COMPUESTOS ACTIVOS FRENTE A RECEPTORES NUCLEARES

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad según 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud de patente provisional de EE. UU. N.º 62/951 221, presentada el 20 de diciembre de 2019, y la solicitud de patente provisional de EE. UU. N.º 62/064 502, presentada el 12 de agosto de 2020, cuyas divulgaciones se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

Campo

Los aspectos y las realizaciones que se describen en la presente se refieren a compuestos activos frente a receptores nucleares, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para tratar enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos, oncológicos y autoinmunitarios utilizando los compuestos.

Antecedentes

Los receptores nucleares son una familia de factores de transcripción que participan en la regulación de funciones fisiológicas tales como la diferenciación celular, el desarrollo embrionario y la fisiología de los órganos. Los receptores nucleares también han sido identificados como reguladores patológicos importantes en enfermedades tales como el cáncer, la diabetes y trastornos autoinmunitarios.

Algunos ejemplos de receptores nucleares incluyen los receptores nucleares huérfanos relacionados con receptores del ácido retinoico (ROR, por sus siglas en inglés). Los ROR contienen cuatro dominios principales: un dominio A/B N-terminal, un dominio de unión al ADN, un dominio bisagra y un dominio de unión al ligando. Se cree que la unión de los ligandos al dominio de unión al ligando provoca cambios conformacionales en el dominio que generan como resultado acciones en puntos posteriores. Existen diferentes isoformas y estas isoformas difieren únicamente en su dominio A/B N-terminal (Jetten, 2009, *Nuclear Receptor Signaling*).

Los ROR constan de tres miembros, a saber ROR alfa (RORα o RORa), ROR beta (RORβ o RORb) y ROR gamma (RORγ o RORc).

RORα se expresa en muchos tejidos tales como las células Purkinje del cerebelo, el hígado, timo, músculo esquelético, piel, pulmón, tejido adiposo y riñón. RORα regula el desarrollo de las células neuronales, el metabolismo óseo y la arteriosclerosis (Jetten, 2009, *Nuclear Receptor Signaling*). Además, RORα desempeña una función en las respuestas inmunitarias tales como la expresión de interleucina (IL) 17A de regulación en linfocitos T cooperadores (Th) 17 y la función de linfocitos T reguladores (Treg) (Castro *PLOS* 2017; Malhotra 2018).

RORβ exhibe un patrón de restricción de la expresión que se limita a ciertas regiones del cerebro (corteza cerebral, tálamo, hipotálamo y glándula pineal) así como también de la

retina (Jetten, 2009, *Nuclear Receptor Signaling)*. RORβ se ha relacionado con la epilepsia y, junto con RORa, también con la enfermedad bipolar (Rudolf 2016; Lai 2015).

RORγ presenta un patrón de expresión amplio y ha sido el que se ha descubierto más recientemente de los tres miembros. Hasta la fecha, se han registrado dos isoformas proteicas diferentes: RORγ1 y RORγ2 (RORγ2 también se conoce como RORγt). Por lo general, RORγ se utiliza para describir RORγ1 y/o RORγt. RORγ1 se expresa en muchos tejidos y se expresa principalmente en los riñones, hígado y músculo esquelético. Por el contrario, la expresión de RORγt se ve restringida a algunos tipos de células del sistema inmunitario y a órganos linfoides tales como el timo y tejidos linfoides secundarios (Hirose 1994; Jetten, 2009, *Nuclear Receptor Signaling*).

RORγt ha sido identificado como un regulador clave de la diferenciación de linfocitos Th17 y la producción de IL-17 por parte de linfocitos T γδ, linfocitos Th17, linfocitos T citotóxicos (Tc) 17 y células linfoides innatas de tipo 3 (ILC3) (Gaffen 2014). Los linfocitos Th17 son un subconjunto de linfocitos T cooperadores que producen preferentemente las citocinas IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22 (Castro *PLOS* 2017). Los linfocitos T que carecen de RORγt no se pudieron diferenciar en linfocitos Th17 incluso en condiciones de cultivo polarizante para Th17, mientras que la sobreexpresión de RORγt en linfocitos T CD4+ sin tratamiento fue suficiente para acelerar la expresión de quimiocinas y citocinas relacionadas con Th17 (Gaffen 2014, *Nat Rev Immunol*; Yang 2014, *Trend Pharmacol Sci*). IL-23 es un punto de control vital en la generación, mantenimiento y activación de linfocitos Th17 patógenos. Como respuesta a las señales de IL-23, RORγt coopera con una red de factores de transcripción (STAT3, IRF4 y BATF) para iniciar el programa de diferenciación completa de los linfocitos Th17 (Gaffen 2014, *Nat Rev Immunol*).

