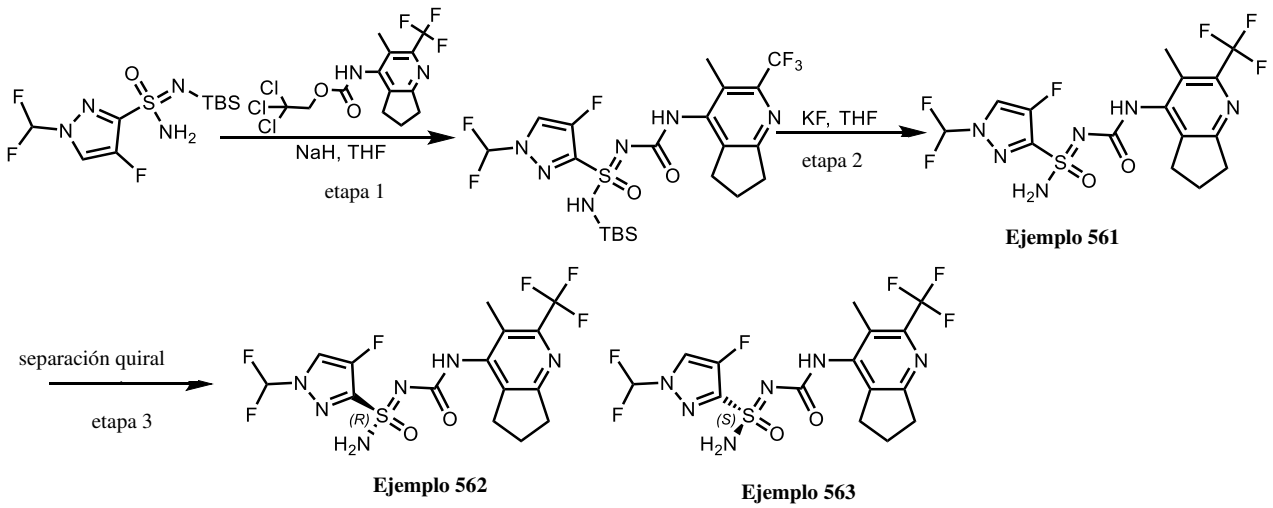
Ejemplos 562 y 563



Ejemplo 562 **Ejemplo 563**

(asignaciones de estereoquímica tentativas)

(R)– y (S)– –1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida



Ejemplo 561

Ejemplo 562

Ejemplo 563

(asignaciones de estereoquímica tentativas)

Etapa 1: N–(ter–butildimetilosililo)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7– dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

A una solución agitada de N'–(ter–butildimetilosililo)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3– sulfonimidamida (150 mg, 0,46 mmol) en THF (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 54,8 mg, 1,37 mmol) a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. Luego 2,2,2–tricloroetilo (3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7– dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato (179 mg, 0,46 mmol) se agregó a la solución agitada. La solución resultante se agitó durante 20 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 1,0 mL de MeOH. La mezcla resultante se concentró. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 250 mg (96 %) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS–ESI: 571(M+1).

Etapa 2: 1–(Difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b] piridina–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

A una solución agitada de N–(ter–butildimetilosililo)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2– (trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (250 mg, 0,45 mmol) en THF (5,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó KF (131 mg, 2,25 mmol) a T. A. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: XBridge Prep C18 OBD

Columna, 19×150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3+0,1 % $NH_3.H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 8 % B a 28 % B en 7 min; UV 210/254 nm; Rt: 5,32 min. Esto produjo 155 mg (74 %) de **Ejemplo 561** en forma de un sólido blanquecino. MS–ESI: 457 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,04 (br s, 2H), 7,86 (t, J = 58,4 Hz, 1H), 2,94–2,88 (m, 2H), 2,80–2,74 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07–1,98 (m, 2H).

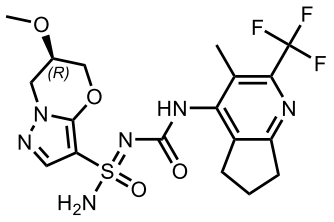
Etapa 3: Resolución quiral

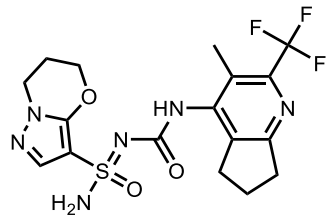
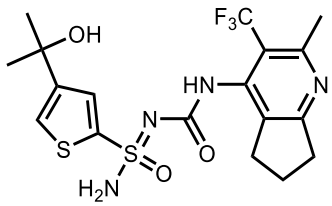
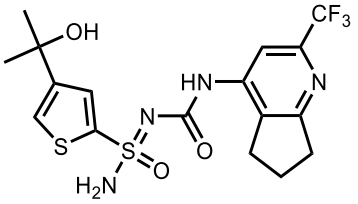
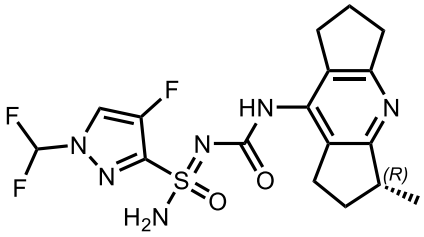
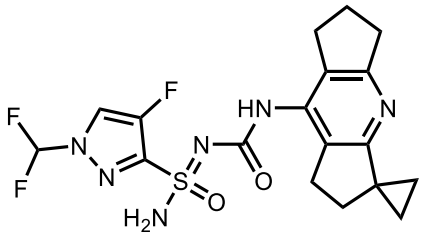
Ejemplo 561 (150 mg) se resolvió por HPLC prep. quiral usando las siguientes condiciones: CHIRALPAK IG, 20*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Hex (0,1 % FA), Fase móvil B: EtOH; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: 20 % B; 220/254 nm; Rt_1: 6,505 min (Ejemplo 562); Rt_2: 8,721 min (Ejemplo 563); Esto produjo 37,0 mg de **Ejemplo 562** seguido de 42,4 mg de **Ejemplo 563**, ambos, como sólido blanquecino.

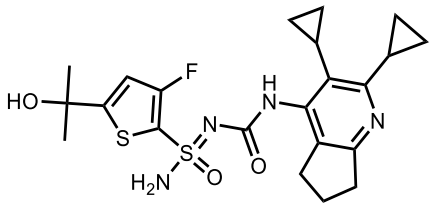
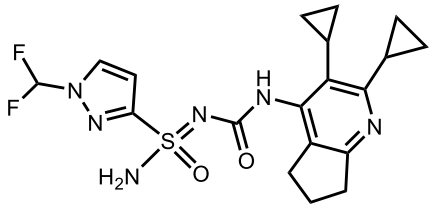
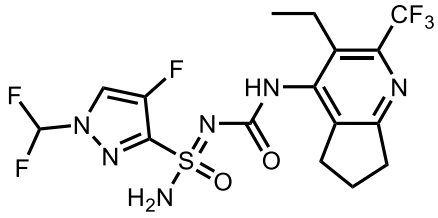
Ejemplo 562: MS–ESI: 457 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (br s, 2H), 7,86 (t, J = 58,4 Hz, 1H), 2,94–2,88 (m, 2H), 2,78–2,67 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09–1,97 (m, 2H).

Ejemplo 563: MS–ESI: 457 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,11 (br s, 2H), 7,86 (t, J = 58,4 Hz, 1H), 2,94–2,87 (m, 2H), 2,81–2,71 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09–1,96 (m, 2H).

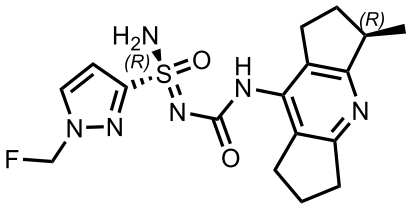
Tabla 49. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **561** y el **Esquema IX** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
564		(6R)–6–metoxi–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	475

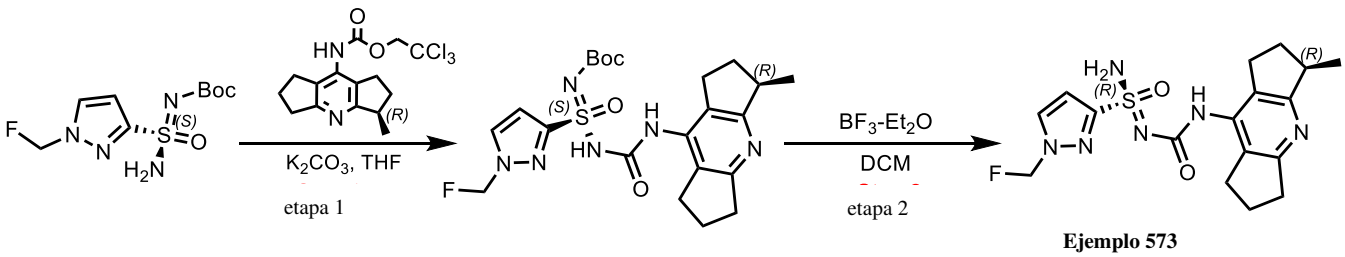
565		N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	445
566		4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–metilo–3–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	463
567		4–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	449
568		1–(Difluorometilo)–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	429
569		1–(Difluorometilo)–4–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	441

570		N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	479
571		N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	437
572		1–(Difluorometilo)–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	471

Ejemplo 573



(R)–1–(fluorometilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (Esquema X)



Ejemplo 573

Etapa 1: Ter–butilo((R)–(1–(fluorometilo)–1H–pirazol–3–ilo)(3–((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)ureido)(oxo)–λ⁶–sulfanilideno)carbamato

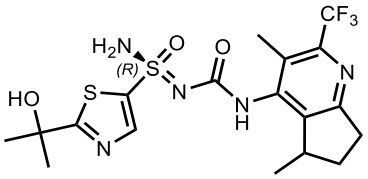
A una solución agitada de ter–butilo (S)–(amino(1–(fluorometilo)–1H–pirazol–3–ilo)(oxo)–λ⁶–sulfanilideno) carbamato (10 mg, 0,036 mmol) en THF (1,0 mL) en un tubo sellado de 8 mL se

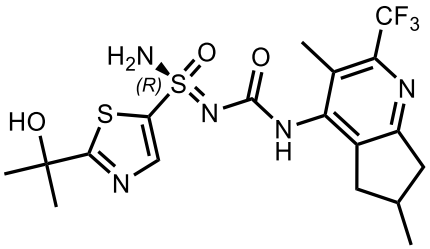
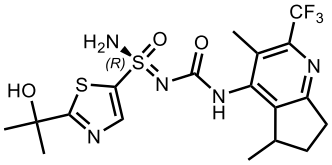
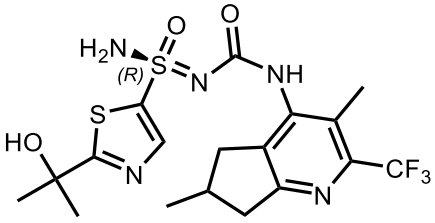
agregaron K_2CO_3 (24,8 mg, 0,18 mmol) y 2,2,2–tricloroetilo (R)–(3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamato (13 mg, 0,036 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 ˚C. La mezcla de reacción se enfrió hasta T. A. La solución resultante se diluyó con 20 mL de EtOAc. Los sólidos se filtraron, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto produjo 11 mg (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 493 (M+1).

Etapa 2: (R)–1–(fluorometilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo) carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

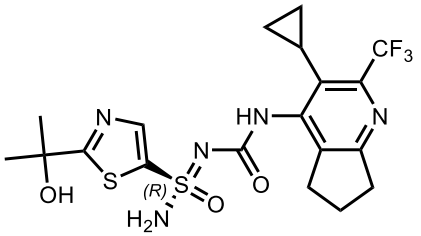
A una solución agitada de ter–butilo ((R)–(1–(fluorometilo)–1H–pirazol–3–ilo)(3–((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)ureido)(oxo)–λ^6–sulfanilideno)carbamato (10 mg) en DCM (10 mL) en un tubo sellado de 20–mL se agregó $BF_3.Et_2O$ (47 % en peso, 0,050 mL, 0,40 mmol) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 90 min a T. A. La solución resultante se apagó con 2,0 mL de MeOH. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: XBridge Prep OBD C18 Columna, 30*150 mm 5 µm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1 % $NH_3{\cdot}H_2O$) y ACN (3 % a 30 % en 7 min); UV 254/220 nm; Rt: 6,13 min. Esto produjo 0,80 mg (5,7 % en 2 etapas) de **Ejemplo 573** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 393 (M+1).

Tabla 50. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **573** y el **Esquema X** a partir de materiales de partida apropiados. Las estructuras de los Ejemplos 575 y 576 se asignaron sobre la base de su RMN de protones en comparación con compuestos similares de la literatura (*Journal of Organic Chemistry*. **2013**, *78(11)*, 5349–5356).

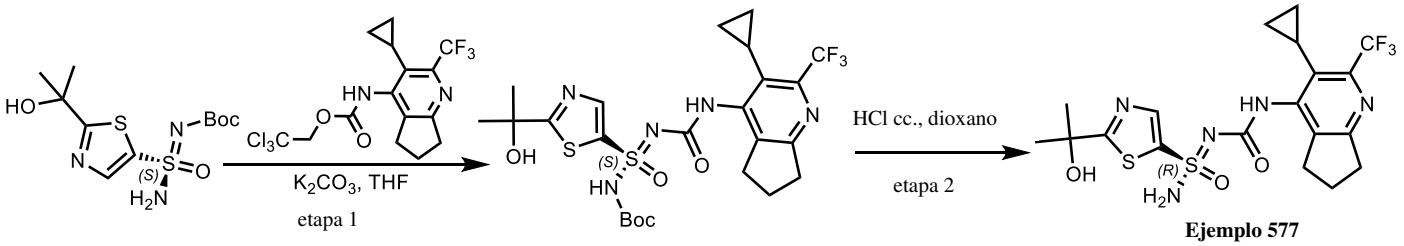
Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
574		Mezcla de (R)–N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–	478

		sulfonimidamida y (R)–N'–((3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	
575		(R)–N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	478
576		(R)–N'–((3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	478

Ejemplo 577



(R)–N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (Esquema XI)



Ejemplo 577

Etapa 1: Ter–butilo(S)–(N–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta [b]piridina–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidoílo)carbamato

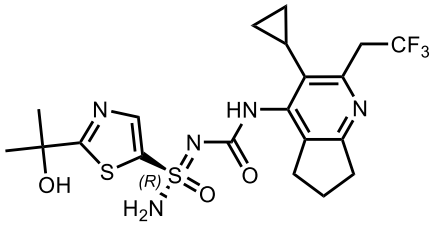
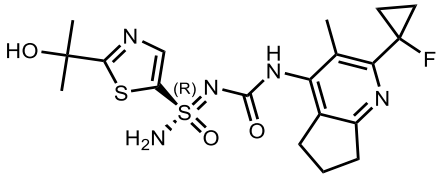
A una solución agitada de ter–butilo (S)–(amino(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno) carbamato (90 mg, 0,28 mmol) en THF (10 mL) en un tubo sellado de 20 mL se agregaron K_2CO_3 (193 mg, 1,4 mmol) y 2,2,2–tricloroetilo (3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina –4–ilo)carbamato (117 mg, 0,28 mmol) a T. A. La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 ˚C. La mezcla de reacción se enfrió hasta T. A. La solución resultante se diluyó con 50 mL de EtOAc. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró. Esto produjo 100 mg (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 590 (M+1).

Etapa 2: (R)–N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo) carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

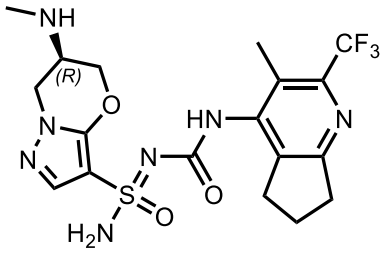
Una solución de ter–butilo (S)–(N–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina –4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidoílo)carbamato (100 mg, 0,17 mmol) en 4 M HCl/dioxano (4 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL se agitó durante 30 min a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: XBridge Prep C18 OBD Columna, 19×150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1 % $NH_3{\cdot}H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 7 % B a 20 % B en 10 min; UV 210/254 nm; Rt_1: 11,03 min. Esto produjo 30 mg (22 % en 2 etapas) de **Ejemplo 577** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 490 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–*d*$_6$) δ 8,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (br s, 2H), 6,28 (s, 1H), 2,94–2,87 (m, 2H), 2,84–2,79 (m, 2H), 2,07–1,98 (m, 2H), 1,83–1,78 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 0,93–0,80 (m, 2H), 0,44–0,30 (m, 2H).

Tabla 51. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **577** y el **Esquema XI** a partir de materiales de partida apropiados.

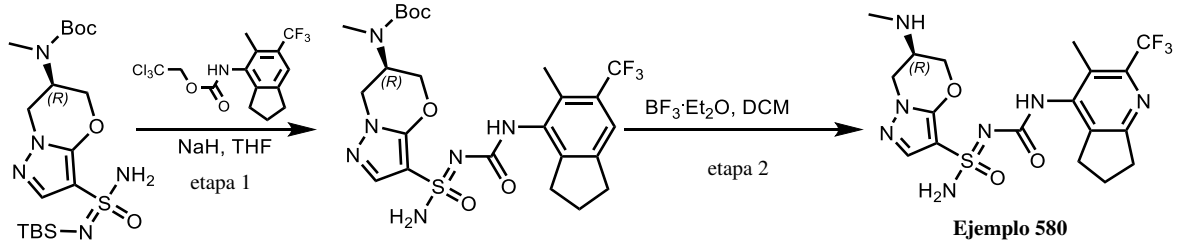
Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$

578		(R)–N'–((3–ciclopropilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	504
579		(R)–N'–((2–(1–fluorociclopropilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	454

Ejemplo 580



(6R)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6–(metilamino)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida (Esquema XII)



Etapa 1: Ter–butilometilo((6R)–3–(N'–((5–metilo–6–(trifluorometilo)–2,3–dihidro–1H–inden–4–ilo) carbamoílo)sulfamidimidoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)carbamato

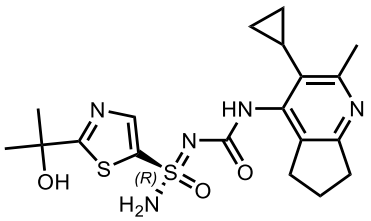
A una solución agitada de ter–butilo ((6R)–3–(N'–(ter–butildimetilosililo)sulfamidimidoílo)–6,7–

dihidro–5H– pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)(metilo)carbamato (100 mg, 0,22 mmol) en THF (5,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 18 mg, 0,44 mmol) a 0 ˚C en un baño de hielo/agua, seguido de 2,2,2–tricloroetilo(5–metilo–6–(trifluorometilo)–2,3–dihidro –1H–inden–4–ilo)carbamato (88 mg, 0,22 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 5,0 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 mL de EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 100 mg (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 573 (M+1).

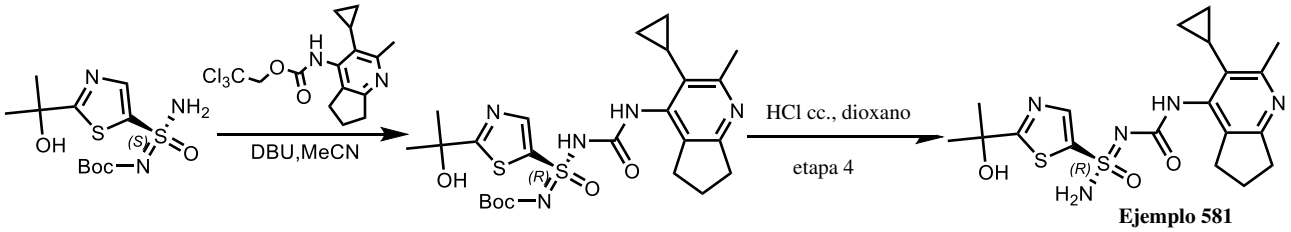
Etapa 2: (6R)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6–(metilamino)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida

A una solución agitada de ter–butilo metilo((6R)–3–(N'–((5–metilo–6–(trifluorometilo)–2,3–dihidro–1H–inden–4–ilo)carbamoílo)sulfamidimidoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazin–6–ilo)carbamato (80 mg, 0,14 mmol) en DCM (3 mL) en un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregó $BF_3.Et_2O$ (47 % en peso, 0,05 mL, 0,40 mmol) por goteo con agitación a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 1,0 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 10 mL de EtOAc y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: XSelect CSH Prep C18 OBD Columna, 5 µm, 19*150 mm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 16 % B a 31 % B en 7 min; 210/254 nm; Rt_1: 6,05 min. Esto produjo 50 mg (48 % , en dos etapas) de **Ejemplo 580** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 474 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 4,40–4,19 (m, 3H), 3,99–3,90 (m, 1H), 3,20–3,14 (m, 1H), 2,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13–1,99 (m, 2H).

Ejemplo 581



(R)–N'–((3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (Esquema XIII)



Ejemplo 581

Etapa 1: Ter–butilo (R)–((3–(3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)ureido) (2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno)carbamato

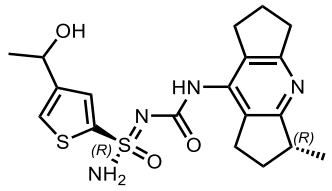
A una solución agitada de ter–butilo (S)–(amino(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno) carbamato (71 mg, 0,22 mmol) en MeCN (10 mL) en un matraz de fondo redondo de 25 mL se agregaron DBU (100 mg, 0,66 mmol) y 2,2,2–tricloroetilo (3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo) carbamato (80 mg, 0,22 mmol). La solución resultante se agitó durante 6 h a 35 ˚C en un baño de aceite. La reacción luego se apagó mediante la adición de 6,0 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 5 x 20 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Esto produjo 160 mg (bruto) del compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. MS–ESI: 536 (M+1).

Etapa 2: (R)–N'–((3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2– hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

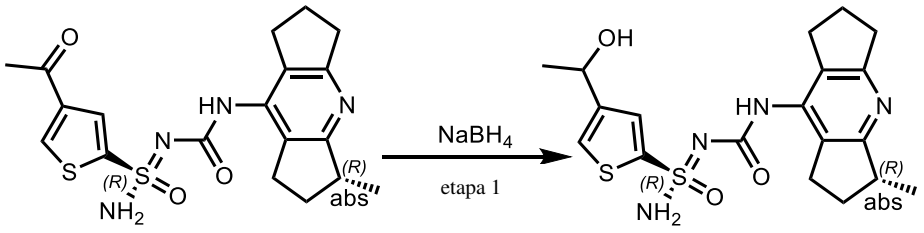
A una solución agitada de ter–butilo (R)–((3–(3–ciclopropilo–2–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–4–ilo)ureido)(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–λ^6–sulfanilideno)carbamato (120 mg, 0,22 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó conc. HCl (12 M, 0,10 mL, 1,2 mmol) por goteo a T. A. La solución resultante se agitó durante 2 h a T. A. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 7 con $NaHCO_3$ sat. (ac.), luego la mezcla se extrajo con 5 x 20 mL de EtOAc, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: XBridge Prep OBD C18 Columna, 30*150 mm* 5 µm; fase móvil, agua (10 mM

NH_4HCO_3 + 0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$) y ACN (5 % Fase B a 28 % en 7 min); UV 210/254 nm; Rt_1: 6,05 min. Esto produjo 45 mg (46 % en dos etapas) de **Ejemplo 581** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 436 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (br s, 2H), 6,28 (s, 1H), 2,81–2,64 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,97–1,90 (m, 2H), 1,63–1,55 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 0,88–0,77 (m, 2H), 0,32–0,25 (m, 2H).

Ejemplo 582



(R)–4–(1–hidroxietilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida (Esquema XIV)



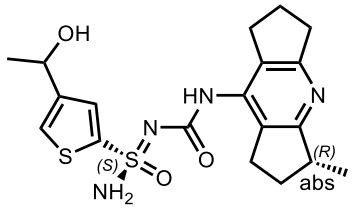
Ejemplo 665 **Ejemplo 582**

Etapa 1: (R) –4–(1–hidroxietilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo) carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida

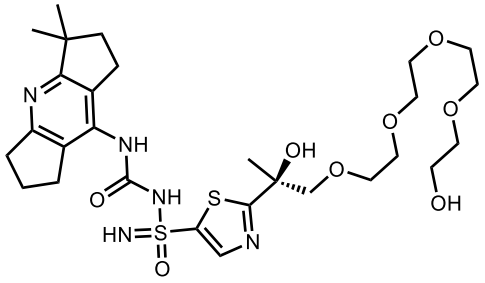
A una solución agitada de (R)–4–acetilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo) carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida (200 mg, 0,48 mmol) en MeOH (20 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó $NaBH_4$ (54 mg, 1,43 mmol) en porciones a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante la noche a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 10 mL de 1M HCl. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 mL de EtOAc y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: XBridge Prep C18 OBD Columna, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$) y ACN (5 % Fase B a 25 % en 7 min); UV 210/254 nm, Rt: 6,63 min. Esto produjo 160 mg (80 %) de **Ejemplo 582** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 421 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,71 (br s, 2H), 7,60 (s, 2H), 5,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,79–4,68 (m, 1H), 3,05–2,97 (m, 1H), 2,85–2,60 (m, 6H), 2,29–2,21 (m, 1H), 2,01–1,90 (m, 2H), 1,54–1,43 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,20 (d, J =

7,2 Hz, 3H).

Tabla 52. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **582** y el **Esquema XIV** de **Ejemplo 666**.

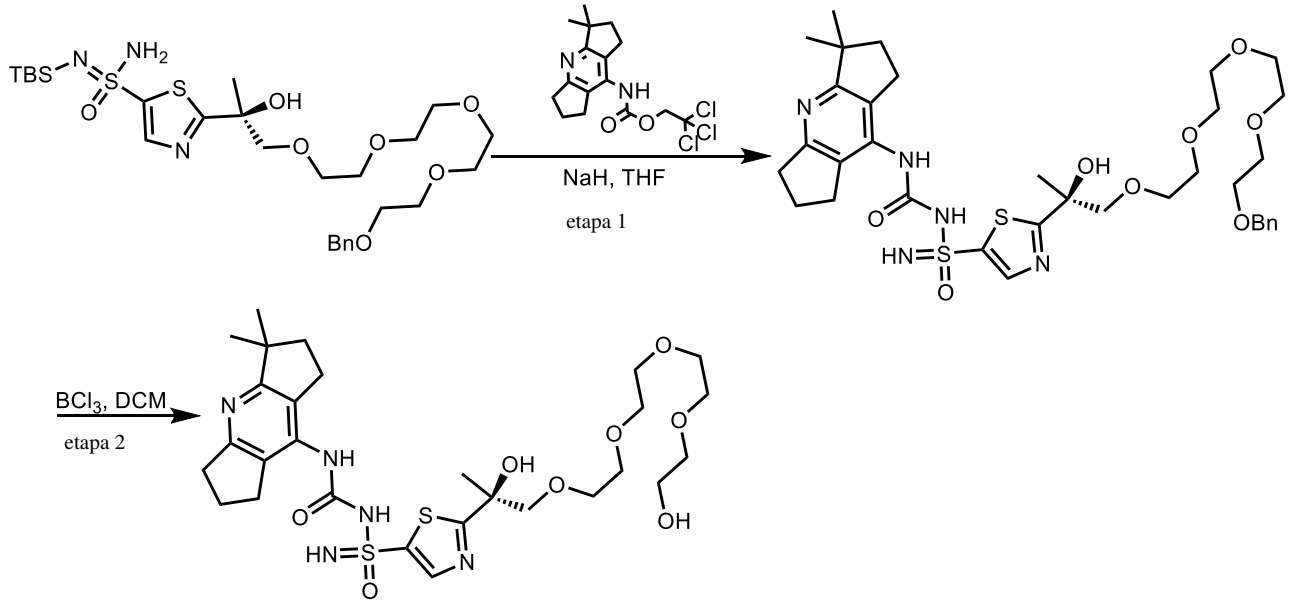
Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
583		(S)–4–(1–hidroxietilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	421

Ejemplo 584



5

2–((S)–1,14–dihidroxi–3,6,9,12–tetraoxapentadecan–14–ilo)–N–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (Esquema XV)



Ejemplo 584

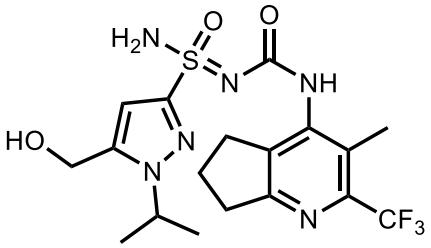
Etapa 1: N–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–((S)–16– hidroxi–1–fenilo–2,5,8,11,14–pentaoxaheptadecan–16–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida

A una solución agitada de N'–(ter–butildimetilosililo)–2–((S)–16–hidroxi–1–fenilo–2,5,8,11,14–pentaoxahepta– decan–16–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (100 mg, 0,16 mmol) en THF (5,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo nitrógeno se agregó 2,2,2–tricloroetilo (3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7– hexahidrodiciclopenta[b,e]– piridin–8–ilo)carbamato (60 mg, 0,16 mmol) y NaH (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 13 mg, 0,32 mmol) a 0 ˚C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 3 h a T. A. La reacción luego se apagó mediante la adición de 5,0 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 mL de EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se eluyó a partir de gel de sílice con DCM/MeOH (10:1). Esto produjo 100 mg (85 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 732 (M+1).

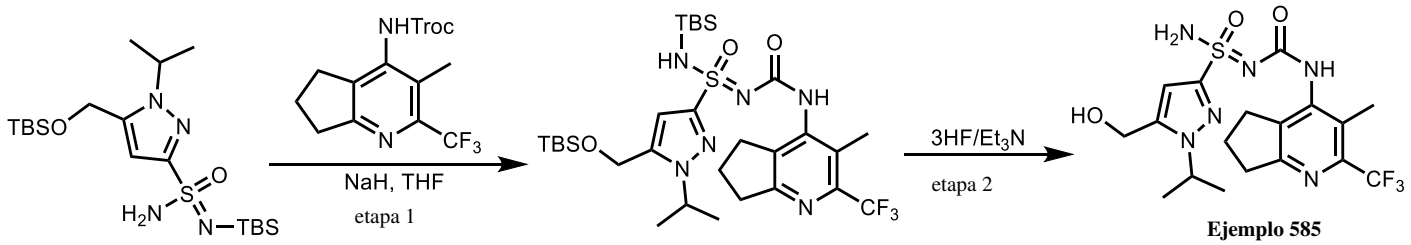
Etapa 2: 2–((S)–1,14–dihidroxi–3,6,9,12–tetraoxapentadecan–14–ilo)–N–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7 –hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida

A una solución agitada de N–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–((S)–16–hidroxi–1–fenilo–2,5,8,11,14–pentaoxaheptadecan–16–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (80 mg, 0,11 mmol) en DCM (15 mL) se agregó BCl_3 en DCM (1 M, 0,46 mL, 0,46 mmol) por goteo a 0 ˚C en un baño de hielo/agua bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 0 ˚C. La reacción se apagó con agua/hielo (10 mL) a 0 ˚C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto bruto (80 mg) se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: XSelect CSH Prep C18 OBD Columna, 5 µm, 19*150 mm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1 % $NH_3{\cdot}H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 18 % B a 28 % B en 7 min; UV 210/254 nm; Rt_1: 6,20 min. Esto produjo 18,7 mg (27 %) de **Ejemplo 584** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 642 (M+1). ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH–d_4) δ 8,19 (s, 1H), 3,90–3,48 (m, 18H), 3,01–2,91 (m, 2H), 2,89–2,72 (m, 4H), 2,20–2,01 (m, 2H), 2,01–1,80 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 585



5–(Hidroximetilo)–1–isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (Esquema XVI)



Ejemplo 585

Etapa 1: N–(ter–butildimetilosililo)–5–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–1–isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

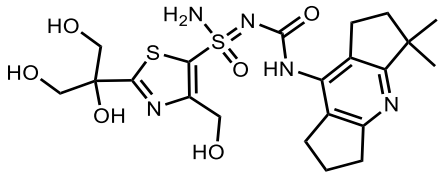
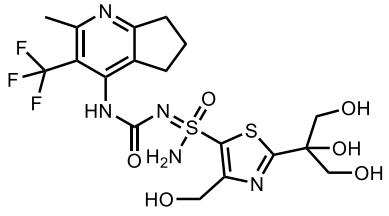
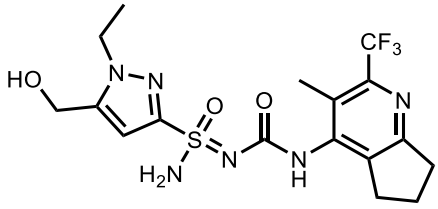
A una solución agitada de N'–(ter–butildimetilosililo)–5–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–1–isopropilo –1H–pirazol–3–sulfonimidamida (300 mg, 0,67 mmol) en THF (5,0 mL) bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, dispersión en aceite mineral, 80,4 mg, 2,01 mmol) en porciones a 0 ˚C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 ˚C. A la mezcla anterior se agregó 2,2,2–tricloroetilo (3–metilo–2–(trifluorometilo) –6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato (263 mg, 0,67 mmol) en THF (3,0 mL) por goteo a 0 ˚C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a T. A. La reacción se apagó con agua/hielo (10 mL) a 0 ˚C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por Prep–TLC con PE/EtOAc (4:1). Esto produjo 375 mg (81 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 689 (M+1).

Etapa 2: 5–(Hidroximetilo)–1–isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta [b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

A una solución agitada de N–(ter–butildimetilosililo)–5–(((ter–butildimetilosililo)oxi)metilo)–1–isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (370 mg, 0,54 mmol) en THF (5,0 mL) se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (0,33 mL, 2,03 mmol, 4,50 equiv.) en porciones a T. A.

La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a T. A. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones XBridge Prep OBD C18 Columna, 30 × 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1 % $NH_3{\cdot}H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 5 % B a 35 % B en 7 min; UV 254/210 nm; Rt_1: 6,22 min. Esto produjo 100 mg (40 %) de **Ejemplo 585** en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: 461 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,90 (s, 1H), 7,41 (br s, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,75–4,61 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08–1,94 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Tabla 53. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **544** y el **Esquema VIII** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
586		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(1,2,3–trihidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	512
587		4–(Hidroximetilo)–N'–((2–metilo–3–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(1,2,3–trihidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	526
588		1–Etilo–5–(hidroximetilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–	447

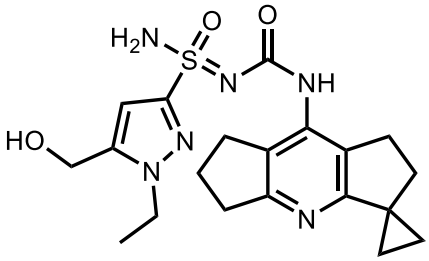
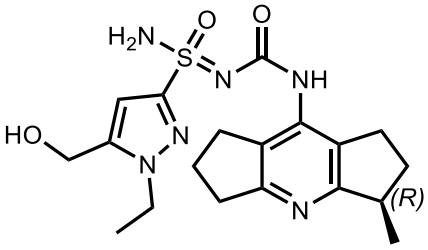
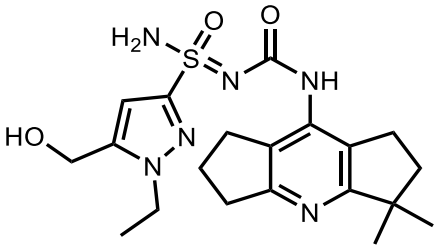
		ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	
589		1–Etilo–5–(hidroximetilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	431
590		1–Etilo–5–(hidroximetilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	419
591		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–etilo–5–(hidroximetilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	433

Tabla 54. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **250** y el **Esquema III** a partir de materiales de partida apropiados.

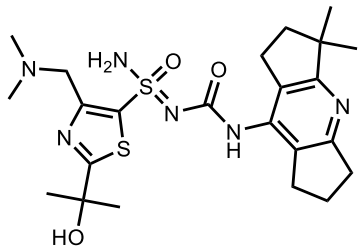
Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
592		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–((dimetilamino)metilo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	507

Tabla 55. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las

que se describen en el Ejemplo **49** y el **Esquema 3** a partir de materiales de partida apropiados.

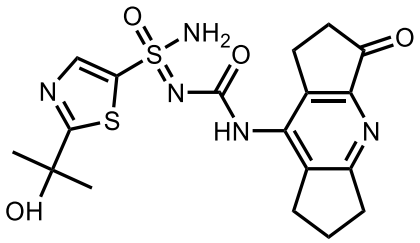
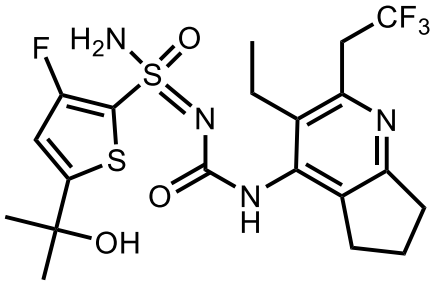
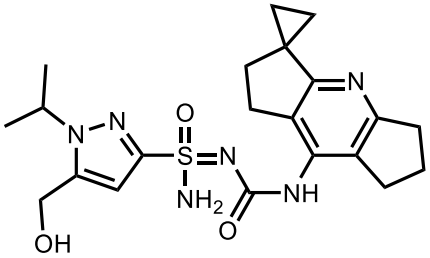
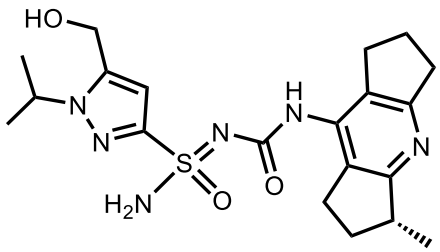
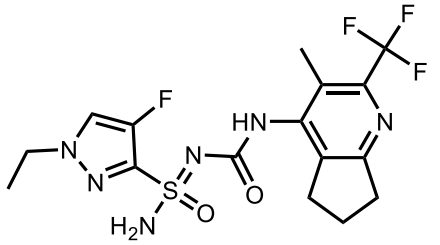
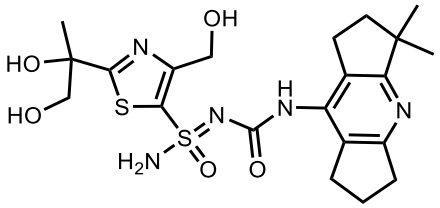
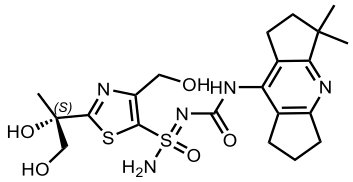
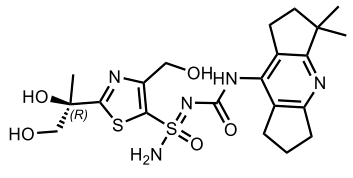
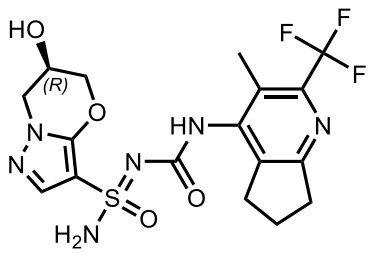
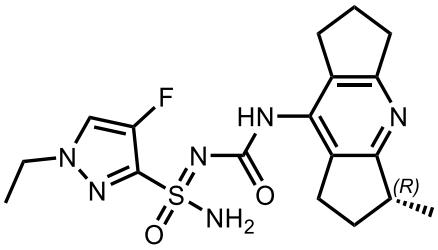
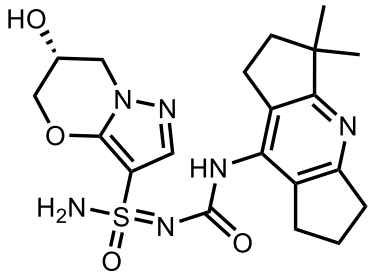
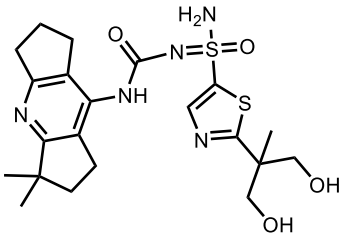
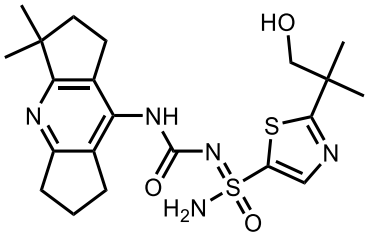
Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
593		2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–oxo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	436

Tabla 56. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **236** y el **Esquema II** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
594		N'–((3–etilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	509
595		5–(Hidroximetilo)–1–isopropilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	445

596		5–(Hidroximetilo)–1–isopropilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	433
597		1–Etilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	435
598		2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)tiazol–5–sulfonimidamida	496
599		2–((S)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)tiazol–5–sulfonimidamida	496
600		2–((R)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)tiazol–5–sulfonimidamida	496

601		(6R)–6–hidroxi–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	461
602		1–Etilo–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	407
603		(6R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–hidroxi–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	447
604		2–(1,3–Dihidroxi–2–metilopropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	480
605		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–2–(1–hidroxi–2–metilopropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	464

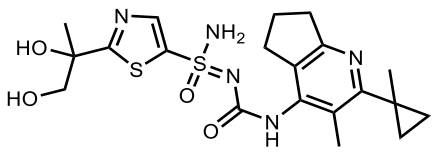
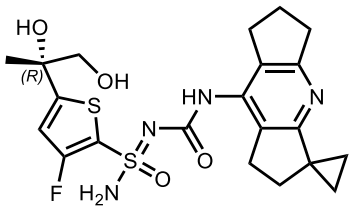
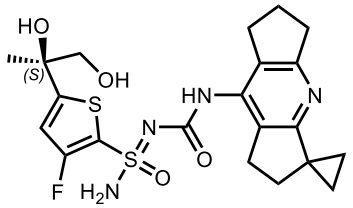
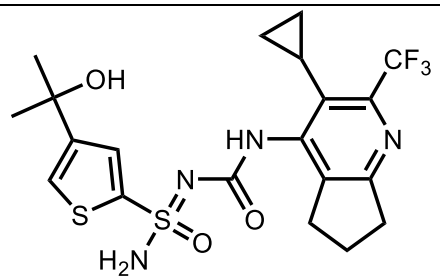
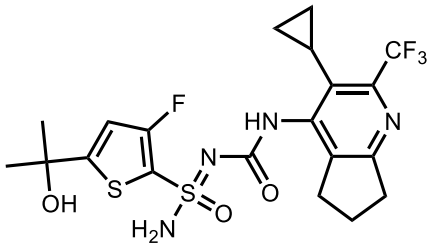
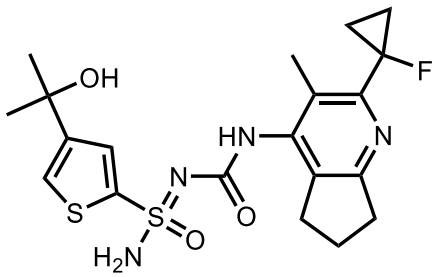
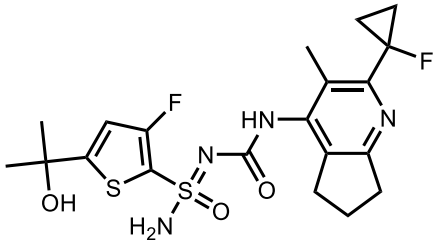
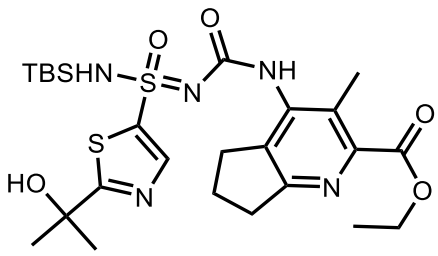
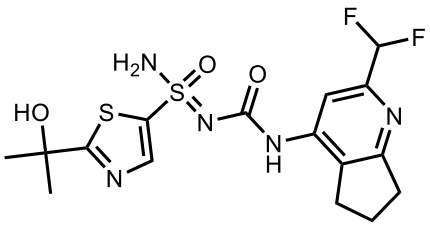
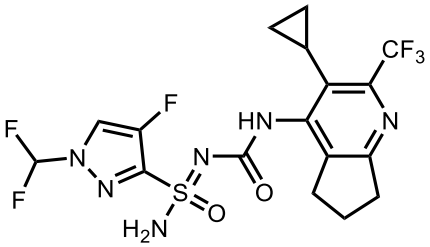
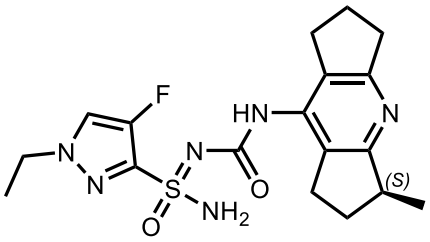
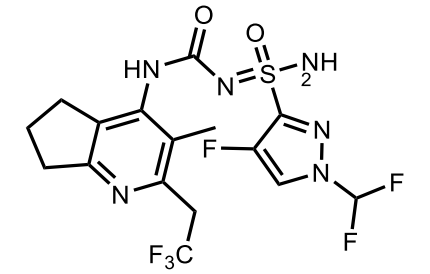
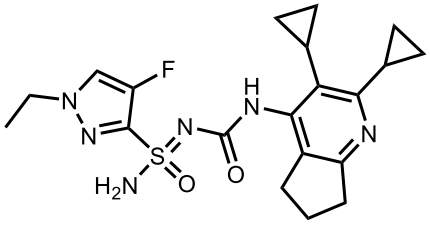
606		2–(1,2–Dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(1–metilociclopropilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	466
607		5–((R)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–3–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	481
608		5–((S)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–3–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	481