Se ha demostrado que los linfocitos Th17 y la respuesta inmunitaria de IL-17 están asociados con la patología de muchos trastornos autoinmunitarios e inflamatorios humanos. Se están desarrollando estrategias terapéuticas que tienen como diana el eje de IL-23–IL-17 en muchas enfermedades autoinmunitarias y ya se ha demostrado que algunas de ellas proporcionan eficacia clínica en ciertas enfermedades (Patel 2015; Krueger 2018 *Exp Dermatol*).

Por lo tanto, existen evidencias de que RORα, RORβ y RORγ desempeñan una función en la patogénesis de muchas enfermedades.

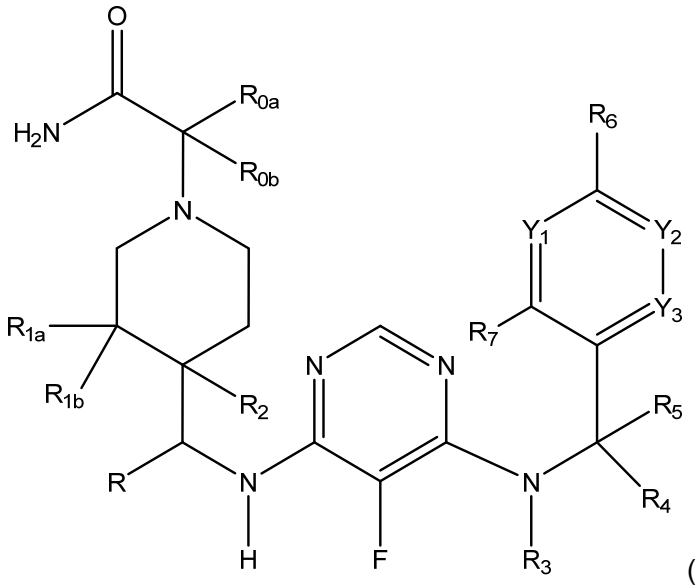
Resultaría deseable proporcionar compuestos que modularan la actividad de RORα y/o RORγ para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, metabólicas y autoinmunitarias.

Los documentos WO2016020288 y WO2016020295 describen compuestos que modulan la actividad de receptores RORgamma. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de

disponer de moduladores de RORgamma potentes que posean unas propiedades fisicoquímicas mejoradas.

Compendio

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



(I),

un estereoisómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, donde:

Y_1, Y_2 e Y_3 son independientemente N o CR_8;

R se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-4};

R_{0a} y R_{0b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, CN, heteroaliciclilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4};

R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, C(=O)OH, $C(=O)NH_2$, C(=O)O-(alquilo C_{1-4}) y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, (alquilen C_{1-4})-(alcoxi C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-7} sustituido o no sustituido y cicloalquenilo C_{3-7} sustituido o no sustituido;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}, o R_4 y R_5 se consideran conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-4};

R_6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R_8 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

siempre que R_7 sea hidrógeno y cada R_8 presente sea hidrógeno, entonces R_6 se seleccionará del grupo constituido por CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

cuando esté sustituido, un heteroaliciclilo estará sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y halógeno; y

cuando esté sustituido, un heteroarilo estará sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, ciano, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4} e hidroxihaloalquilo C_{1-6}; y

cuando esté sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo estará sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y halógeno.