Tabla 57. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **252** y el **Esquema V** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
609		N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–	489

		sulfonimidamida	
610		N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	507
611		N'–((2–(1–fluorociclopropilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	453
612		3–Fluoro–N'–((2–(1–fluorociclopropilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	471
613		Etilo 4–(3–(((ter–butildimetilosililo)amino)(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–l6–sulfanilideno)ureido)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxilato	582

614		N'–((2–(difluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	432
615		N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	483
616		1–Etilo–4–fluoro–N'–(((S)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	407
617		1–(Difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	471
618		N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	433

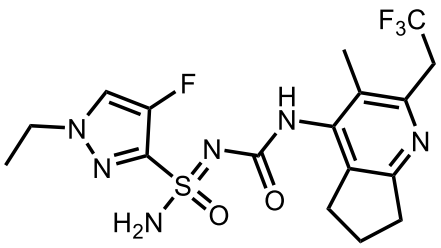
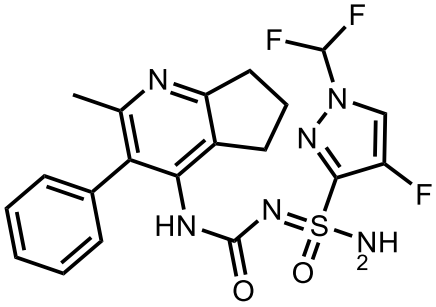
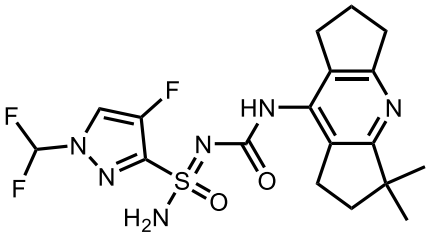
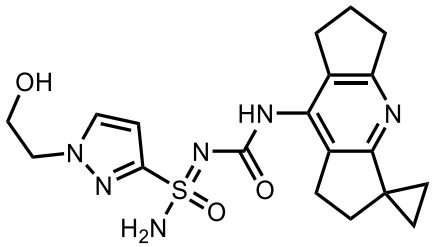
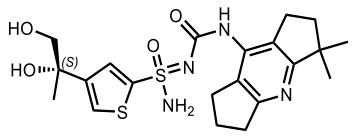
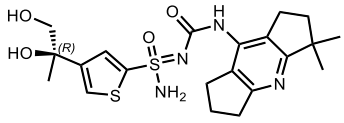
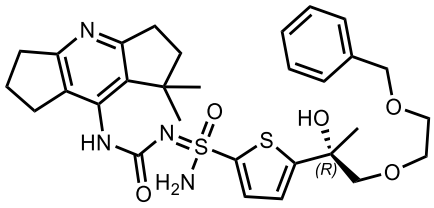
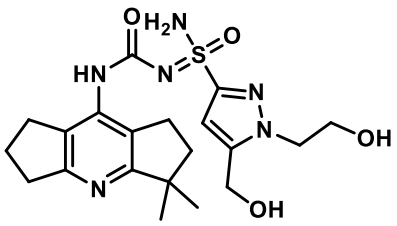
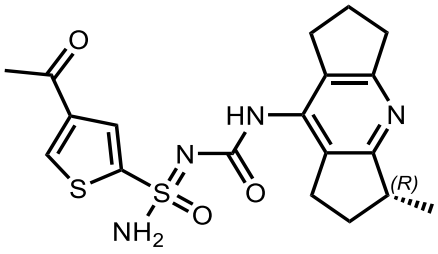
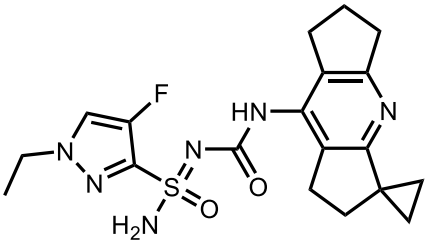
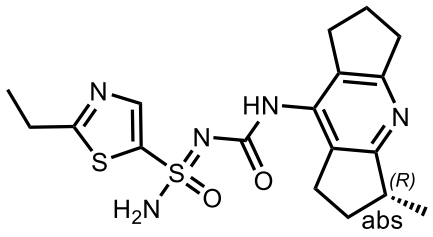
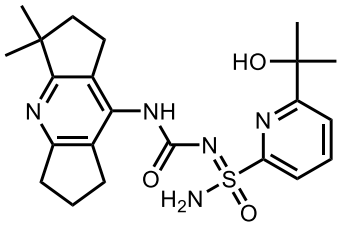
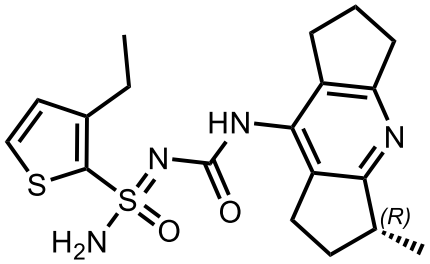
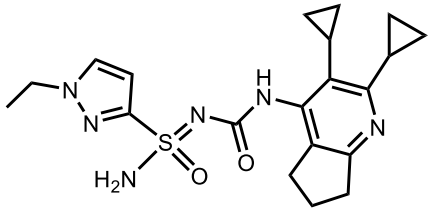
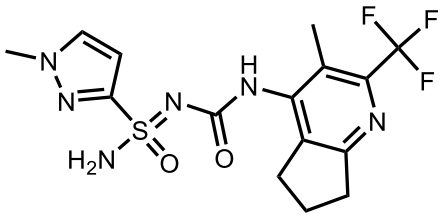
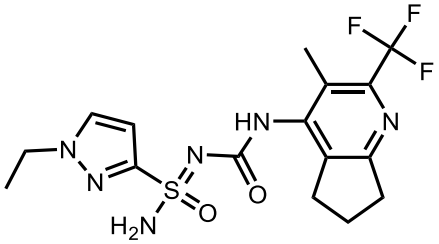
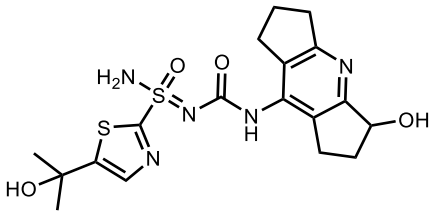
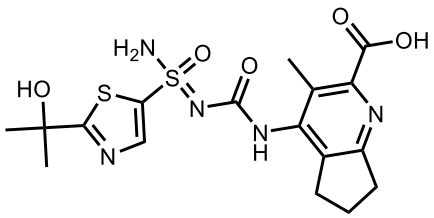
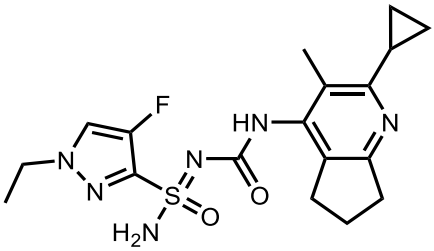
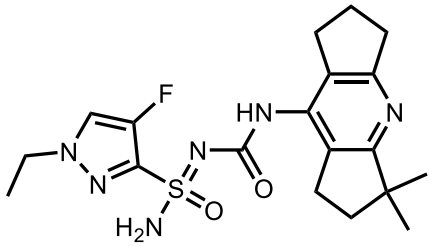
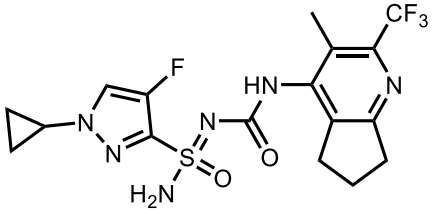
619		1–Etilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	449
620		1–(Difluorometilo)–4–fluoro–N'–((2–metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	465
621		1–(Difluorometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	443

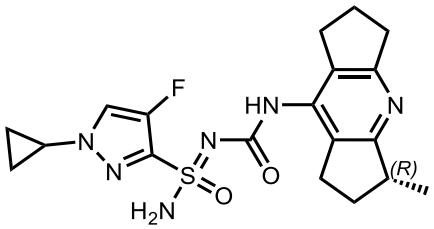
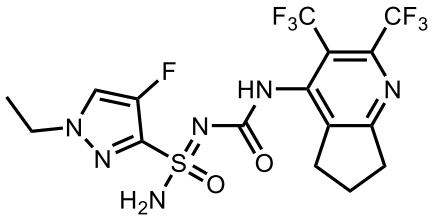
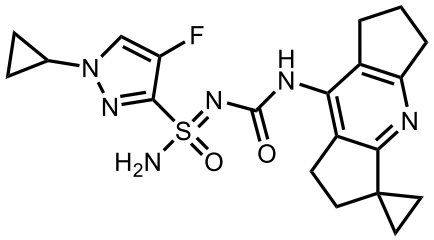
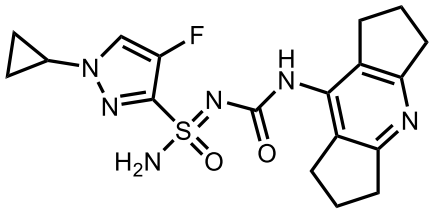
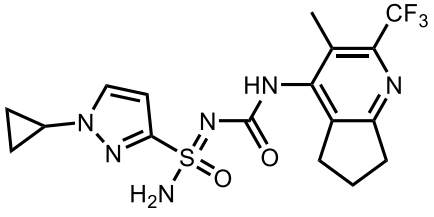
Tabla 58. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **9** y el **Esquema 2** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
622		1–(2–Hidroxietilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	417
623		4–((S)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]pirid	465

		in–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	
624		4–((R)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	465
625		5–((R)–1–(2–(benciloxi)etoxi)–2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((1,1–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	599
626		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–(2–hidroxietilo)–5–(hidroximetilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	449
627		4–Acetilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	419
628		1–Etilo–4–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	419

629		2–Etilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	406
630		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–6–(2–hidroxipropan–2–ilo)piridina–2–sulfonimidamida	444
631		3–Etilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	404
632		N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	415
633		1–Metilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	403
634		1–Etilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	417

635		N'–((3–hidroxi–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–2–sulfonimidamida	438
636		ácido 4–(3–(Amino(2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–ilo)(oxo)–l6–sulfanilideno)ureido)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridina–2–carboxílico	440
637		N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	407
638		N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	421
854		1–Ciclopropilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	447

855		1–Ciclopropilo–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	419
856		N'–((2,3–bis(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	489
857		1–Ciclopropilo–4–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	431
858		1–Ciclopropilo–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	405
859		1–ciclopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	429

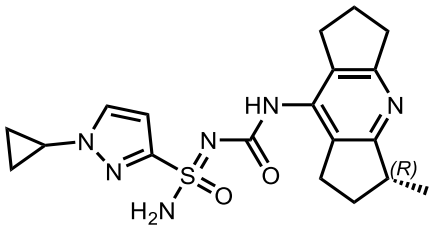
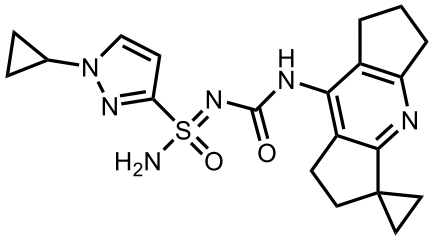
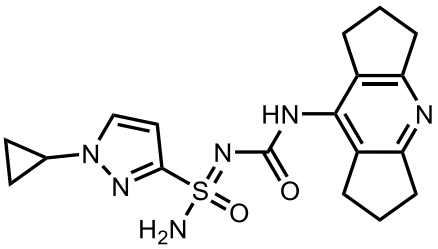
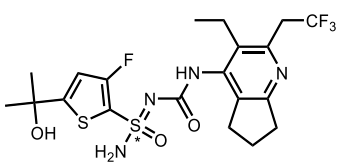
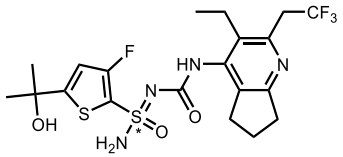
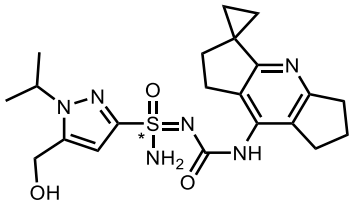
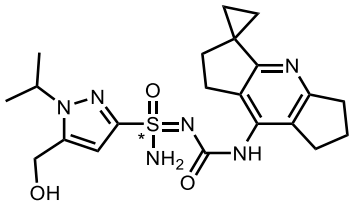
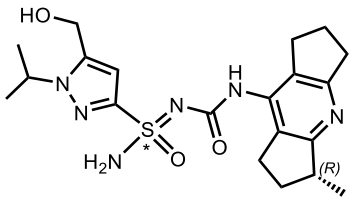
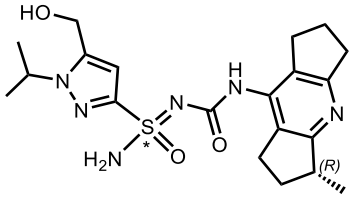
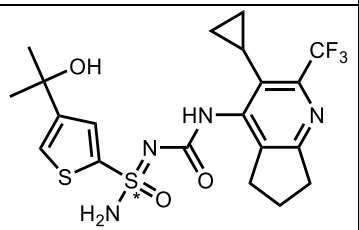
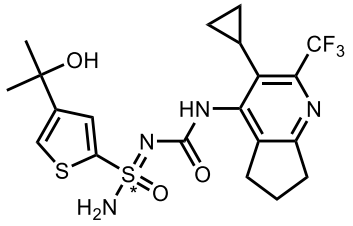
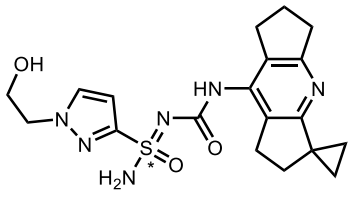
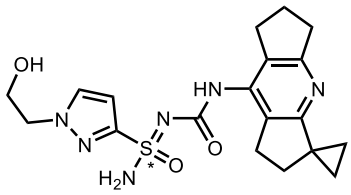
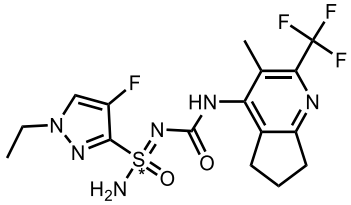
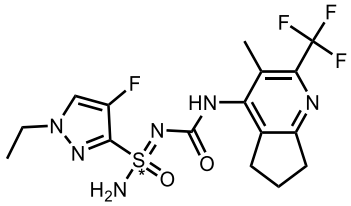
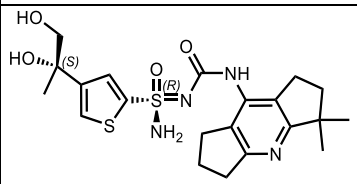
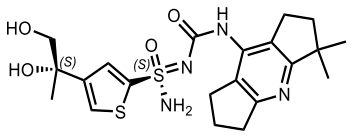
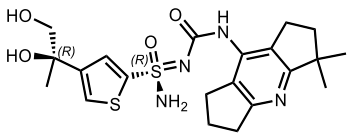
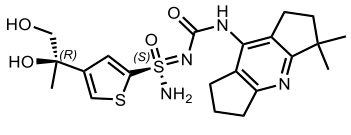
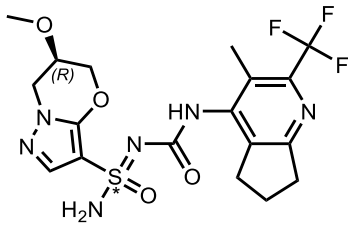
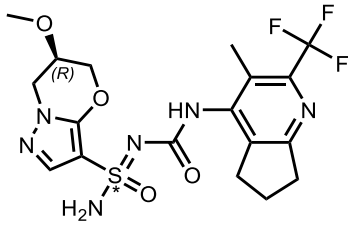
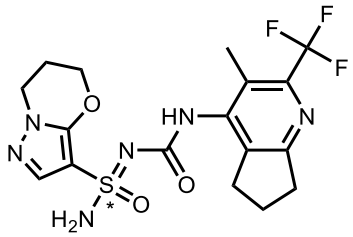
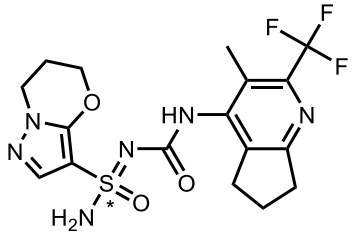
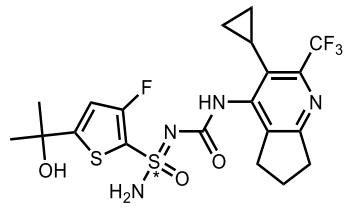
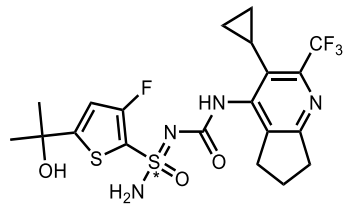
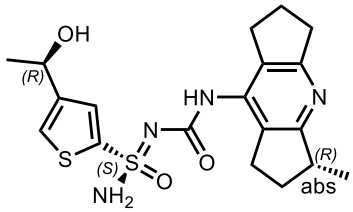
860		1–Ciclopropilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	401
861		1–Ciclopropilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	413
862		1–Ciclopropilo–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	387

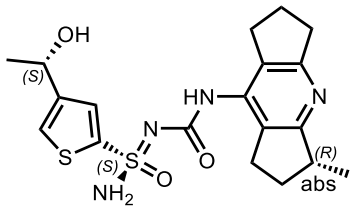
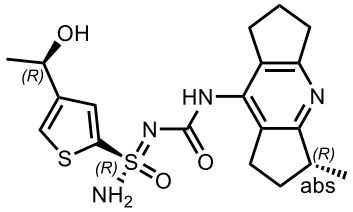
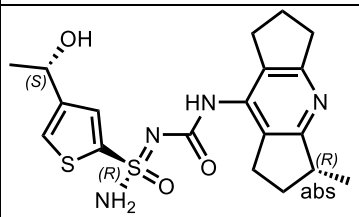
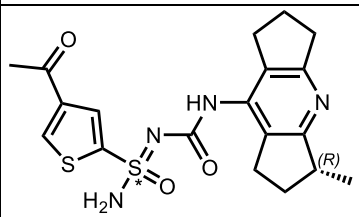
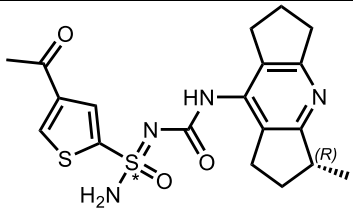
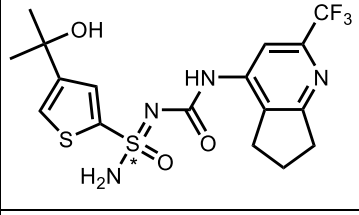
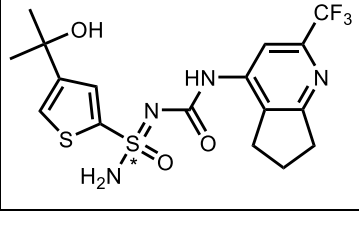
Tabla 59. Los Ejemplos en la siguiente tabla se obtuvieron a partir de las resoluciones de HPLC quiral de ejemplos de mezclas racémicas y diastereoméricas que se describen anteriormente. La columna quiral y los eluyentes se citan en la tabla. Como convención, el enantiómero de elución más rápida se cita siempre primero en la tabla, seguido del enantiómero de elución más lenta del par. El símbolo * en un centro quiral denota que este centro quiral se ha resuelto, y la estereoquímica absoluta para ese centro no se ha determinado. La estereoquímica asignada en las denominaciones de compuesto es tentativa. Algunos estereocentros de carbono fueron asignados arbitrariamente con propósitos de registro, tales como los centros de alcohol para los Ejemplos 661~664.