En un aspecto, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero de Fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de Fórmula (I) o un estereoisómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero de Fórmula (I), o composiciones farmacéuticas de estos para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno o un síntoma de este que se selecciona del grupo constituido por asma, acné, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, aterosclerosis, infección por *helicobacter pylori*, enfermedades alérgicas que incluyen rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y uveítis, celiaquía y alergia alimentaria, dermatitis atópica, liquen plano, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto pulmonar, esclerosis

múltiple, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, osteoartritis, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriásica, ictiosis, enfermedades ampollosas, hidradenitis supurativa, esteatosis, esteatohepatitis, enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lupus eritematoso, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmunitaria, enfermedad ocular autoinmunitaria, colitis ulcerosa, colitis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), síndrome del intestino irritable (SII), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, diabetes de tipo I, neuromielitis óptica, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Graves, escleritis, obesidad, resistencia a la insulina inducida por la obesidad, diabetes de tipo II y cáncer.

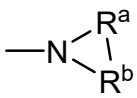
Además, se definen características favorables de varias realizaciones en las reivindicaciones dependientes y dentro de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Definiciones

Salvo que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que interpreta habitualmente un experto en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones a las que se hace referencia en la presente se incorporan por referencia en su totalidad. En el evento de que existan una pluralidad de definiciones para un término de la presente, prevalecerán las que se encuentren en esta sección a menos que se indique de otro modo.

Tal como se utiliza(n) en la presente, cual(es)quiera grupo(s) “R” tal(es) como, sin carácter limitante, R, R_{0a}, R_{0b}, R_{1a}, R_{1b}, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10}, representan sustituyentes que se pueden unir al átomo indicado. Los ejemplos de grupos R incluyen, sin carácter limitante, hidrógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heteroaliciclilo. Si dos grupos “R” están unidos covalentemente al mismo átomo o a átomos adyacentes, entonces se pueden “considerar conjuntamente” o “combinar” tal como se define en la presente para formar un grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heteroaliciclilo. Por ejemplo, sin carácter limitante, si se indica que R_a y R_b de un grupo NR_aR_b se “consideran conjuntamente” o “combinan”, esto significa que están unidos covalentemente entre sí en sus átomos terminales para formar un anillo que incluye el nitrógeno:



Tal como reconocerá fácilmente el experto, cualquier grupo dado y divulgado en la presente puede comprender uno o más hidrógenos adicionales además del que proporciona o de los que proporciona un grupo R, que sea hidrógeno, unido al grupo.

Siempre que se describa que un grupo está “sustituido o no sustituido”, si está sustituido, el o los sustituyentes (que pueden estar presentes una o más veces tal como 1, 2, 3 o 4 veces) se seleccionan independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclil)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluidos los grupos amino mono- y di sustituidos y derivados protegidos de estos. Cuando se considera que un sustituyente en un grupo está “sustituido”, el sustituyente en sí está sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Cuando el sustituyente al que se hace referencia está sustituido, esto significa que uno o más átomos de hidrógeno en el sustituyente al que se hace referencia pueden estar reemplazados por uno o más grupos seleccionados individual e independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclil)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluidos los grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de estos. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protegidos de los sustituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden consultar en las referencias de Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

Tal como se utiliza en la presente, “C_m a C_n”, “C_m-C_n” o “C_{m-n}”, donde “m” y “n” son números enteros, se refiere al número de átomos de carbono en el grupo relevante. Es decir, el grupo puede contener de “m” a “n”, inclusive, átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo “alquilo C_1 a C_6” se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos, es decir, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$-, $CH_3CH(CH)_3CH_2$- , $CH_3CH(CH)_3CH_2$- y $(CH_3)_3C$-. Si no se designa “m” ni “n” respecto a un grupo, se debe asumir el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

Tal como se utiliza en la presente, “alquilo” se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que está totalmente saturado (sin dobles ni triples enlaces). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como “de 1 a 20” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p. ej., “de 1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede estar constituido por

1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono, inclusive, aunque la presente definición también cubre el caso del término “alquilo” en el que no se designe ningún intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tenga de 1 a 10 átomos de carbono tal como “C_{1-6}”. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tuviera de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos se puede designar como “alquilo C_1-C_4”, “alquilo C_{1-4}” o designaciones similares. Únicamente a modo de ejemplo, “alquilo C_1-C_4” o “alquilo C_{1-4}” indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo y *t*-butilo. Los grupos alquilo habituales incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo y similares. Cuando está sustituido, el o los grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados individual e independientemente entre alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, que incluye, sin carácter limitante, ciclopropilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclil)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, que incluye, sin carácter limitante, metoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, que incluye, sin carácter limitante, fluoro, carbonilo, tiocarbonilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluidos los grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de estos.