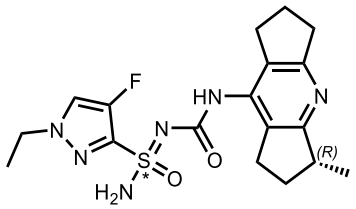
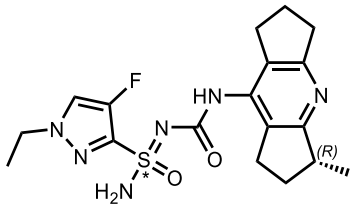
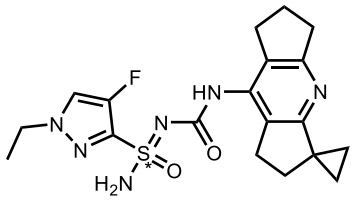
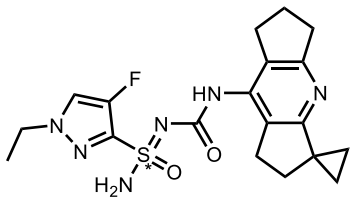
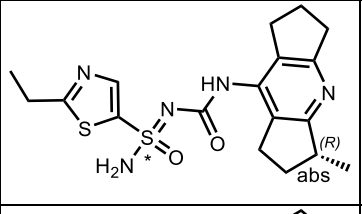
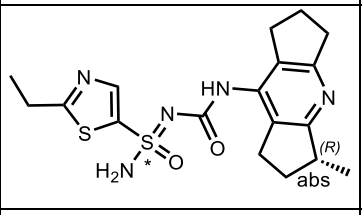
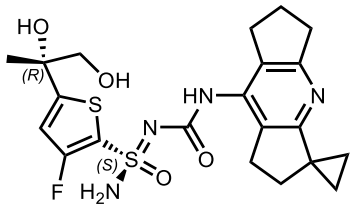
Ej. #	Estructura	Denominación IUPAC	Columna	Eluyentes	LC–MS $[M+H]^+$
639		(R) o (S)–N'–((3–etilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IA, 4,6*50 mm; 3 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	509

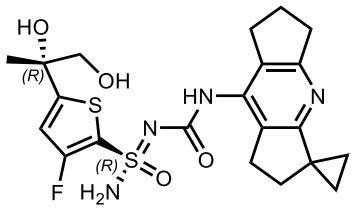
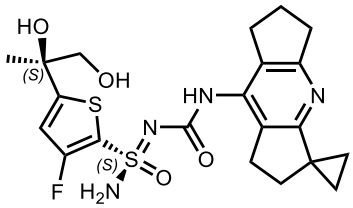
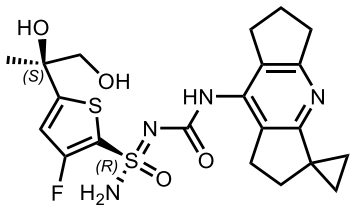
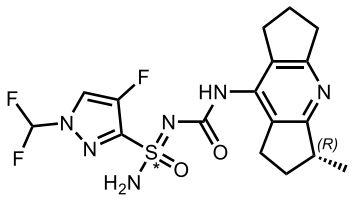
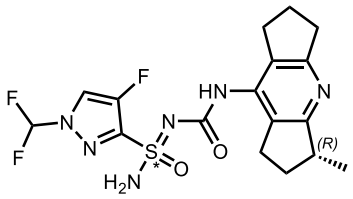
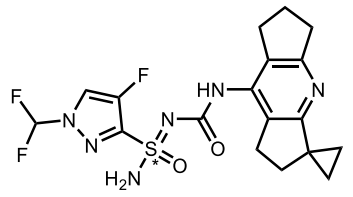
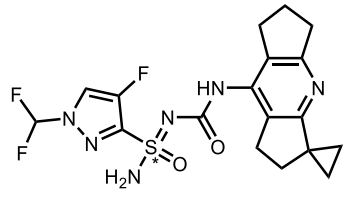
640		(S) o (R)–N'–((3–etilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IA, 4,6*50 mm; 3 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	509
641		(R) o (S)–5–(hidroximetilo)–1–isopropilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	445
642		(S) o (R)–5–(hidroximetilo)–1–isopropilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	445
643		(R) o (S)–5–(hidroximetilo)–1–isopropilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	433
644		(S) o (R)–5–(hidroximetilo)–1–isopropilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	433
645		(S) o (R)–N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,2 % DEA)	489
646		(R) o (S)–N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,2 % DEA)	489

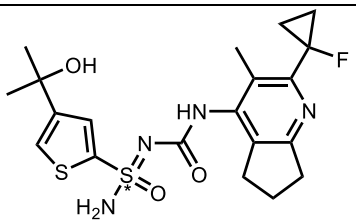
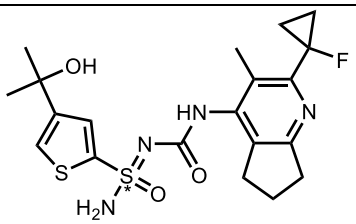
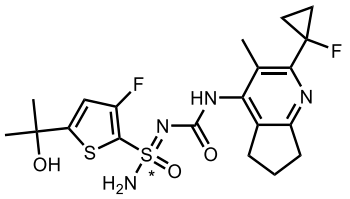
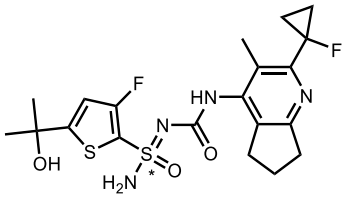
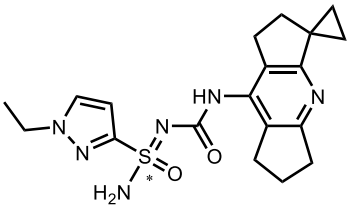
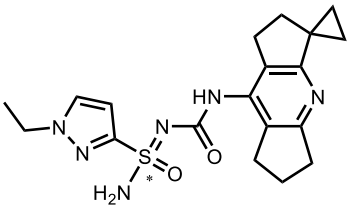
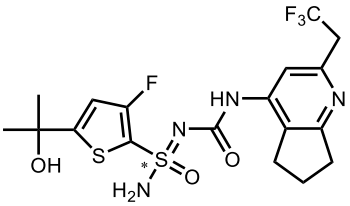
647		(R) o (S)–1–(2–hidroxietilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	417
648		(S) o (R)–1–(2–hidroxietilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	417
649		(R) o (S)–1–etilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm;	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	435
650		(S) o (R)–1–etilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm;	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	435
651		(R)–4–((S)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	465
652		(S)–4–((S)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	465
653		(R)–4–((R)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 4,6*50mm, 3um	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	465
654		(S)–4–((R)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–	CHIRALPAK IG, 4,6*50mm,	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	465

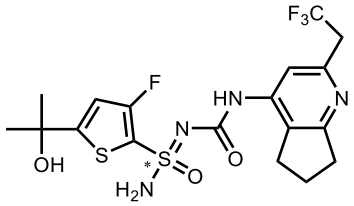
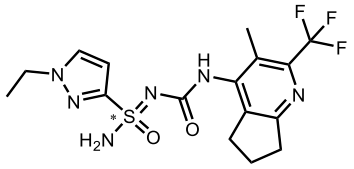
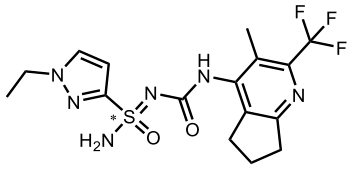
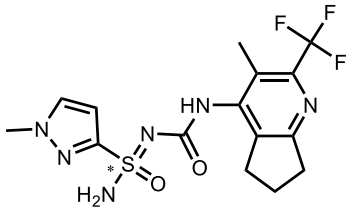
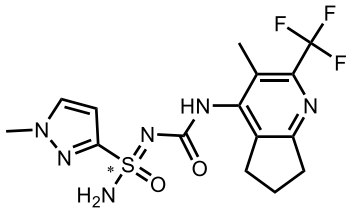
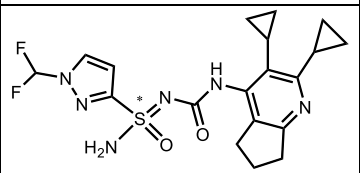
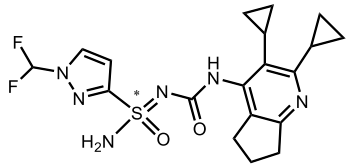
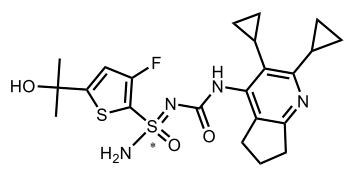
		ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	3um		
655		(S) o (R)–(6R)–6–metoxi–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	475
656		(R) o (S)–(6R)–6–metoxi–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	475
657		(R) o (S)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	445
658		(S) o (R)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–6,7–dihidro–5H–pirazolo[5,1–b][1,3]oxazina–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	445
659		(R) o (S)–N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	507
660		(S) o (R)–N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	507
661		(S)–4–((R) o (S)–1–hidroxietilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	35 % MeOH (8 mM NH_3·MeOH) en CO_2	421

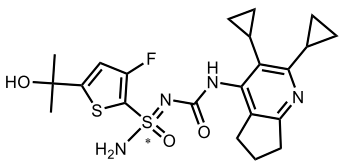
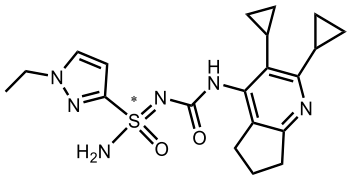
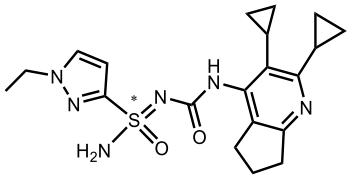
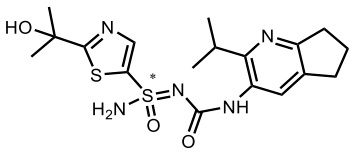
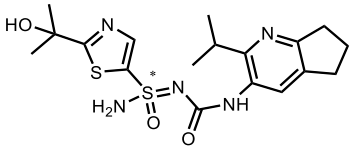
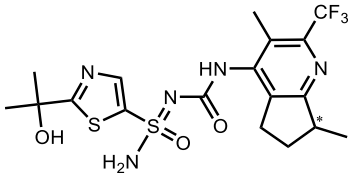
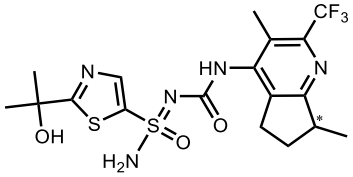
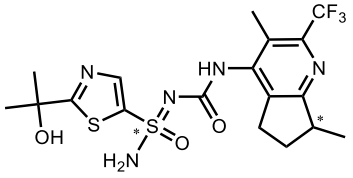
662		(S)–4–((S) o (R)–1–hidroxietilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	35 % MeOH (8 mM NH_3·MeOH) en CO_2	421
663		(R)–4–((R) o (S)–1–hidroxietilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Reg–AD, 3*25 cm, 5 µm	45 % MeOH (8 mM NH_3·MeOH) en CO_2	421
664		(R)–4–((S) o (R)–1–hidroxietilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Reg–AD, 3*25 cm, 5 µm	45 % MeOH (8 mM NH_3·MeOH) en CO_2	421
665		(R) o (S)–4–acetilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	40 % MeOH (8 mM NH_3·MeOH) en CO_2	419
666		(S) o (R)–4–acetilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	40 % MeOH (8 mM NH_3·MeOH) en CO_2	419
667		(R) o (S)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
668		(S) o (R)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449

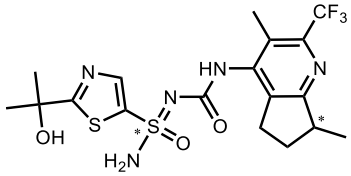
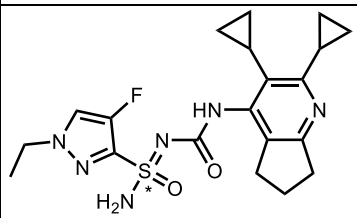
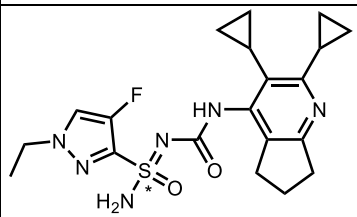
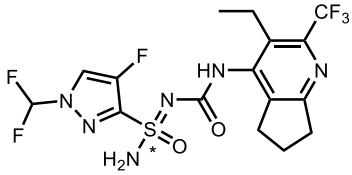
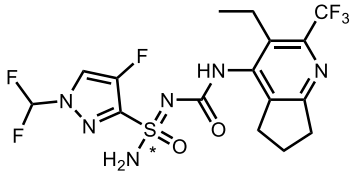
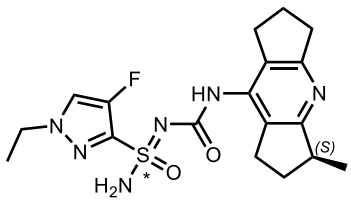
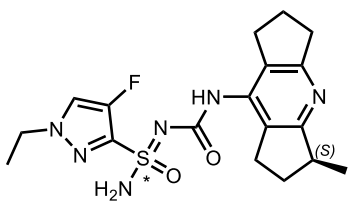
669		(R) o (S)–1–etilo–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	407
670		(S) o (R)–1–etilo–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	407
671		(R) o (S)–1–etilo–4–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	419
672		(S) o (R)–1–etilo–4–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	419
673		(S) o (R)–2–etilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 3*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	406
674		(R) o (S)–2–etilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 3*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	406
675		(S)–5–((R)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–3–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	481

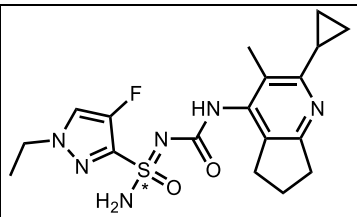
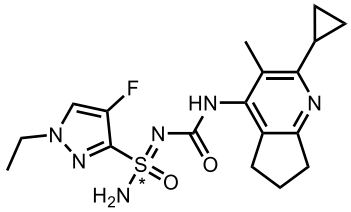
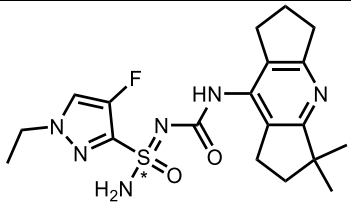
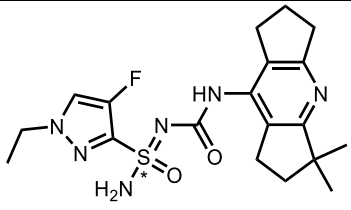
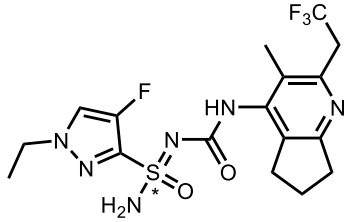
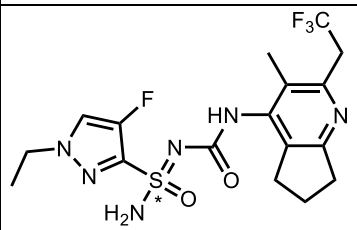
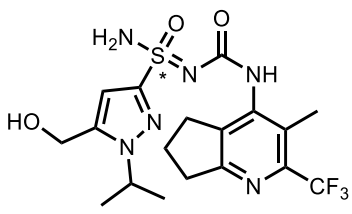
676		(R)–5–((R)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–3–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	481
677		(S)–5–((S)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–3–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	481
678		(R)–5–((S)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–3–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	481
679		(R) o (S)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 4,6*50 mm, 3 µm	70 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	429
680		(S) o (R)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 4,6*50 mm, 3 µm	70 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	429
681		(R) o (S)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	441
682		(S) o (R)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	441

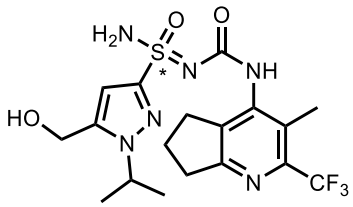
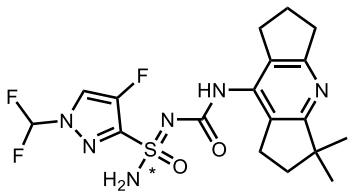
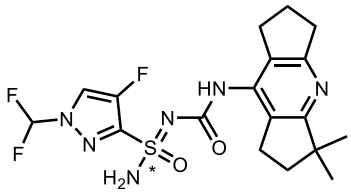
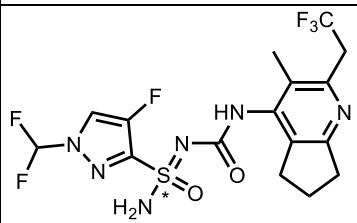
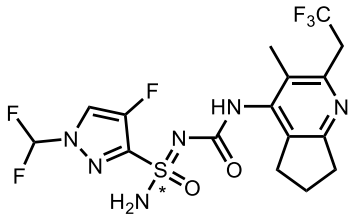
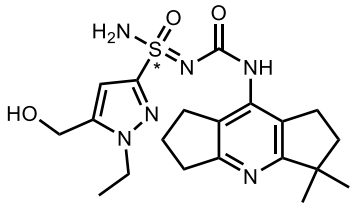
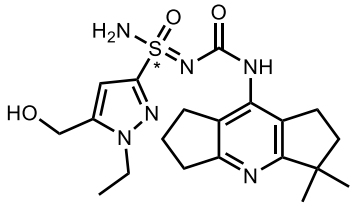
683		(R) o (S)–N'–((2–(1–fluorociclopropilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 4,6*50 mm, 3 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	453
684		(S) o (R)–N'–((2–(1–fluorociclopropilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 4,6*50 mm, 3 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	453
685		(R) o (S)–3–fluoro–N'–((2–(1–fluorociclopropilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 4,6*50 mm, 3 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	471
686		(S) o (R)–3–fluoro–N'–((2–(1–fluorociclopropilo)–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 4,6*50 mm, 3 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	471
687		(R) o (S)–1–Etilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	401
688		(S) o (R)–1–Etilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	401
689		(R) o (S)–3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	Columna: CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	481

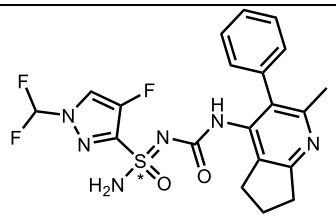
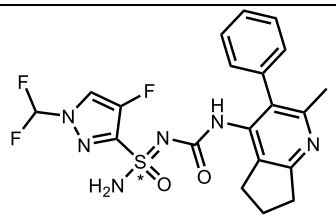
690		(S) o (R)–3–Fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	481
691		(R) o (S)–1–Etilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	417
692		(S) o (R)–1–Etilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	417
693		(R) o (S)–1–Metilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	403
694		(S) o (R)–1–Metilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	403
695		(R) o (S)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	437
696		(S) o (R)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2,0*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	437
697		(R) o (S)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2,0*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	479

698		(S) o (R)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–5–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2,0*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	479
699		(R) o (S)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex:DCM=3:1 (10 mM NH_3–MeOH)	415
700		(S) o (R)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex:DCM=3:1 (10 mM NH_3–MeOH)	415
701		(R) o (S)–2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–3–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	424
702		(S) o (R)–2–(2–Hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–isopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–3–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	424
703		(R/S, S) o (R/S, R)–N'–((3,7–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Ejemplo 273)	Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	478
704		(R/S, R) o (R/S, S)–N'–((3,7–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Ejemplo 273)	Chiralpak IA, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	478
705		(S, R) o (S, S)–N'–((3,7–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–	CHIRALART Cellulose–SB, 2*25	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	478

		sulfonimidamida (de Ejemplo 704)	cm, 5 µm		
706		(R, R) o (R, S)–N'–((3,7–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Ejemplo 704)	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	478
707		(R) o (S)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5um	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	433
708		(S) o (R)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	433
709		(R) o (S)–1–(difluorometilo)–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	471
710		(S) o (R)–1–(difluorometilo)–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	471
711		(R) o (S)–1–etilo–4–fluoro–N'–(((S)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	407
712		(S) o (R)–1–etilo–4–fluoro–N'–(((S)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	407

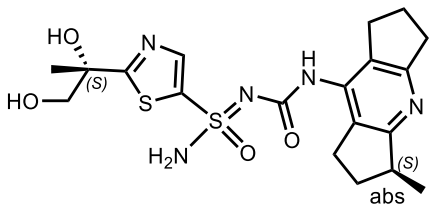
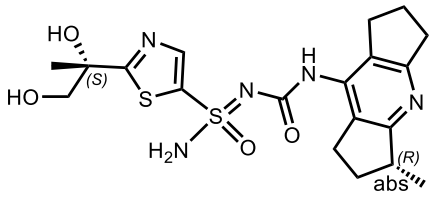
713		(R) o (S)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	407
714		(S) o (R)–N'–((2–ciclopropilo–3–metilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	407
715		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	421
716		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	421
717		(R) o (S)–1–etilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	449
718		(S) o (R)–1–etilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	449
719		(S) o (R)–5–(hidroximetilo)–1–isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 4,6*50 mm, 3 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	461

720		(R) o (S)–5–(hidroximetilo)–1–isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 4,6*50 mm, 3 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	461
721		(R) o (S)–1–(difluorometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	443
722		(S) o (R)–1–(difluorometilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	443
723		(R) o (S)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	471
724		(S) o (R)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(2,2,2–trifluoroetilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	471
725		(S) o (R)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–etilo–5–(hidroximetilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK AS, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH (8 mM NH_3·MeOH) en CO_2	433
726		(R) o (S)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–etilo–5–(hidroximetilo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK AS, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH (8 mM NH_3·MeOH) en CO_2	433

727		(R) o (S)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((2–metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	465
728		(S) o (R)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((2–metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	465

Los **Compuestos 908a, 952a**, **983a** a **984** y **986** a **1041a** en la **Tabla 1E** pueden prepararse usando uno o más métodos usados para sintetizar los **Ejemplos 1–728.**

Tabla 64. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **585** y el **Esquema** XVI a partir de materiales de partida apropiados. Los estereocentros de carbono de alcohol terciario a tiazol para los Ejemplos 729~732 se asignaron arbitrariamente con propósitos de registro de compuesto.

Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
729		2–((S)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–(((S)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Intermediario quiral 117A e Intermediario 262)	452
730		2–((S)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin	452

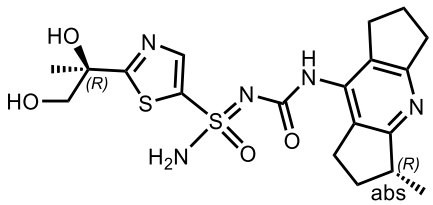
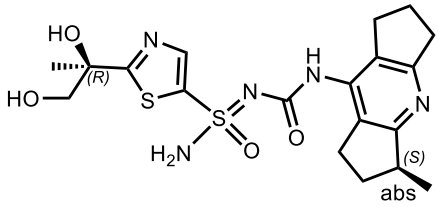
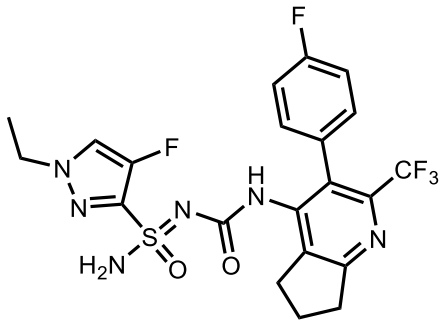
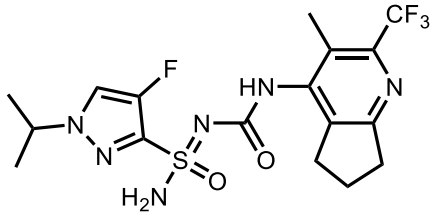
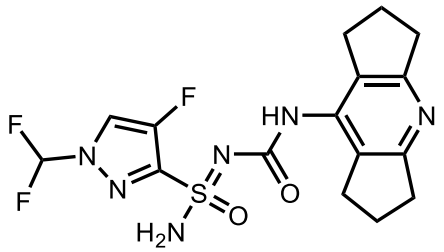
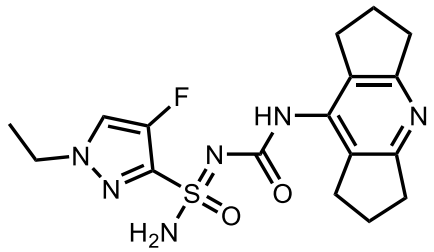
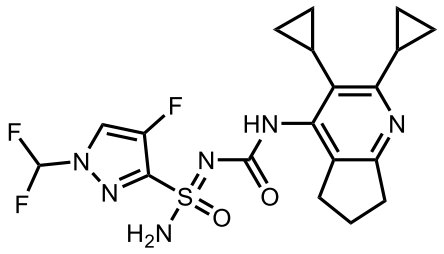
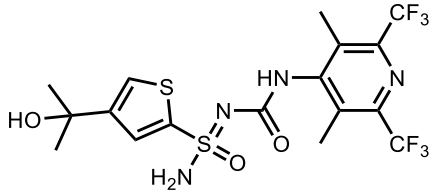
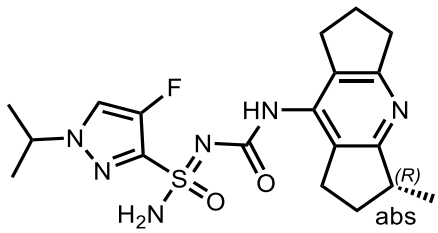
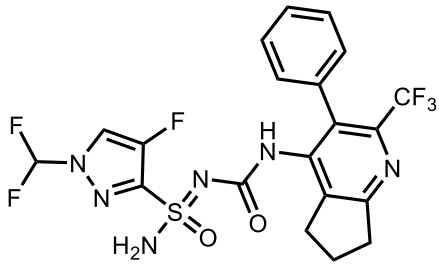
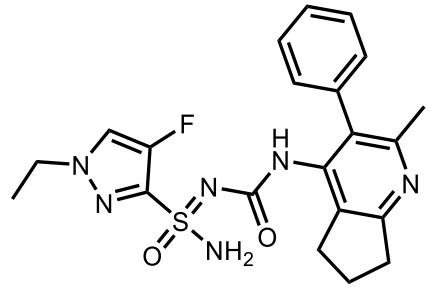
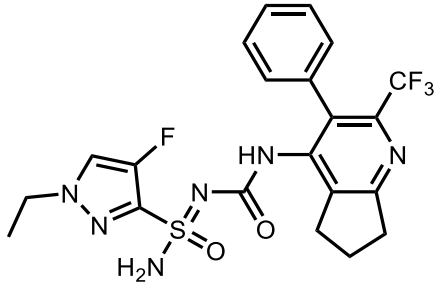
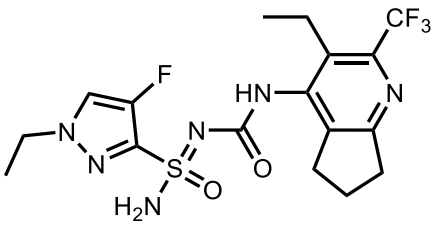
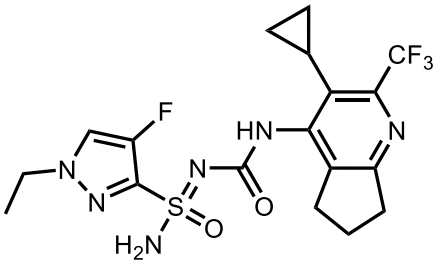
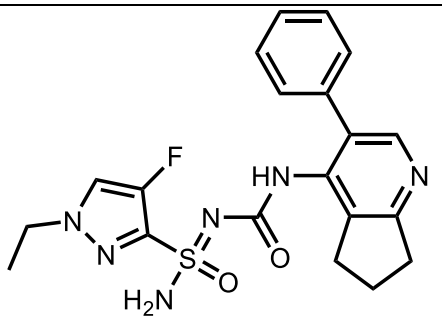
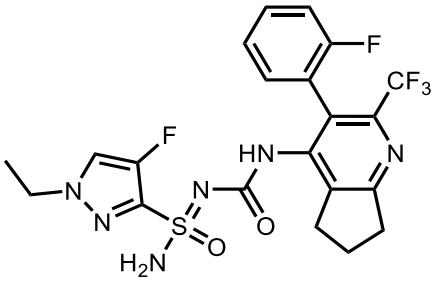
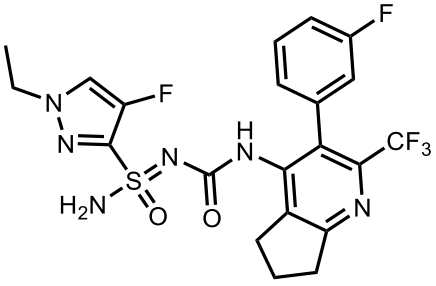
		–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Intermediario quiral 117A e Intermediario 161)	
731		2–((R)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Intermediario quiral 117B e Intermediario 161)	452
732		2–((R)–1,2–dihidroxipropan–2–ilo)–N'–(((S)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida (de Intermediario quiral 117B e Intermediario 262)	452

Tabla 65. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **252** y el **Esquema V** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
733		1–Etilo–4–fluoro–N'–((3–(4–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	515
734		4–Fluoro–1–isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	449
735		1–(Difluorometilo)–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	415
736		1–Etilo–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	393
737		N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	455

738		N'–((3,5–dimetilo–2,6–bis(trifluorometilo)piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	505
739		4–Fluoro–1–isopropilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (de Intermediario quiral 161)	421
740		1–(Difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–fenilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	519
741		1–Etilo–4–fluoro–N'–((2–metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	443
742		1–Etilo–4–fluoro–N'–((3–fenilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	497

743		1–Etilo–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	449
744		N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	461
745		1–Etilo–4–fluoro–N'–((3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	429
746		1–Etilo–4–fluoro–N'–((3–(2–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	515
747		1–Etilo–4–fluoro–N'–((3–(3–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	515

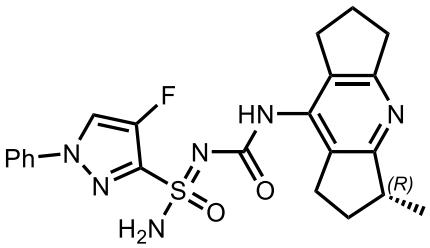
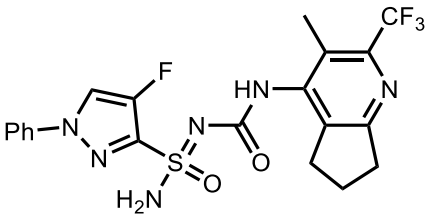
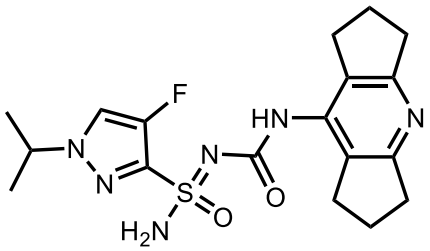
748		4–Fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	455
749		4–Fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	483
750		4–Fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	407

Tabla 66. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **9** y el **Esquema 2** a partir de materiales de partida apropiados.

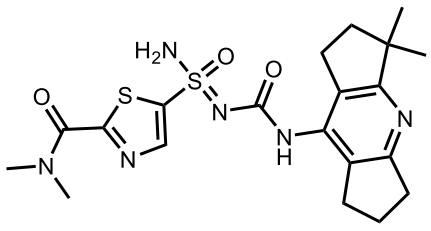
Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
751		5–(N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)sulfamidimidoílo)–N,N–dimetilotiazol–2–carboxamida	463

Tabla 67. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **28** y el **Esquema** 2A a partir de materiales de partida apropiados.

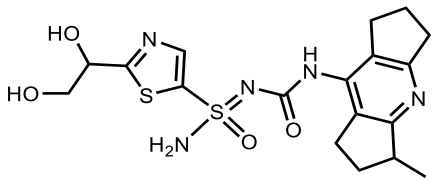
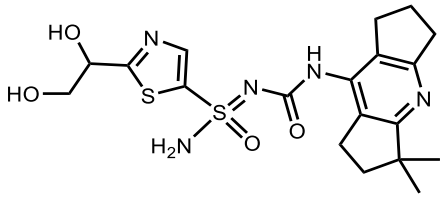
Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
752		2–(1,2–Dihidroxietilo)–N'–((3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	438
753		2–(1,2–Dihidroxietilo)–N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	452

Tabla 68. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **251** y el **Esquema** IV a partir de materiales de partida apropiados.

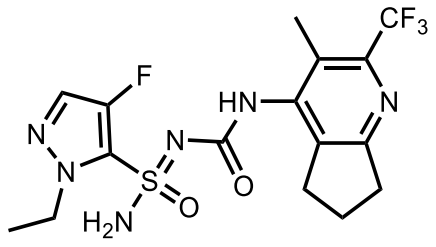
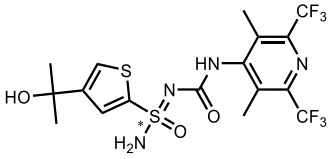
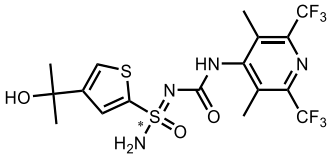
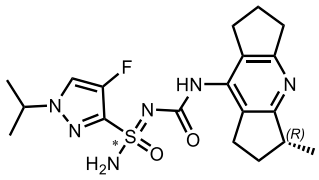
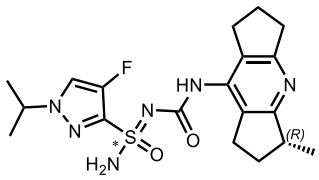
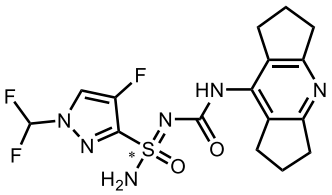
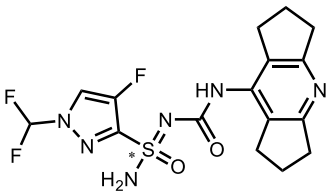
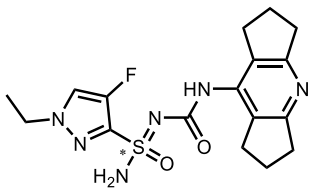
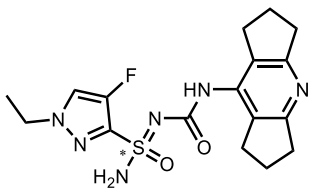
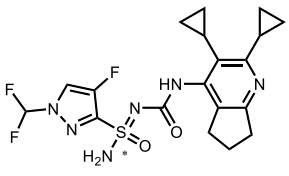
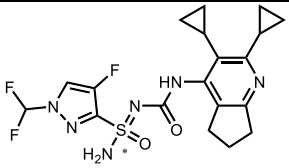
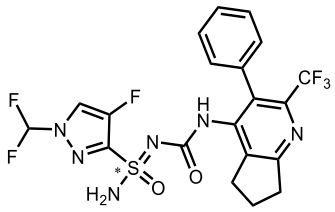
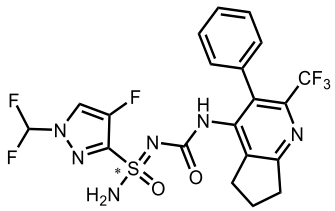
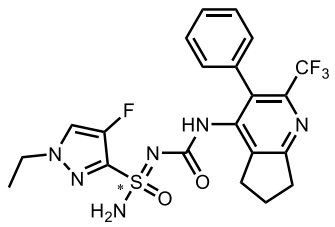
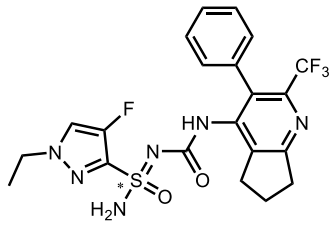
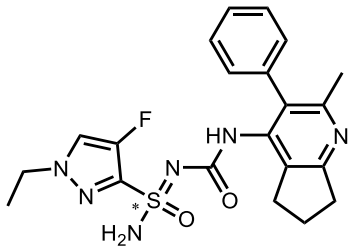
Ejemplo #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
754		1–Etilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–5–sulfonimidamida	435

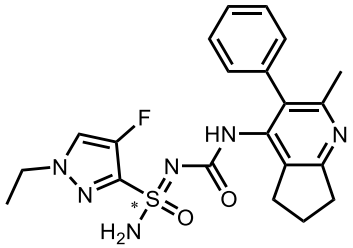
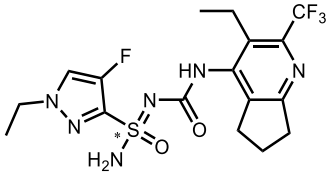
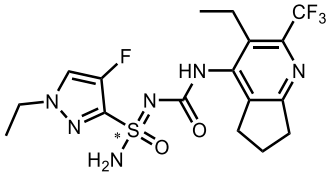
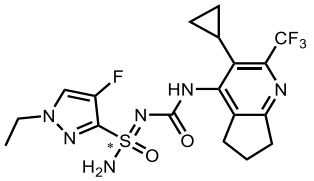
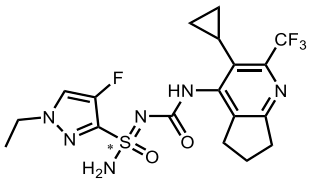
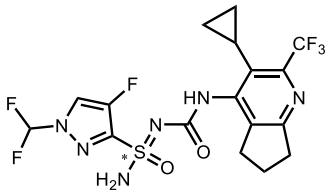
Tabla 69. Los Ejemplos en la siguiente tabla se obtuvieron a partir de las resoluciones de HPLC quiral de ejemplos de mezclas racémicas y diastereoméricas que se describen

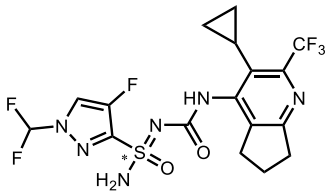
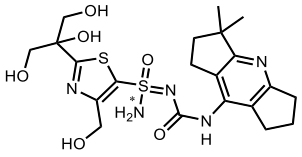
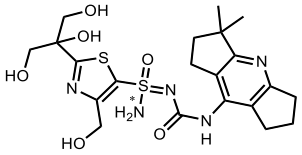
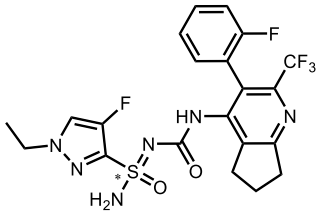
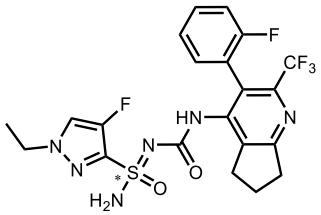
anteriormente. La columna quiral y los eluyentes se citan en la tabla. Como convención, el enantiómero de elución más rápida se cita siempre primero en la tabla, seguido del enantiómero de elución más lenta del par. El símbolo * en un centro quiral denota que este centro quiral se ha resuelto, y la estereoquímica absoluta para ese centro no se ha determinado. La estereoquímica asignada en las denominaciones de compuesto es tentativa.

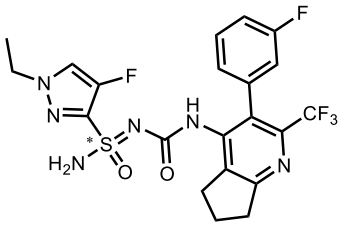
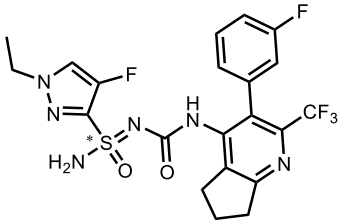
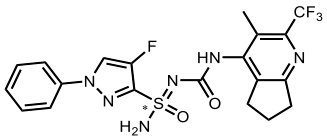
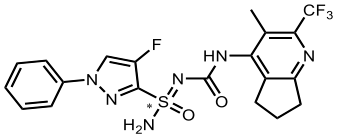
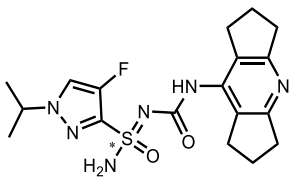
Ej. #	Estructura	Denominación IUPAC	Columna	Eluyentes	LC–MS $[M+H]^+$
755		(R) o (S) –N'–((3,5–dimetilo–2,6–bis(trifluorometilo)piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IF, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	505
756		(S) o (R) –N'–((3,5–dimetilo–2,6–bis(trifluorometilo)piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IF, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	505
757		(R) o (S) –4–fluoro–1–isopropilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IG, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	421
758		(S) o (R) –4–fluoro–1–isopropilo–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IG, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	421

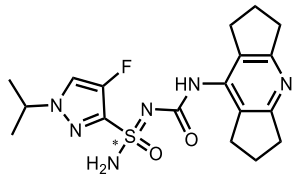
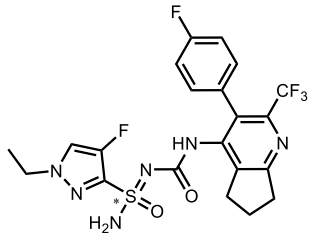
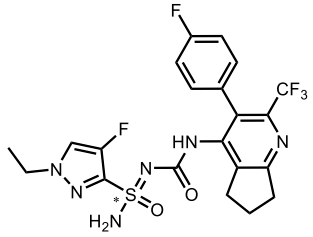
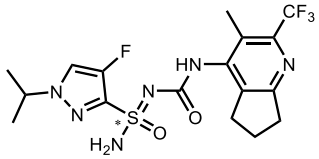
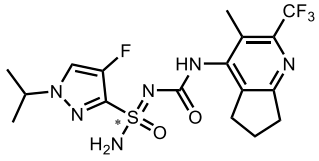
759		(R) o (S) –1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	415
760		(S) o (R) –1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	415
761		(R) o (S) –1–etilo–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IG, 3*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	393
762		(S) o (R) –1–etilo–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IG, 3*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	393
763		(R) o (S) –N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	455
764		(S) o (R) –N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex	455

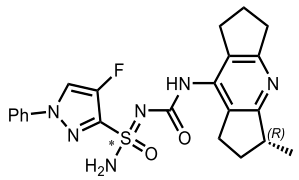
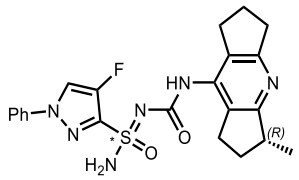
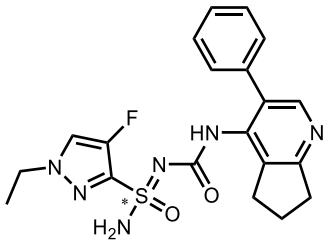
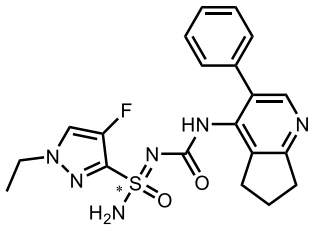
		ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida		(0,1 % FA)	
765		(R) o (S) –1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–fenilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	519
766		(S) o (R) –1–(difluorometilo)–4–fluoro–N'–((3–fenilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	519
767		(R) o (S) –1–etilo–4–fluoro–N'–((3–fenilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	497
768		(S) o (R) –1–etilo–4–fluoro–N'–((3–fenilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	497
769		(R) o (S) –1–etilo–4–fluoro–N'–((2–metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	443

770		(S) o (R) –1–etilo–4–fluoro–N'–((2–metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IG, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	443
771		(R) o (S) –1–etilo–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
772		(S) o (R) –1–etilo–N'–((3–etilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
773		(R) o (S) –N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	461
774		(S) o (R) –N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	461
775		(R) o (S) –N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex (0,3 % FA)	483

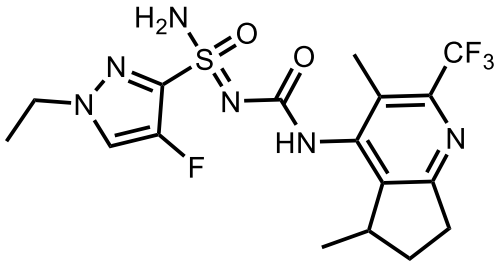
776		(S) o (R) –N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–(difluorometilo)–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 µm	10 % EtOH en Hex (0,3 % FA)	483
777		(R) o (S) –N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(1,2,3–trihidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IG, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	512
778		(S) o (R) –N'–((3,3–dimetilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(hidroximetilo)–2–(1,2,3–trihidroxipropan–2–ilo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IG, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	512
779		(R) o (S) –1–etilo–4–fluoro–N'–((3–(2–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	515
780		(S) o (R) –1–etilo–4–fluoro–N'–((3–(2–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–	CHIRAL PAK IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	515

		ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida			
781		(R) o (S) –1–etilo–4–fluoro–N'–((3–(3–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IC, 3*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	515
782		(S) o (R) –1–etilo–4–fluoro–N'–((3–(3–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IC, 3*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	515
783		(R) o (S) –4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	483
784		(S) o (R) –4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	483
785		(R) o (S) –4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IG, 3*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	407

786		(S) o (R) –4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IG, 3*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (8 mM NH_3·MeOH)	407
787		(R) o (S) –1–etilo–4–fluoro–N'–((3–(4–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	515
788		(S) o (R) –1–etilo–4–fluoro–N'–((3–(4–fluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	515
789		(R) o (S) –4–fluoro–1–isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
790		(S) o (R) –4–fluoro–1–isopropilo–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449

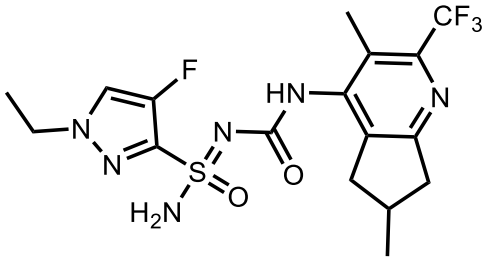
791		(R) o (S) –4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IE, 4,6*50 mm, 3 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	455
792		(S) o (R) –4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1–fenilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IE, 4,6*50 mm, 3 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	455
793		(R) o (S)–1–etilo–4–fluoro–N'–((3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	429
794		(S) o (R)–1–etilo–4–fluoro–N'–((3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRAL PAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	429

Ejemplo 795 (compuesto 1100)

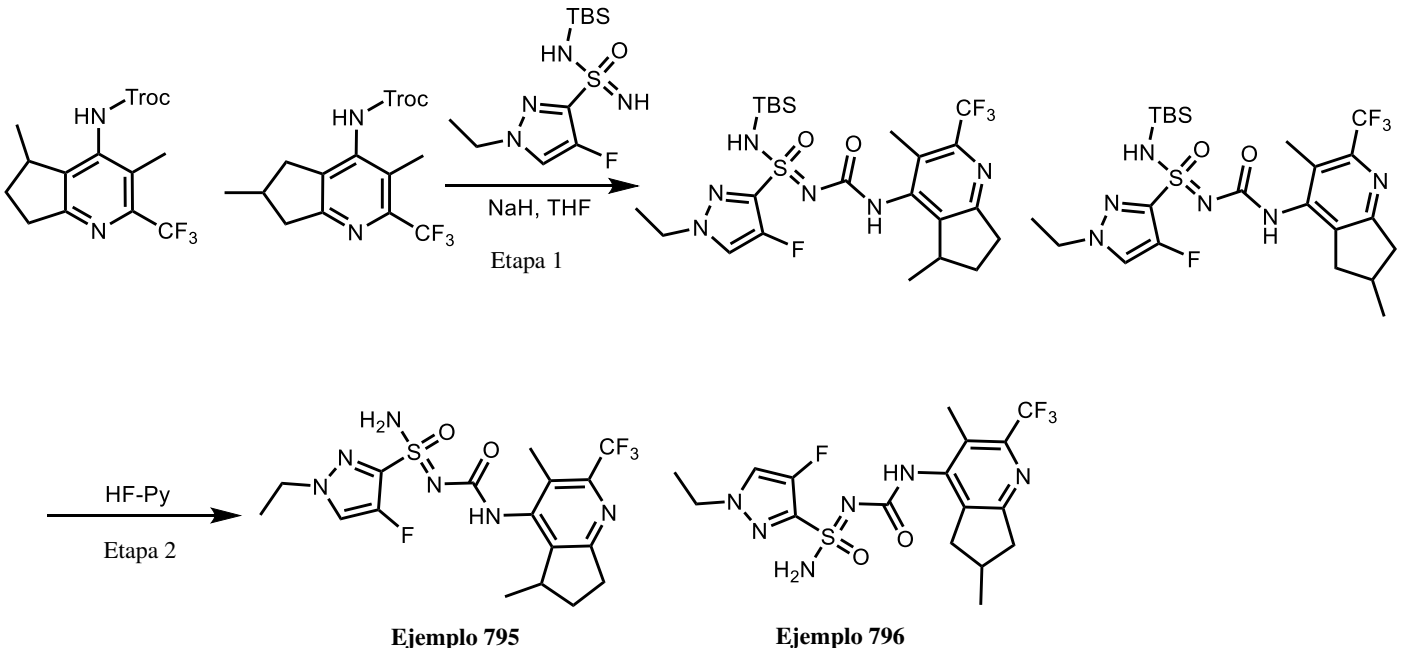


N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (Esquema **2**)

Ejemplo 796 (compuesto 1101)



N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (Esquema **2**)



Ejemplo 795 **Ejemplo 796**

Etapa 1: Mezcla de N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H– ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida y N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

A una solución agitada de N–(ter–butildimetilosililo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (240 mg, 0,78 mmol) en THF (10 mL) bajo nitrógeno se agregó NaH (60 % en peso, 62,8 mg, 1,57 mmol) en porciones a 0 ˚C, y luego, a la solución anterior se agregó 2,2,2–tricloroetilo (3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7– dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato y 2,2,2–tricloroetilo (3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)– 6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamato (~1:1 mezcla, 349 mg, 0,86 mmol) en porciones a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 1 h a T. A. La reacción luego se apagó con 10 mL de

agua y se extrajo con 3 x 10 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. Esto produjo 600 mg (bruto mezcla) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS–ESI: 563 (M+1).

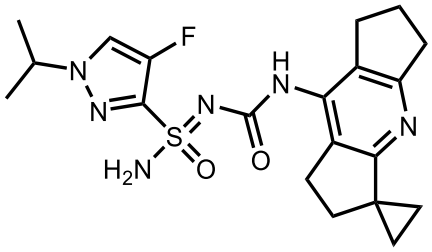
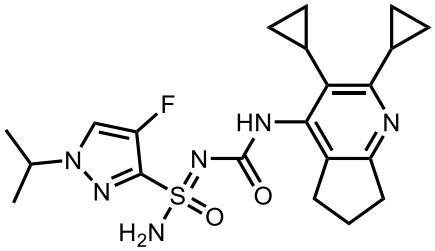
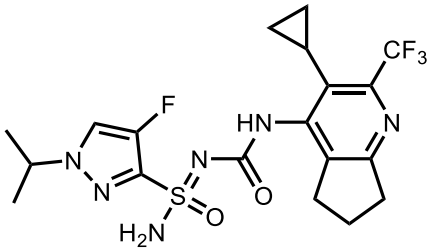
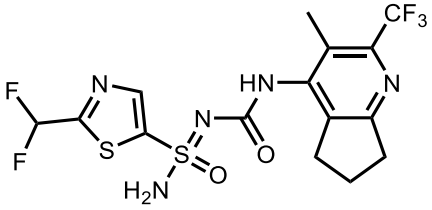
Etapa 2: N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1– etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida y N'–((3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro– 5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida

A una solución agitada de la mezcla de N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7– dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida y N–(ter–butildimetilosililo)–N'–((3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (600 mg, bruto de la última etapa) en DCM (10 mL) se agregó HF–Piridina (70 % en peso, 0,1 mL) por goteo a 0 ˚C. La solución resultante se agitó durante 10 min a T. A. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por Prep–HPLC usando las siguientes condiciones: Columna: Xselect CSH OBD Columna 30*150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10mM NH_4HCO_3 + 0,1 % $NH_3{\cdot}H_2O$), Fase móvil B: ACN; Caudal: 60 mL/min; Gradiente: 15 % B a 25 % B en 10 min; 254/210 nm; Rt_1: 8,82 min (**Ejemplo 795**), Rt_2: 9,26 min (**Ejemplo 796**). Esto produjo 19,3 mg (5,5 % en dos etapas) de **Ejemplo 795** y 19,5 mg (5,5 % en dos etapas) de **Ejemplo 796**, ambos, en forma de un sólido de color blanco. MS–ESI: ambos, 449 (M+1).

Ejemplo 795 (compuesto 1100): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,61 (br s, 2H), 4,15–4,07 (m, 2H), 3,60–3,40 (m, 1H), 3,08–2,90 (m, 1H), 2,89–2,79 (m, 1H), 2,30–2,16 (m, 4H), 1,76–1,52 (m, 1H), 1,40–1,34 (m, 1,5H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

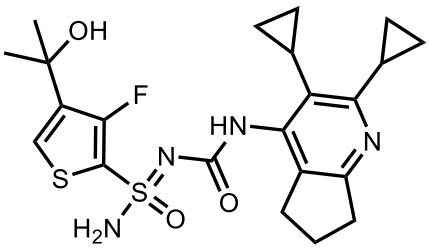
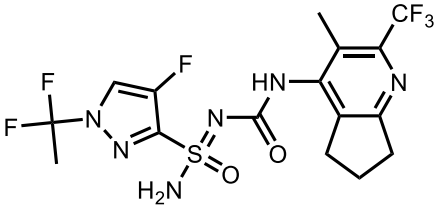
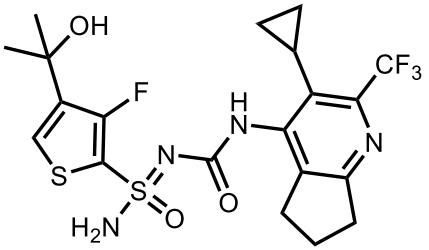
Ejemplo 796 (compuesto 1101): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,04 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,53 (br s, 2H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,34–3,05 (m, 1H), 2,95–2,90 (m, 1H), 2,58–2,38 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

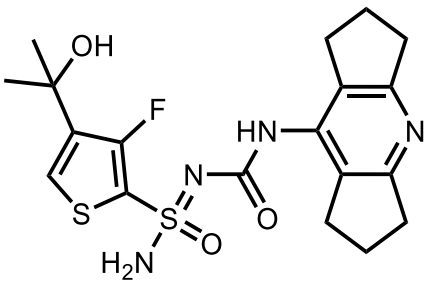
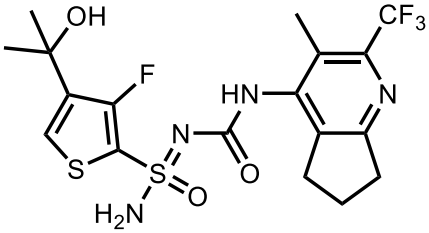
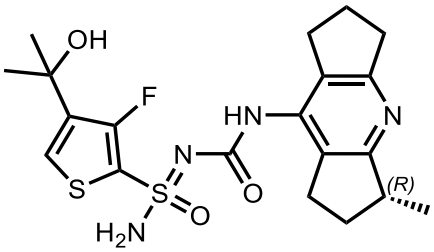
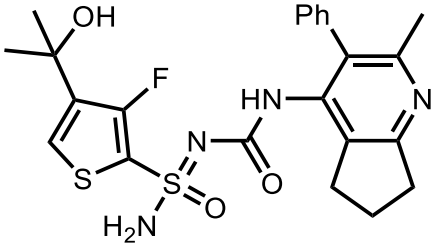
Tabla 70. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **9** y el **Esquema 2** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Compuesto #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
797	**1102**		4–Fluoro–1–isopropilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	433
798	**1103**		N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	447
799	**1104**		N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	475
800	**1007**		2–(Difluorometilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–	456

			ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	

Tabla 71. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **252** y el **Esquema V** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Compuesto #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
801	**1106**		N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	479
802	**1004**		1–(1,1–Difluoroetilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	471
803	**1105**		N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–	507

			ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	
804	**1107**		3–Fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	439
805	**1108**		3–Fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	481
806	**1109**		3–Fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	453
807	**1110**		3–Fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	489

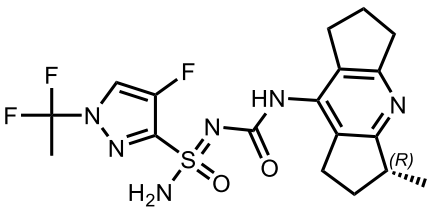
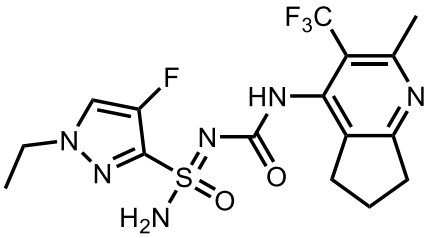
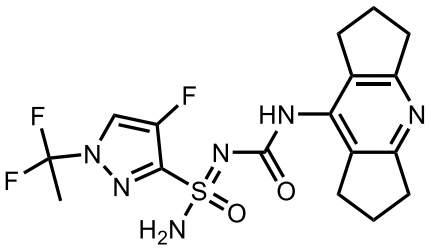
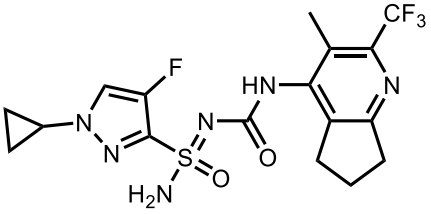
808	**1111**		1–(1,1–Difluoroetilo)–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	443
809	**1012**		1–Etilo–4–fluoro–N'–((2–metilo–3–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	435
810	**1112**		1–(1,1–Difluoroetilo)–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	429
811	**1114**		1–Ciclopropilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	446

Tabla 72. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **68** y el **Esquema 6** a partir de materiales de partida apropiados.

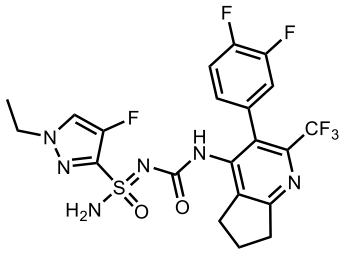
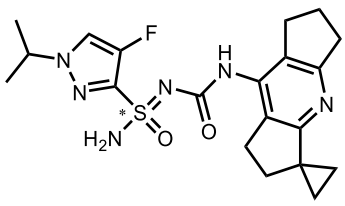
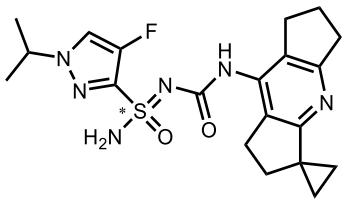
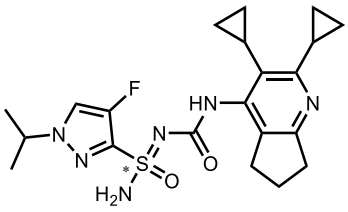
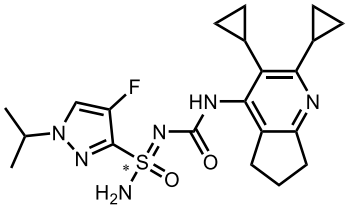
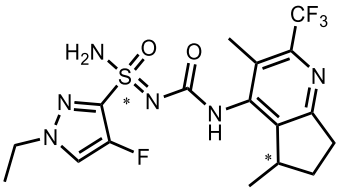
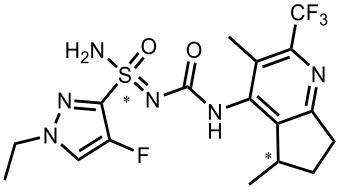
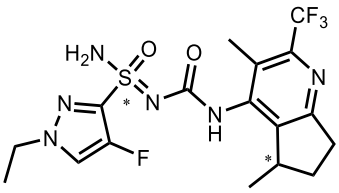
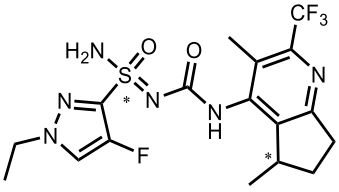
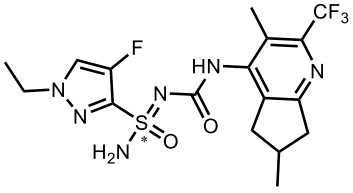
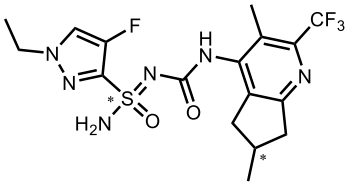
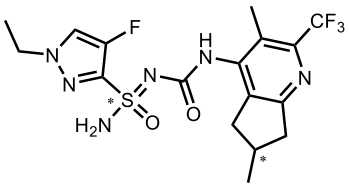
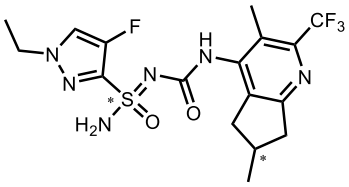
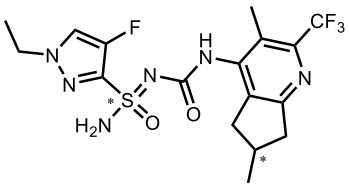
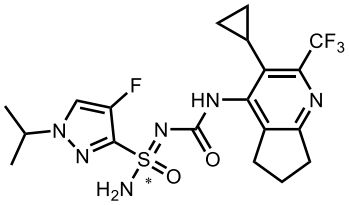
Ejemplo #	Compuesto #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
812	**1113**		N'–((3–(3,4–difluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	533

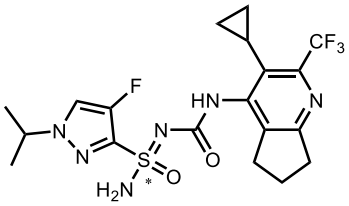
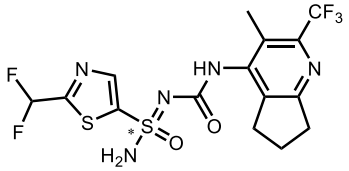
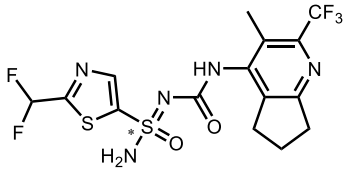
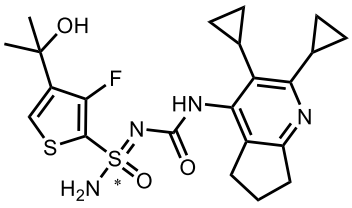
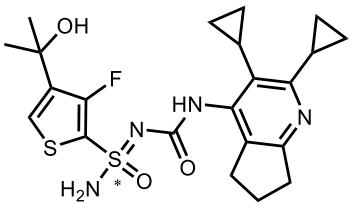
Tabla 73. Los Ejemplos en la siguiente tabla se obtuvieron a partir de las resoluciones de HPLC quiral de ejemplos de mezclas racémicas y diastereoméricas que se describen anteriormente. La columna quiral y los eluyentes se citan en la tabla. Como convención, el enantiómero de elución más rápida se cita siempre primero en la tabla, seguido del enantiómero de elución más lenta del par. El símbolo * en un centro quiral denota que este centro quiral se ha resuelto, y la estereoquímica absoluta para ese centro no se ha determinado. La estereoquímica asignada en las denominaciones de compuesto es tentativa.

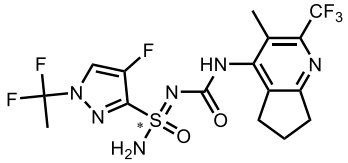
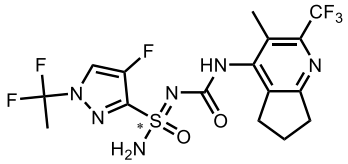
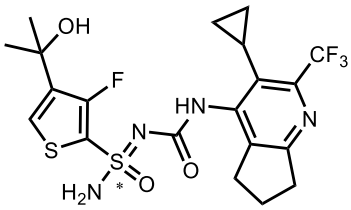
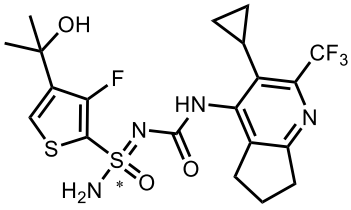
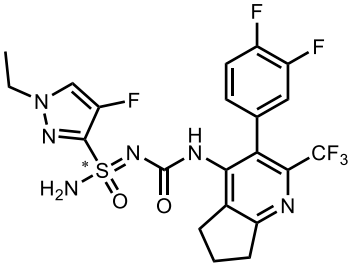
Ej. #	Compuesto #	Estructura	Denominación IUPAC	Columna	Eluyentes	LC–MS $[M+H]^+$
813	**1102a**		(R) o (S)–4–Fluoro–1–isopropilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	433

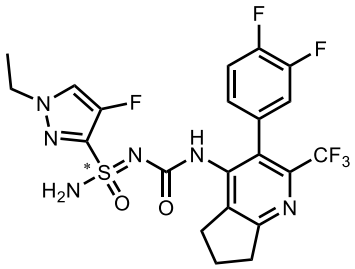
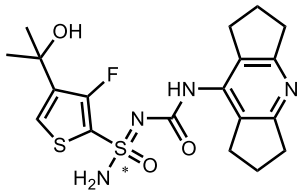
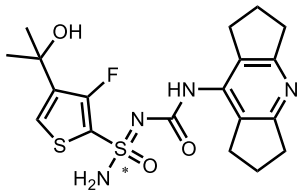
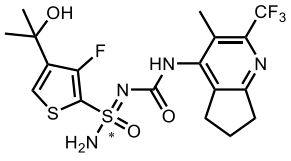
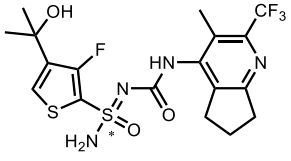
814	**1102b**		(S) o (R)–4–Fluoro–1–isopropilo–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	433
815	**1103a**		(R) o (S)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	447
816	**1103b**		(S) o (R)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	447
817	**1100a**		(R, R) o (R, S)–N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
818	**1100b**		(R, S) o (R, R)–N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449

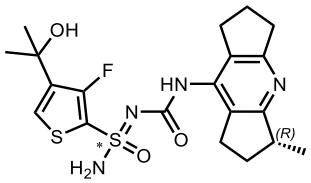
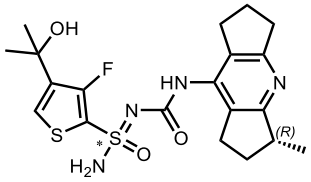
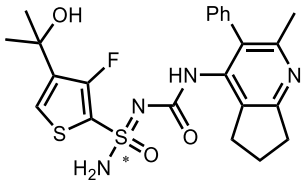
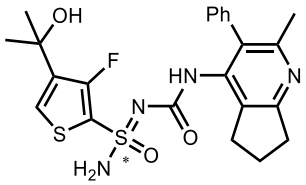
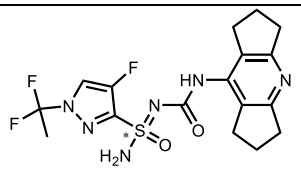
			fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida			
819	**1100c**		(S, R) o (S, S)–N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
820	**1100d**		(S, S) o (S, R)–N'–((3,5–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
821	**1101a**		(R, R/S)–N'–((3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	1er pico y 2do pico, Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
822	**1101b**		(S, R) o (S, S)–N'–((3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	3er pico, Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449

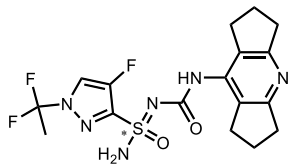
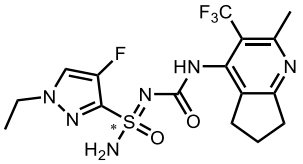
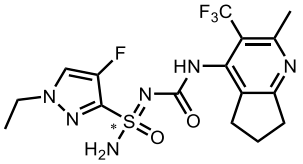
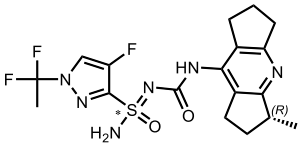
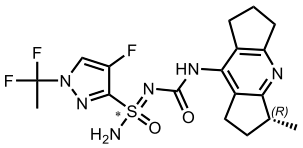
823	**1101c**		(S, S) o (S, R)–N'–((3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	4to pico, Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	449
824	**1101d**		(R, R) o (R, S)–N'–((3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (separada de Ejemplo 821)	CHIRAL ART Amilosa–C NEO, 3*25 cm, 5 µm 30 % EtOH:Hex=1:1 (2 mM NH_3·MeOH) en CO_2		449
825	**1101e**		(R, S) o (R, R)–N'–((3,6–dimetilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida (separado de Ejemplo 821)	CHIRAL ART Amilosa–C NEO, 3*25 cm, 5 µm 30 % EtOH:Hex=1:1 (2 mM NH_3·MeOH) en CO_2		449
826	**1104a**		(R) o (S)–N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 4,6*50 mm, 3 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	475

827	**1104b**		(S) o (R)–N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–4–fluoro–1–isopropilo–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 4,6*50 mm, 3 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	475
828	**1007b**		(S) o (R)–2–(Difluorometilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IA, 3*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	456
829	**1007a**		(R) o (S)–2–(Difluorometilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiazol–5–sulfonimidamida	CHIRALPAK IA, 3*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	456
830	**1106a**		(R) o (S)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2,0*25 cm, 5 µm	40 % IPA en Hex (0,1 % FA)	479
831	**1106b**		(S) o (R)–N'–((2,3–diciclopropilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2,0*25 cm, 5 µm	40 % IPA en Hex (0,1 % FA)	479

832	**1004a**		(R) o (S)–1–(1,1–Difluoroetilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % IPA en Hex (0,1 % FA)	471
833	**1004b**		(S) o (R)–1–(1,1–Difluoroetilo)–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % IPA en Hex (0,1 % FA)	471
834	**1105a**		(R) o (S)–N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID 4,6*50 mm, 3 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	507
835	**1105b**		(S) o (R) –N'–((3–ciclopropilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID 4,6*50 mm, 3 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	507
836	**1113a**		(S) o (R)–N'–((3–(3,4–difluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–	CHIRALPAK IG, 2*25 cm,5 um	20 % IPA en Hex (0,1 % FA)	533