Tal como se utiliza en la presente, “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más dobles enlaces. Si hay más de un doble enlace presente, los dobles enlaces pueden estar conjugados o no conjugados. El grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como “de 2 a 20” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p. ej., “de 2 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquenilo puede estar constituido por 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono, inclusive, aunque la presente definición también cubre el caso del término “alquenilo” en el que no se designe ningún intervalo numérico). Cuando está sustituido, el o los grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados individual e independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclil)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, mercapto, alquiltio, ciano, halógeno, nitro, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxi y amino, incluidos los grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de estos.

Tal como se utiliza en la presente, “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más triples enlaces. El grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como “de 2 a 20” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p. ej., “de 2 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquinilo puede estar constituido por 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono, inclusive, aunque la presente definición también cubre el caso del término “alquinilo” en el que no se designe ningún intervalo numérico). Un grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el o los sustituyentes se pueden seleccionar a partir de los mismos grupos descritos anteriormente respecto a la sustitución del grupo alquenilo.

Tal como se utiliza en la presente, “hetero” puede estar unido a un grupo y se refiere a que uno o más átomos de carbono y el o los átomos de hidrógeno asociados en el grupo unido han sido reemplazados independientemente por heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

Tal como se utiliza en la presente, “heteroalquilo”, por sí solo o combinado con otro término, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado constituido por el número mencionado de átomos de carbono, donde uno o más átomos de carbono, tal como 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, y el o los átomos de hidrógeno asociados han sido reemplazados independientemente por heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El o los átomos de carbono que se reemplazan se pueden encontrar en el medio o al final del grupo alquilo. Algunos ejemplos de heteroalquilo incluyen heteroalquilo $C_{1\text{-}6}$ donde uno o más de los átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre; son ejemplos -S-alquilo, -O-alquilo, -NH-alquilo, -alquilen-O-alquilo, etc. Un heteroalquilo puede estar sustituido.

Tal como se utiliza en la presente, “arilo” se refiere a un anillo carbocíclico (todo carbono) o a dos o más anillos fusionados (anillos que comparten dos átomos de carbono adyacentes) que tienen un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado. En algunas realizaciones descritas en la presente, el grupo arilo es un arilo $C_{1\text{-}10}$, el cual puede estar sustituido o no sustituido. Algunos ejemplos de grupos arilo incluyen, sin carácter limitante, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido. Cuando está sustituido, los átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más grupos sustituyentes que son uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclil)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, sililo, sulfenilo,

sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluidos los grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de estos. Cuando está sustituido, los sustituyentes en un grupo arilo pueden formar un anillo no aromático fusionado con el grupo arilo, que incluye un cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y heterociclilo.

Tal como se utiliza en la presente, “heteroarilo” se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico (un sistema anular con un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado), en el cual al menos uno de los átomos en el sistema anular es un heteroátomo, es decir, un elemento que no sea carbono, que incluye, sin carácter limitante, nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones descritas en la presente, el heteroarilo incluye, sin carácter limitante, heteroarilo C_{6-10}, donde de uno a cuatro átomos de carbono se reemplazan por de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos de “heteroarilo” monocíclico incluyen, sin carácter limitante, furano, tiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, oxadiazol, que incluye, sin carácter limitante, 1,2,4-oxadiazol y 1,3,4-oxadiazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, triazol, que incluye, sin carácter limitante, 1,2,4-triazol y 1,2,3-triazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrazol y triazina. Algunos ejemplos de “heteroarilo” multicíclico incluyen, sin carácter limitante, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, indol, purinas, benzofurano, benzotiofeno, benzopiranonas (p. ej., cumarina, cromona y isocumarina). Un heteroarilo puede estar sustituido. Cuando está sustituido, los átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más grupos sustituyentes que son uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, que incluye, sin carácter limitante, metilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclil)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, hidroxialquilo, que incluye, sin carácter limitante, 2-hidroxietilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluidos los grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de estos. Cuando está sustituido, los sustituyentes en un grupo heteroarilo pueden formar un anillo no aromático fusionado con el grupo arilo, que incluye un cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y heterociclilo.