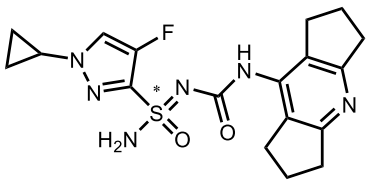
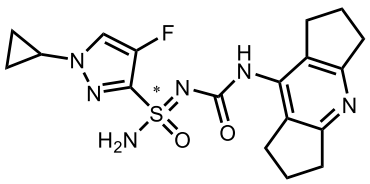
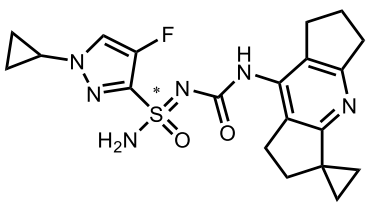
			fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida			
837	**1113b**		(R) o (S)–N'–((3–(3,4–difluorofenilo)–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG, 2*25 cm,5 um	20 % IPA en Hex (0,1 % FA)	533
838	**1107a**		(R) o (S)–3–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,3 % FA)	439
839	**1107b**		(S) o (R)–3–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,3 % FA)	439
840	**1108a**		(R) o (S)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	481
841	**1108b**		(S) o (R)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–	CHIRALPAK IG	15 % EtOH en	481

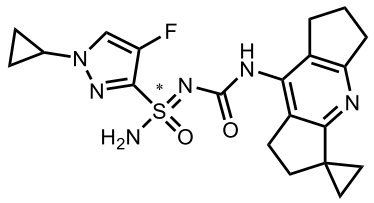
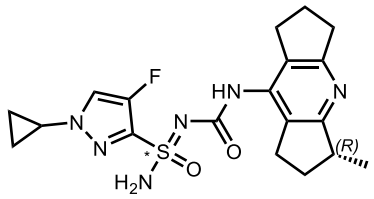
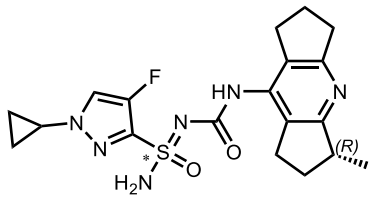
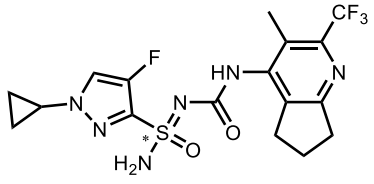
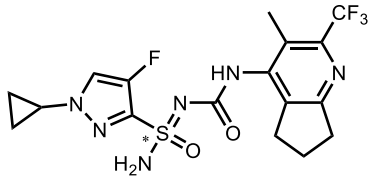
			dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	2*25 cm, 5 µm	Hex (0,1 % FA)	
842	**1109a**		(R) o (S)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,3 % FA)	453
843	**1109b**		(S) o (R)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,3 % FA)	453
844	**1110a**		(S) o (R)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,3 % FA)	489
845	**1110b**		(R) o (S)–3–fluoro–4–(2–hidroxipropan–2–ilo)–N'–((2–metilo–3–fenilo–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)tiofeno–2–sulfonimidamida	CHIRAL ART Cellulose–SB, 2*25 cm, 5 µm	15 % EtOH en Hex (0,3 % FA)	489
846	**1115a**		(R) o (S)–1–(1,1–difluoroetilo)–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridi	CHIRALPAK IG	40 % EtOH en	429

			n–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	2*25 cm, 5 µm	Hex (0,1 % FA)	
847	**1115b**		(S) o (R)–1–(1,1–difluoroetilo)–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 µm	40 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	429
848	**1116a**		(R) o (S) –1–etilo–4–fluoro–N'–((2–metilo–3–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex:DCM= 3:1 (10 mM NH_3·MeOH)	435
849	**1116b**		(S) o (R) –1–etilo–4–fluoro–N'–((2–metilo–3–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % EtOH en Hex:DCM= 3:1 (10 mM NH_3·MeOH)	435
850	**1117a**		(R) o (S) –1–(1,1–difluoroetilo)–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	443
851	**1117b**		(S) o (R) –1–(1,1–difluoroetilo)–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridi	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	50 % IPA en Hex (0,1 % FA)	443

			n–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida			

Tabla 73A. Los Ejemplos en la siguiente tabla se obtuvieron a partir de las resoluciones de HPLC quiral de ejemplos de mezclas racémicas y diastereoméricas que se describen anteriormente. La columna quiral y los eluyentes se citan en la tabla. Como convención, el enantiómero de elución más rápida se cita siempre primero en la tabla, seguido del enantiómero de elución más lenta del par. El símbolo * en un centro quiral denota que este centro quiral se ha resuelto, y la estereoquímica absoluta para ese centro no se ha determinado. La estereoquímica asignada en las denominaciones de compuesto es tentativa.

Ej. #	Estructura	Denominación IUPAC	Columna	Eluyentes	LC–MS $[M+H]^+$
863		(R) o (S)–1–ciclopropilo–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex:DCM= 3:1 (10 mM NH_3·MeOH)	405
864		(S) o (R)–1–ciclopropilo–4–fluoro–N'–((1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak IC, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex:DCM= 3:1 (10 mM NH_3·MeOH)	405
865		(R) o (S)–1–ciclopropilo–4–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex:DCM= 3:1 (10 mM NH_3·MeOH)	431

866		(S) o (R)–1–ciclopropilo–4–fluoro–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	Chiralpak ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex:DCM= 3:1 (10 mM NH_3·MeOH)	431
867		(R) o (S)–1–ciclopropilo–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex:DCM= 3:1 (10 mM NH_3·MeOH)	419
868		(S) o (R)–1–ciclopropilo–4–fluoro–N'–(((R)–3–metilo–1,2,3,5,6,7–hexahidrodiciclopenta[b,e]piridin–8–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm	20 % EtOH en Hex:DCM= 3:1 (10 mM NH_3·MeOH)	419
869		(R) o (S)–1–ciclopropilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	447
870		(S) o (R)–1–ciclopropilo–4–fluoro–N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	447

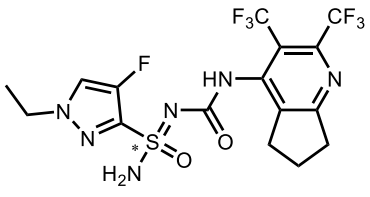
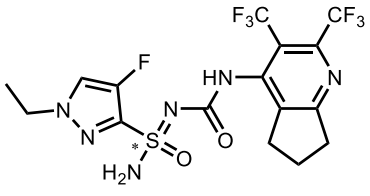
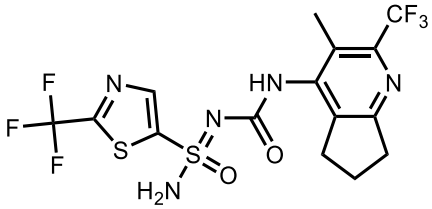
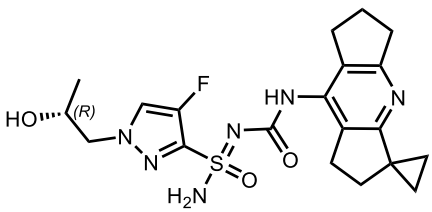
871		(R) o (S)–N'–((2,3–bis(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	489
872		(S) o (R)–N'–((2,3–bis(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–1–etilo–4–fluoro–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm	30 % EtOH en Hex (0,1 % FA)	489

Tabla 74. Los Ejemplos en la siguiente tabla se prepararon usando condiciones similares a las que se describen en el Ejemplo **252** y el **Esquema V** a partir de materiales de partida apropiados.

Ejemplo #	Compuesto #	Estructura	Denominación IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
852	**1118**		N'–((3–metilo–2–(trifluorometilo)–6,7–dihidro–5H–ciclopenta[b]piridin–4–ilo)carbamoílo)–2–(trifluorometilo)tiazol–5–sulfonimidamida	474
853	**1119**		4–Fluoro–1–((R)–2–hidroxipropilo)–N'–((1',5',6',7'–tetrahidro–2'H–spiro[ciclopropano–1,3'–diciclopenta[b,e]piridin]–8'–	449

			ilo)carbamoílo)–1H–pirazol–3–sulfonimidamida	

El siguiente protocolo es adecuado para evaluar la actividad de los compuestos que se divulgan en el presente documento.

Procedimiento 1: Producción de IL–1β en células THP–1 diferenciadas con PMA estimuladas con gramicidina.

Las células THP–1 se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Las células se cultivaron en RPMI 1640 completo (que contenía FBS inactivado por calor al 10 % , penicilina (100 unidades/mL) y estreptomicina (100 µg/mL)), y se mantuvieron en fase logarítmica antes de la configuración experimental. Antes del experimento, los compuestos se disolvieron en dimetil sulfóxido (DMSO) para generar una solución madre de 30 mM. La solución madre de compuesto se prediluyó primero en DMSO hasta concentraciones intermedias de 3, 0,34, 0,042 y 0,0083 mM y posteriormente se colocó usando el manipulador de líquido Echo550 en una placa de ensayo vacía de 384 pocillos para lograr la concentración final deseada (por ejemplo, 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,41, 0,14, 0,046, 0,015, 0,0051, 0,0017 µM). Se rellenó con DMSO la placa para lograr una concentración final de ensayo de DMSO de 0,37 % . Luego se selló la placa y se almacenó a temperatura ambiente hasta que se requirió.

Las células THP–1 se trataron con PMA (Phorbol 12–miristato 13–acetato) (20 ng/mL) durante 16–18 horas. El día del experimento se retiró el medio, y se desprendieron las células adherentes con tripsina durante 5 minutos. Las células se recolectaron luego, se lavaron con RPMI 1640 completo, se centrifugaron y se resuspendieron en RPMI 1640 (que contenía FBS inactivado por calor al 2 % , penicilina (100 unidades/mL) y estreptomicina (100 µg/mL). Las células se colocaron en la placa de ensayo de 384 pocillos que contenía los compuestos salpicados a una densidad de 50.000 células/pocillo (volumen de ensayo final 50 µL). Las células se incubaron con compuestos durante 1 hora y luego se estimularon con gramicidina (5 µM) estimulada (Enzo) durante 2 horas. Luego se centrifugaron las placas a 340 g durante 5 min. Se recogió el sobrenadante libre de células (40 µL) utilizando un instrumento PlateMaster de 96 canales (Gilson), y se evaluó la producción de IL–1β mediante HTRF (cisbio)

.Las placas se incubaron durante 18 h a 4ºC y se leyeron usando el programa HTRF preestablecido (emisión de donante a 620 nm, emisión de aceptor a 668 nm) del espectrofotómetro SpectraMax i3 x (Molecular Devices, soporte lógico SoftMax 6). Un vehículo solo de control y una valoración de dosis de CRID3 (100 – 0,0017 µM) se realizaron al mismo tiempo con cada experimento. Los datos se normalizaron a las muestras tratadas con vehículo (equivalente a 0 % de inhibición) y CRID3 a 100 µM (equivalente a 100 % de inhibición). Los compuestos exhibieron una inhibición dependiente de la concentración de la producción de IL–1β en células THP–1 diferenciadas con PMA.

Procedimiento 2: Producción de IL–1β en células THP–1 diferenciadas con PMA estimuladas con gramicidina.

Las células THP–1 se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo y se subcultivaron de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Antes de los experimentos, las células se cultivaron en RPMI 1640 completo (que contenía FBS inactivado por calor al 10 % , penicilina (100 unidades/mL) y estreptomicina (100 µg/mL)), y se mantuvieron en fase logarítmica antes de la configuración experimental. Antes del experimento, THP–1 se trató con PMA (Phorbol 12–miristato 13–acetato) (20 ng/mL) durante 16–18 horas. Los compuestos se disolvieron en dimetil sulfóxido (DMSO) para generar una solución madre de 30 mM. El día del experimento se retiró el medio, y se desprendieron las células adherentes con tripsina durante 5 minutos. Las células se recolectaron luego, se lavaron con RPMI 1640 completo, se centrifugaron, se resuspendieron en RPMI 1640 (que contenía FBS inactivado por calor al 2 % , penicilina (100 unidades/mL) y estreptomicina (100 µg/mL). Las células se colocaron en una placa de 384 pocillos a una densidad de 50.000 células/pocillo (volumen de ensayo final 50 de µL). Los compuestos se disolvieron primero en el medio de ensayo para obtener una concentración máxima 5x de 500 µM. Luego se realizaron diluciones de 10 etapas (1:3) en el medio de ensayo que contenía DMSO al 1,67 % . Se agregaron soluciones de compuesto 5x al medio de cultivo para lograr la concentración final deseada (por ejemplo, 100, 33, 11, 3,7, 1,2, 0,41, 0,14, 0,046, 0,015, 0,0051, 0,0017 µM). La concentración final de DMSO fue 0,37 % . Las células se incubaron con compuestos durante 1 hora y luego se estimularon con gramicidina (5 µM) (Enzo) durante 2 horas. Las placas se centrifugaron luego a 340 g durante 5 min. Se recogió el sobrenadante libre de células (40 µL) usando un instrumento PlateMaster de 96 canales (Gilson), y se evaluó la producción de IL–1β mediante HTRF (cisbio). Un control de solo vehículo y una valoración de dosis de CRID3 (100 – 0,0017 µM) se realizaron

simultáneamente con cada experimento. Los datos se normalizaron a muestras tratadas con vehículo (equivalente a 0 % de inhibición) y CRID3 a 100 µM (equivalente a 100 % de inhibición). Los compuestos exhibieron una inhibición dependiente de la concentración de la producción de IL–1β en células THP–1 diferenciadas con PMA.

Las **Tablas B1, B2, B3,** y **B4** muestran la actividad biológica de compuestos en el ensayo hTHP – 1 que contenía 2 % de suero fetal bovino. Las Tablas **B5** y **B6** muestran la actividad biológica de compuestos en el ensayo hTHP–1 que contenía suero bovino fetal al 10 % . Clave: <0,008 µM = "++++++"; ≥0,008 y <0,04 µM = "+++++"; ≥0,04 y <0,2 µM = "++++"; ≥0,2 y <1 µM = "+++"; ≥1 y <5 µM = "++"; ≥5 y <30 µM = "+". ND = no determinado.

Tabla B1. IC_{50} promedio de compuestos en el ensayo hTHP–1

Ejemplo #	Compuesto Número	hTHP–1 IC50
1	165	++
2	165a	+++
3	165b	+
4	163	+++
5	128	+++
6	110	+
7	164	++
8	167	++
9	159	++
10	135	++
11	119	++
12	122	+++
13	125	++
14	126	++++
15	101	++++
16	114	++++
17	117	+
18	116	+

19	130	+
20	170	++
21	171	++
22	172	+++
23	173	+++
24	174	+++
25	175	+++
26	176	+
27	177	+
28	118	++
29	150	++
30	121	+++
31	178	+
32	179	++
33		
34	107	+++
35	155	++++
36	166	+
37	149	+++
38	105	++++
39	141	++++
40	103	++++
41	127	++++
42	102	++++
43	131	+++
44	123	++
45	180	++
46	113	> 30
47	181	+++
48	182	> 14

49	183	+
50	154	+++
51	120	+++
52	162	++++
53	104	+++
54	168	+++
55	158	++
56	157	+
57	156	> 30
58	160	+
59	129	+++
60	161	++
61	153	++++
62	152	+++
63	151	+++
64	147	+
65	146	+
66	133	> 14
67	112	> 30
68	115	++
69	106	++++
70	148	++++
71	132	> 27
72	140	++++
73	139	+++
74	134	++
75	145	+
76	144	> 30
77	143	> 30
78	142	> 30

79	138	+
80	137	> 30
81	136	++++
82	124	+++
83	128a	+++
84	128b	+
85	150a	+
86	150b	+++
87	163a	++++
88	163b	+
91	167a	+
92	167b	+++
93	164b	+
94	164a	++
95	161a	+
96	161b	++
97	159a	++
98	159b	+
99	158a	++
100	158b	> 30
101	157a	> 30
102	157b	+
103	160a	++
104	160b	+
105	162ab	++
106	162aa	+
107	162bb	++++
108	162ba	+++
109	156a	> 30
110	156b	++

111	155a	++++
112	155b	++
113	149a	+++
114	149b	> 30
115	106a	++++
116	106b	++
117	148a	+++
118	148b	++
119	147a	> 30
120	147b	++
121	107a	+++
122	107b	+
123	145a	+++
124	145b	++
125	105a	++++
126	105b	++
127	153a	+
128	153b	++++
129	133a	> 30
130	133b	> 30
131	137a	> 10
132	137b	> 30
133	136a	++
134	136b	++++
135	140a	++++
136	140b	+
137	140aa	++++
138	140ab	++
139	140ba	+
140	140bb	> 30

141	129aa	++++
142	129ab	> 30
143	129ba	++
144	129bb	+
145	127a	++
146	127b	++++
147	130a	> 30
148	130b	++
149	126a	++++
150	126b	+
151	168a	+
152	168b	+++
153	141b	++++
154	141a	++
155	141aa	+++++
156	141ab	+++
157	141ba	++
158	141bb	+
159	104a	+++
160	104b	+
161	168aa	+
162	168ab	> 30
163	168ba	+++
164	168bb	++
165	122a	++++
166	122b	+
167	103aa	++
168	103ab	+
169	103ba	+++++
170	103bb	+++

171	102a	++
172	102b	+++++
173	101a	++
174	101b	+++++
175	125a	> 30
176	125b	++
177	132a	+
178	132b	> 30
179	131b	+
180	131a	+++
181	131aab	+++
182	131c	+
183	131d	+
184	131e	+
185	131f	++
186	131g	+++
187	121a	++++
188	121b	+
189	169a	+
190	169b	++++
191	119a	++
192	119b	> 30
193	118a	+++
194	118b	> 24
195	134aa	> 30
196	134ab	> 30
197	134ba	++
198	134bb	+
199	117a	> 30
200	117b	+

201	172a	+
202	172b	+++
203	173a	+++
204	173b	> 20
205	183a	++
206	183b	> 30
207	183c	+
208	183d	> 30
209	116a	> 30
210	116b	+
211	114a	++++
212	114b	++
213	124a	+
214	124b	+++
215	154a	++
216	154b	> 28
217	120a	> 30
218	120b	> 30
219	142a	> 30
220	142b	> 30
221	143a	> 30
222	143b	> 30
223	184a	++++
224	184b	+
225	184c	+
226	184d	++
227	174a	+
228	174b	++++
229	175a	+
230	175b	+++

231	180a	+++
232	180b	> 30
33	111	> 30
	185b	> 30
	185a	+
	185	> 30
	201a	++++

Tabla B2

Ejemplo #	**Compuesto #**	**hTHP–1 IC50 (uM)**
233	652	++
234	652b	> 30
235	652a	+++
236	695	+
237	643	+
238	201	+++
239	640	+++
240	605	+++
241	605f	+++
242	605a	+++
243	691	++
244	688	++
245	676	++
246	669	+
247	612	++
248	627	+++
249	607	++
250	665	> 30

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
251	693	++
252	645	++++
253	672	+
254	702	++
255	692	++
256	656	++
257	681	++++
258	668	+
259	658	+
260	667	+++
261	703	+
262	664	++
263	632	+++
264	624	++++
265	631	++++
266	630	+++
267	623	+++
268	621	++
269	629	++
270	610	+
271	611	+++
272	609	++
273	608	++
274	616	++++
275	604	+++
276	603	++++
277	304	++
278	306	+
279	677	++

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
280	661	++
281	647	++
282	619	+
283	618	++
284	626	++++
285	696	+
286	682	++
287	653	ND
288	641	+
289	694	++
290	687	+
291	660	+
292	140c	+++
293	635	+
294	689	++
295	642	++++
296	686	+++
297	680	++
298	674	++
299	684	+++
300	683	++
301	679	+
302	673	+
303	704	++
304	664	+
305	663	++
306	651	+
307	659	++
308	662	+

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
309	649	+
310	650	+++
311	648	++
312	615	++
313	620	+
314	185	> 30
315	690	++
316	675	++
317	678	++
318	671	++
319	657	+
320	670	+++
321	655	+
322	654	+++
323	634	++++
324	639	++
325	646a	++
326	638	+
327	637	+
328	633	> 30
329	625	+
330	622	+
331	628	+++
332	617	+
333	614	+++
334	613	+++
335	602	++
336	636c	+++
337	601	+

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
338	685	++
339	685b	++
340	685a	> 30
341	694b	++
342	694a	> 30
343	687b	+
344	687a	> 30
345	689b	+
346	689a	> 30
347	642b	++++
348	642a	+
349	686b	+
350	686a	+++
351	170b	+
352	170a	+++
353	680b	++
354	680a	+
355	682b	++
356	682a	> 30
357	653b	> 30
358	653a	+
359	674b	++
360	674a	> 30
361	684b	+
362	684a	++++
363	683b	+
364	683a	+++
365	673b	> 30
366	673a	++

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
367	705b	++
368	705a	+
369	664b	++
370	664a	> 30
371	663b	++
372	663a	> 30
373	651b	++
374	651a	+
375	659b	+++
376	659a	+
377	649b	> 30
378	649a	+
379	650b	+
380	650a	++++
381	648b	> 30
382	648a	+++
383	615b	++
384	615a	> 30
385	620b	++
386	620a	> 30
387	185a	+
388	185b	> 30
389	115b	++
390	115a	+
391	701b	> 30
392	701a	+
393	692b	++
394	692a	+
395	695b	+

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
396	695a	> 30
397	691b	++
398	691a	+
399	688b	+
400	688a	+++
401	690b	++
402	690a	> 30
403	661b	+
404	661a	+++
405	647b	> 30
406	647a	++
407	676b	++
408	676a	> 30
409	181b	++++
410	181a	++
411	675b	+
412	675a	++
413	681b	+++
414	681a	++
415	669b	+
416	669a	> 30
417	176b	++
418	176a	> 30
419	182b	+
420	182a	> 30
421	678b	> 30
422	678a	++
423	658b	++
424	658a	> 30

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
425	667b	+++
426	667a	+
427	657b	+
428	657a	> 30
429	670b	++++
430	670a	+
431	612b	++
432	612a	> 30
433	626b	++++
434	626a	+
435	665b	++
436	665a	> 30
437	654b	+++
438	654a	++
439	634b	++++
440	634a	+
441	639b	+++
442	639a	> 30
443	700b	+++
444	700a	> 30
445	638b	> 30
446	638a	++
447	637b	> 30
448	637b	++
449	645b	+
450	645a	++++
451	644b	++
452	644a	> 30
453	633b	+

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
454	633a	> 30
455	625b	++
456	625a	> 30
457	632b	+
458	632a	++++
459	624b	++++
460	624a	++
461	631b	++++
462	631a	+
463	630b	+++
464	630a	+
465	623b	+
466	623a	++++
467	622b	+
468	622a	+
469	621b	++
470	621a	+
471	618b	+++
472	618a	> 30
473	628b	+++
474	628a	> 30
475	617b	> 30
476	617a	+
477	610b	+
478	610a	++
479	611b	+++
480	611a	+
481	698b	+++
482	698a	++

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
483	616b	+
484	616a	++++
485	614b	++
486	614a	++++
487	613b	++
488	613a	++++
489	697b	++++
490	697a	+
491	607b	++
492	607a	> 30
493	636b	++++
494	636a	+
495	304b	++
496	304a	> 30
497	306b	+
498	306a	+
499	605e	+
500	605c	+++
501	605g	+
502	605h	+++
503	660d	+
504	660c	> 30
505	660b	> 30
506	660a	> 30
507	201f	+
508	201e	++++
509	201d	+
510	201c	+
511	201a	+++++

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
512	201b	++++
513	662c	ND
514	662e	++
515	662d	+
516	662b	> 30
517	662a	> 30
518	699c	+
519	699b	+++++
520	699a	> 30
521	640c	++
522	640b	++++
523	640a	+++++
524	656d	++
525	656b	+
526	656a	+++
527	656c	+
528	668c	+
529	668b	+
530	668a	> 30
531	668d	> 30
532	671d	+++
533	671c	++
534	671b	+
535	671a	> 30
536	605d	> 30
537	605b	+++
538	643a	+
539	643b	+
540	171c	++

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
541	171b	+
542	171a	> 30
543	171d	> 30
544	734	+++
545	736	++
546	735	++
547	721c	++++
548	720c	+++
549	723c	+++
550	729	+++
553	723b	++++
554	723a	+
555	721b	++++
556	721a	+
557	720b	+
558	720a	+++
559	729b	++++
560	729a	+
	601a	+++
	601b	+
	602a	> 30,0000
	602b	++
	604a	+
	604b	+++
	608a	+++
	608b	+
	608c	+++
	608d	++
	706	> 30,0000

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
	707	> 30,0000
	708	> 30,0000
	709	> 30,0000
	710	> 30,0000
	711	> 30,0000
	712	> 30,0000
	713	++
	716a	++++
	716b	+++
	717	+++
	718a	++++
	719	+++
	722	++
	724	+++
	725a	++
	726	++
	726a	> 30,0000
	726b	+++
	727	+++
	727a	++
	727b	++++
	728	++
	728a	+
	728b	+++
	730	+
	730a	+
	730b	++
	731	++
	731a	+

Ejemplo #	Compuesto #	hTHP–1 IC50 (uM)
	731b	+++
	733	++
	737	+++
	738	> 30,0000

Tabla B3

Ejemplo #	IC_{50} (μM)
561	+++
562	+++
563	+
564	++
565	+
566	+++
567	+
568	++++
569	+++
570	+++
571	++
572	++
573	++
574	++
575	++
576	+++
577	++
578	++
579	++
580	++
581	> 30
582	++++

583	++
584	> 30
585	++
586	+++
587	+
588	++
589	++
590	++
591	++
592	> 30
593	> 30
594	++
595	++
596	++
597	++++
598	+++
599	++
600	+++
601	+
602	+++++
603	++
604	++++
605	+++
606	> 30
607	+++
608	++++
609	+++
610	+++
611	++
612	++

613	> 30
614	> 30
615	+++
616	+++
617	+
618	++++
619	++
620	+++
621	++++
622	++
623	+++
624	+++
625	++
626	+++
627	+++
628	++++
629	+++
630	+
631	++
632	++
633	+
634	++
635	> 30
636	> 30
637	+++
638	+++++
639	+++
640	+
641	++
642	> 30

643	++
644	> 30
645	+
646	++++
647	+++
648	+
649	++++
650	++
651	++++
652	+
653	++++
654	+
655	> 30
656	++
657	++
658	> 30
659	+++
660	+
661	++
662	+
663	++++
664	++++
665	+++
666	+
667	++
668	> 30
669	+++++
670	++
671	+++++
672	++

673	+
674	+++
675	+
676	+++
677	+
678	+++++
679	++++
680	+
681	++++
682	++
683	++
684	> 30
685	+++
686	> 30
687	+++
688	+
689	++
690	> 30
691	+++
692	+
693	++
694	> 30
695	++
696	+
697	++++
698	++
699	+++
700	+
701	+
702	> 30

703	++
704	+++
705	+
706	+++
707	+++++
708	+
709	++
710	+
711	++++
712	+
713	++++
714	++
715	++++++
716	++
717	++
718	> 30
719	++
720	~30
721	++++
722	++
723	++
724	> 30
725	> 30
726	+++
727	++++
728	++
Compuesto 984a	+
Compuesto 984b	++++
Compuesto 983	++++
Compuesto 985a	++

Compuesto 985b	+++

Tabla B4

Ejemplo #	**hTHP–1 IC_{50}**
729	++
730	+++
731	++++
732	++
733	++++
734	+++
735	+++
736	+++
737	+++
738	++
739	+++++
740	++++
741	++++
742	+++++
743	++
744	++++
745	++
746	+++++
747	+++++
748	+++
749	++
750	+++
751	++
752	++
753	+++
754	++

755	+++
756	+
757	+++++
758	++
759	+++
760	>30
761	++++
762	+
763	+++
764	+
765	+++++
766	++
767	+++++
768	+++
769	+
770	++++
771	+++
772	+
773	++++
774	+
775	++++
776	+
777	+++
778	++
779	+++++
780	+++
781	+++++
782	+++
783	++
784	+

785	++++
786	+
787	+++++
788	++
789	++++
790	+
791	+++
792	>30
793	+++
794	+

Tabla B5.

Ejemplo #	**hTHP–1 IC_{50} en 2 % FBS**	**hTHP–1 IC_{50} en 10 % FBS**
795	++	++
796	+++++	+++
797	+++++	+++++
798	++++	++++
799	+++	ND
800	ND	+
801	ND	++++
802	ND	+++
803	ND	++++
804	ND	++++
805	ND	++++
806	ND	+++++
807	ND	++++
808	ND	+++++
809	ND	++++
810	ND	**ND**

811	ND	**++++**
812	ND	++++
813	+++++	+++++
814	++	++
815	++++	+++++
816	+	++
817	+	++
818	+++	++++
819	+	+
820	>30 μM	>30 μM
821	++++	ND
822	++	++
823	+	+
824	ND	+++
825	ND	+++++
826	ND	++++
827	ND	++
828	ND	+
829	ND	++
830	ND	++++
831	ND	++
832	ND	++++
833	ND	**++**
834	ND	++++
835	ND	+++
836	ND	+++
837	ND	+++++
838	ND	**++++**
839	ND	++
840	ND	++++

841	ND	++
842	ND	+++++
843	ND	+++
844	ND	+++
845	ND	++++++
846	ND	**+++**
847	ND	**+**
848	ND	**+++++**
849	ND	**++**
850	ND	**+++++**
851	ND	**+++**
852	ND	**+**
853	ND	**+++++**

Tabla B6.

Ejemplo #	**hTHP–1 IC_{50} en 10 % FBS**
854	++++
855	+++++
856	++++
857	++++
858	++++
861	++++
863	++++
864	+++
865	++++
866	++++
867	++++++
868	+++
869	+++++

870	++

Ejemplo de estudio 1.

El gen CARD8 está ubicado dentro de la región de unión de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) 6 en el cromosoma 19. CARD8 interactúa con NLRP3 y proteína de tipo Speck asociada a apoptosis, para formar un complejo activador de caspasa–1 denominado inflamasoma NLRP3. El inflamasoma NLRP3 media la producción y secreción de interleucina–1β, al procesar la pro–IL–1β a IL–1β secretada madura. Además de su rol en el inflamasoma, CARD8 es también un potente inhibidor del factor nuclear NF–κB. La activación de NF–κB es esencial para la producción de pro–IL–1β. Dado que la sobreproducción de IL–1β y la desregulación de NF–κB son características de la enfermedad de Crohn, CARD8 se considera aquí un gen de riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal. Se detectó una asociación significativa de CARD8 con la enfermedad de Crohn en dos estudios británicos, con un efecto de riesgo para el alelo menor del polimorfismo de nucleótido único (SNP) no sinónimo de un alelo C en rs2043211. Este SNP introduce un codón de detención prematuro, para producir la expresión de una proteína severamente truncada. Esta proteína CARD8 variante es incapaz de suprimir la actividad de NF–κB, lo que lleva a la producción constitutiva de pro–IL–1β, que es un sustrato para el inflamasoma NLRP3. Se cree que una mutación de ganancia de función en un gen NLRP3 (por ejemplo, cualquiera de las mutaciones de ganancia de función que se describen en este documento, por ejemplo, cualquiera de las mutaciones de ganancia de función en un NLRP3 gene que se describe en este documento) combinada con una mutación de pérdida de función en un gen CARD8 (por ejemplo, un alelo C en rs2043211) produce el desarrollo de enfermedades relacionadas con una mayor expresión y/o actividad del inflamasoma NLRP3. Se predice que los pacientes que tienen, por ejemplo, una mutación de ganancia de función en un gen NLRP3 y/o una mutación de pérdida de función en un gen CARD8 mostrarán una respuesta terapéutica mejorada al tratamiento con un antagonista de NLRP3.

Se diseñó un estudio para determinar: si los antagonistas de NLRP3 inhiben la función del inflamasoma y la actividad inflamatoria en las células y las muestras de biopsia de pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; y si las variantes genéticas específicas

identifican a los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa que tienen más probabilidades de responder al tratamiento con un antagonista de NLRP3.

Los objetivos secundarios de este estudio son: determinar si un antagonista de NLRP3 reduce la actividad del inflamasoma en la enfermedad de Crohn y las muestras de biopsia ulcerosa (comparando los resultados de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con los resultados de los pacientes de control); determinar si un antagonista de NLRP3 redujo la expresión de proteína y ARN de citoquinas inflamatorias en muestras de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; determinar si los niveles de ARN iniciales (sin tratamiento *ex vivo*) de NLRP3, ASC e IL–1β son mayores en muestras de biopsia de pacientes con estado de resistencia al agente anti–TNFα; y estratificar los resultados de acuerdo con la presencia de mutaciones genéticas específicas en genes que codifican ATG16L1, NLRP3, y CARD8 (por ejemplo, cualquiera de las mutaciones en el gen ATG16L1, gen NLRP3 y el gen CARD8 que se describen en este documento).

Métodos.

• Evaluación de la expresión inicial del ARN de NLRP3 y cuantificación de la inhibición de la actividad del inflamasoma por un antagonista de NLRP3 en biopsias de tejido patológico de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

• Determinar si el tratamiento con antagonistas de NLRP3 reduce la respuesta inflamatoria en biopsias de la enfermedad de pacientes con enfermedad de Crohn sobre la base de la disminución de la expresión del ARN del gen inflamatorio medida con Nanostring.

• Secuenciar el ADN del paciente para detectar mutaciones genéticas específicas en el gen ATG16L1, el gen NLRP3 y el gen CARD8 (por ejemplo, cualquiera de las mutaciones ejemplares en estos genes que se describen en este documento) y luego estratificar los resultados de los ensayos funcionales según la presencia de estas mutaciones genéticas.

Diseño experimental.

• Sujetos humanos y tejido:

Biopsias endoscópicas o quirúrgicas de áreas de enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que no han recibido tratamiento anti–TNFα o son resistentes al tratamiento anti–TNFα; además, se estudian biopsias de pacientes control (colonoscopia de vigilancia o áreas libres de inflamación de pacientes con cáncer colorrectal).

• Modelo de tratamiento *ex vivo*:

Cultivo de LPMC u órgano según se determine apropiado.

• Criterios de valoración por medir:

Antes del tratamiento ex vivo – Nivel de ARN de NLRP3

Después del tratamiento ex vivo – actividad del inflamasoma (o bien IL–1β procesada, caspasa–1 procesada o IL–1β secretada); ARN para citoquinas inflamatorias (Nanostring); número de células T viables y/o apoptosis de células T.

• Plan de análisis de datos:

• Determinar si el tratamiento con antagonistas de NLRP3 reduce los niveles de IL–1β procesada, caspasa–1 procesada o IL–1β secretada, y los niveles de ARN de citoquinas inflamatorias.

• Estratificar los datos de respuesta según el estado de tratamiento en la biopsia y la presencia de mutaciones genéticas en el gen NLRP3, el gen CARD8 y el gen ATG16L1 (por ejemplo, cualquiera de las mutaciones genéticas ejemplares de estos genes que se describen en este documento).

Ejemplo de estudio 2. Tratamiento de pacientes resistentes a anti–TNFβ con antagonistas de NLRP3.

PLoS One 2009 Nov 24; 4(11):e7984 describe que se obtuvieron biopsias de mucosa por endoscopia en mucosa activamente inflamada de pacientes con colitis ulcerosa, refractaria a corticoesteroides y/o inmunosupresión, antes y 4–6 semanas después de su primera infusión de infliximab (un agente anti–TNFα) y en mucosa normal de pacientes de control. Los pacientes de este estudio se clasificaron en función de la respuesta a infliximab sobre la base de los hallazgos endoscópicos e histológicos a las 4–6 semanas después del primer tratamiento con infliximab como respondedores o no respondedores. Los inventores de la invención descripta en el presente documento accedieron a los niveles de expresión de ARN transcriptómico, de GSE 16879, disponible públicamente, Gene Expression Omnibus (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/?acc=GSE16879). Los niveles de expresión del

ARN que codifica NLRP3 e IL–1β se determinaron utilizando GEO2R (una herramienta disponible en el mismo sitio web), sobre la base de los conjuntos de sondas 207075_at y 205067_at, respectivamente. De manera sorprendente, se encontró que los pacientes con enfermedad de Crohn que no responden al infliximab (un agente anti–TNFα) tienen una expresión más alta de ARN de NLRP3 e IL–1β que los pacientes que responden (Figuras 1 y 2). Se encontraron resultados sorprendentes similares de mayor expresión de ARN de NLRP3 e IL – 1β en pacientes con UC que no responden a infliximab (un agente anti–TNFα) en comparación con pacientes que responden a infliximab (un agente anti–TNFα) (Figuras 3 y 4).

Se tiene la hipótesis en esta solicitud de que dichos niveles más altos de expresión de ARN de NLRP3 e IL–1β en no respondedores a agentes anti–TNFα conducen a la activación de NLRP3, que a su vez, conduce a la liberación de IL–1β, que induce la producción de IL–23, lo que lleva a dicha resistencia a los agentes anti–TNFα. Por lo tanto, el tratamiento de los no respondedores a anti–TNFα de Crohn y de UC con un antagonista de NLRP3 evitaría esta cascada y, por lo tanto, evitaría el desarrollo de la falta de respuesta a los agentes anti–TNFα. De hecho, la resistencia a los agentes anti–TNFα es común en otras enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias. Por lo tanto, el uso de un antagonista de NLRP3 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias bloqueará el mecanismo que conduce a la falta de respuesta a los agentes anti–TNFα. En consecuencia, el uso de antagonistas de NLRP3 aumentará la sensibilidad de los pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias a los agentes anti–TNFα, para lograr una dosis reducida de agentes anti–TNFα para el tratamiento de estas enfermedades. Por lo tanto, se puede utilizar una combinación de un antagonista de NLRP3 y un agente anti–TNFα en el tratamiento de enfermedades en las que el TNFα está sobreexpresado, tales como enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, para evitar el desarrollo de la falta de respuesta de los pacientes a los agentes anti–TNFα. Preferentemente, este tratamiento de combinación se puede utilizar en el tratamiento de la IBD, por ejemplo, la enfermedad de Crohn y la UC. Además, el uso de antagonistas de NLRP3 ofrece una alternativa a los agentes anti–TNFα para el tratamiento de enfermedades en las que el TNFα está sobreexpresado. Por lo tanto, los antagonistas de NLRP3 ofrecen una alternativa a los agentes anti–TNFα en

enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, tales como la IBD (por ejemplo, enfermedad de Crohn y UC).

También se sabe que los agentes anti–TNFα sistémicos aumentan el riesgo de infección. Sin embargo, los antagonistas de NLRP3 restringidos al intestino ofrecen un tratamiento dirigido al intestino (es decir, un tratamiento no sistémico) que previene tales infecciones. Por lo tanto, el tratamiento de las enfermedades intestinales por TNFα, tales como IBD (es decir, enfermedad de Crohn y UC), con antagonistas de NLRP3 restringidos al intestino tiene la ventaja adicional de reducir el riesgo de infección en comparación con los agentes anti–TNFα.

Experimento propuesto:

Determinar la expresión de NLRP3 y caspasa – 1 en LPMC y células epiteliales en pacientes con enfermedad no activa, en pacientes con enfermedad activa, en pacientes con enfermedad activa resistente a corticosteroides, pacientes con enfermedad activa resistente a agentes bloqueadores del TNF. La expresión de NLRP3 y caspasa – 1 en LPMC y células epiteliales será analizada por tecnología RNAScope. La expresión de genes distintivos activos de NLRP3 se analizará mediante tecnología Nanostring. Se realizará un análisis piloto para determinar la viabilidad con 5 muestras de control, 5 muestras de lesiones activas de CD y 5 muestras de lesiones activas de UC.

Ejemplo de estudio 3.

Se presenta que los antagonistas de NLRP3 revierten la resistencia al agotamiento/apoptosis de células T inducida por anti–TNF en muestras de biopsia de pacientes con IBD cuya enfermedad se considera clínicamente resistente o no respondedora a la terapia anti–TNF. Se diseñó un estudio para determinar: si los antagonistas de NLRP3 inhiben la función del inflamasoma y la actividad inflamatoria en las células y las muestras de biopsia de pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; y si un antagonista de NLRP3 tendrá sinergia con la terapia anti–TNFα en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Los objetivos secundarios de este estudio son: determinar si un antagonista de NLRP3 reduce la actividad del inflamasoma en la enfermedad de Crohn y las muestras de biopsia ulcerosa (comparando los resultados de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con los resultados de los pacientes de control); determinar si un antagonista de NLRP3 redujo la expresión de proteína y ARN de citoquinas inflamatorias en muestras de enfermedad de

Crohn y colitis ulcerosa; determinar si un antagonista de NLRP3 en ausencia de un tratamiento conjunto con un anticuerpo anti–TNFα induce el agotamiento de células T en muestras de biopsia de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; y determinar si los niveles de ARN iniciales (sin tratamiento ex vivo) de NLRP3, ASC, e IL–1β son mayores en muestras de biopsia de pacientes con estado de resistencia al agente anti–TNFα.

Metodos.

• Evaluación de la expresión inicial del ARN de NLRP3 y cuantificación de la inhibición de la actividad del inflamasoma por un antagonista de NLRP3 en biopsias de tejido patológico de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

• Determinar si existe sinergia entre un antagonista de NLRP3 y un anticuerpo anti–TNF con respecto a los efectos sobre el agotamiento/apoptosis de células T en biopsias de enfermedad de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

• Determinar si el tratamiento con antagonistas de NLRP3 reduce la respuesta inflamatoria en biopsias de la enfermedad de pacientes con enfermedad de Crohn sobre la base de la disminución de la expresión del ARN del gen inflamatorio medido con Nanostring.

Diseño experimental.

• Sujetos humanos y tejido:

Biopsias endoscópicas o quirúrgicas de áreas de enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que no han recibido tratamiento anti–TNFα o son resistentes al tratamiento anti–TNFα; además, se estudian biopsias de pacientes control (colonoscopia de vigilancia o áreas libres de inflamación de pacientes con cáncer colorrectal).

• Modelo de tratamiento ex vivo:

Cultivo de órgano o LPMC según se determine apropiado.

• Tratamientos ex vivo:

Antagonista de NLRP3 (2 concentraciones), control negativo (vehículo), control positivo (inhibidor de caspasa–1) en presencia o ausencia de anticuerpo anti–TNF en una concentración apropiada para distinguir diferencias en la apoptótica de células T entre biopsias de pacientes de enfermedad de Crohn resistentes a anti–TNFy sensibles a anti–TNF. Cada condición de tratamiento se evalúa como mínimo en muestras duplicadas.

• Criterios de valoración por medir:

Antes del tratamiento ex vivo – Nivel de ARN de NLRP3.

Después del tratamiento ex vivo – actividad del inflamasoma (ya sea IL–1β procesada, caspasa–1 procesada o IL–1β secretada); ARN para citoquinas inflamatorias (Nanostring); número de células T viables y/o apoptosis de células T.

• Plan de análisis de datos:

• Determinar si el tratamiento conjunto con antagonistas de NLRP3 aumenta la apoptosis/agotamiento de células T en respuesta a anti–TNF.

•Determinar si el nivel de expresión de ARN de NLRP3 es mayor en las muestras de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa resistentes al TNF en comparación con las muestras sin tratamiento previo con anti–TNF.

• Determinar si el tratamiento con antagonistas de NLRP3 reduce la IL–1β procesada, la caspasa–1 procesada o la IL–1β secretada, y los niveles de ARN de citoquinas inflamatorias.

Ensayo biológico– Ensayo de secreción de IL–1β estimulada por nigericina en células THP–1.

Las células THP–1 monocíticas (ATCC: TIB–202) se mantuvieron de acuerdo con las instrucciones de los proveedores en medio RPMI (RPMI/Hepes + suero bovino fetal al 10 % + Piruvato de sodio + Beta–mercaptoetanol 0,05 mM (solución madre 1000x) + Pen– Estrep). Las células se diferenciaron a granel con 0,5 µM de forbol 12–miristato 13–acetato (PMA; Sigma # P8139) durante 3 horas, se intercambió el medio, y se sembraron 50.000 células por pocillo en placas de cultivo de células de fondo plano de 384 pocillos (Greiner, # 781986), y se les permitió diferenciarse durante la noche. Compuesto en una serie de diluciones seriadas 1:3,16 en DMSO se agregó 1:100 a las células, que se incubaron durante 1 hora. El inflamasoma NLRP3 se activó con la adición de 15 µM (concentración final) de nigericina (Enzo Life Sciences, # BML – CA421–0005), y las células se incubaron durante 3 horas. Se eliminaron 10 µl de sobrenadante, y se controlaron los niveles de IL–1β mediante un ensayo de HTRF (CisBio, # 62IL1PEC) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La viabilidad y piroptosis se monitorearon con la adición de reactivo de viabilidad celular PrestoBlue (Life Technologies, # A13261) directamente a la placa de cultivo celular.

Se han descripto un número de formas de realización de la invención. No obstante, se entenderá que se pueden realizar diversas modificaciones sin apartarse del alcance y espíritu de la invención. Por consiguiente, otras formas de realización están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.