Un “aralquilo” o “arilalquilo” es un grupo arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno. El grupo alquileno y el arilo de un aralquilo pueden estar sustituidos. Algunos ejemplos incluyen, sin carácter limitante, bencilo, bencilo sustituido, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y naftilalquilo. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior.

Un “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” es un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno. El grupo alquileno y el heteroarilo de un heteroaralquilo pueden estar sustituidos. Algunos ejemplos incluyen, sin carácter limitante, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, furilmetilo, tieniletilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, pirazolilalquilo e imidazolilalquilo, y sus análogos sustituidos así como también benzofusionados. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior.

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

Tal como se utiliza en la presente, “heteroalquileno”, por sí solo o combinado con otro término, se refiere a un grupo alquileno constituido por el número mencionado de átomos de carbono, en el cual uno o más de los átomos de carbono, tal como 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, se reemplazan independientemente por heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Algunos ejemplos de heteroalquileno incluyen, sin carácter limitante, -CH_2-O-, -CH_2-CH_2-O-, -CH_2-CH_2-CH_2-O-, -CH_2-NH-, -CH_2-CH_2-NH-, -CH_2-CH_2-CH_2-NH-, -CH_2-CH_2- NH-CH_2-, -O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2- y similares.

Tal como se utiliza en la presente, “alquilideno” se refiere a un grupo divalente, tal como =CR'R'', que está unido a un carbono de otro grupo, formando un doble enlace. Los grupos alquilideno incluyen, sin carácter limitante, metilideno (=CH_2) y etilideno (=$CHCH_3$). Tal como se utiliza en la presente, “arilalquilideno” se refiere a un grupo alquilideno en el que R' o R'' es un grupo arilo. Un grupo alquilideno puede estar sustituido.

Tal como se utiliza en la presente, “alcoxi” se refiere al grupo –OR donde R es un alquilo, p. ej., metoxi, etoxi, *n*-propoxi, ciclopropoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, amoxi, *tert*-amoxi y similares. Un alcoxi puede estar sustituido.

Tal como se utiliza en la presente, “alquiltio” se refiere a la fórmula –SR donde R es un alquilo que se define como se ha indicado anteriormente, p. ej., metilmercapto, etilmercapto, *n*-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), *n*-butilmercapto, isobutilmercapto, *sec*-butilmercapto, *tert*-butilmercapto y similares. Un alquiltio puede estar sustituido.

Tal como se utiliza en la presente, “ariloxi” y “ariltio” se refieren a RO- y RS-, donde R es un arilo tal como se ha definido anteriormente, p. ej., fenoxi, naftaleniloxi, azuleniloxi, antraceniloxi, naftaleniltio, feniltio y similares. Un ariloxi y un ariltio pueden estar ambos sustituidos.

Tal como se utiliza en la presente, “alqueniloxi” se refiere a la fórmula –OR donde R es un alquenilo tal como se ha definido anteriormente, p. ej., viniloxi, propeniloxi, *n*-buteniloxi, isobuteniloxi, *sec*-penteniloxi, *tert*-penteniloxi y similares. El alqueniloxi puede estar sustituido.

Tal como se utiliza en la presente, “acilo” se refiere a un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo carbonilo. Algunos ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoílo, benzoílo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido.

Tal como se utiliza en la presente, “cicloalquilo” se refiere a un sistema anular hidrocarbonado mono- o multicíclico completamente saturado (sin dobles enlaces). Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos entre sí de manera fusionada, con puentes o conectados espiránicamente. Los grupos cicloalquilo pueden variar de C_3 a C_{10}, tal como de C_3 a C_6. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos cicloalquilo habituales incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Si están sustituidos, el o los sustituyentes se pueden seleccionar independientemente entre un alquilo, que incluye, sin carácter limitante, metilo, o un halógeno, que incluye, sin carácter limitante, fluoro, o se pueden seleccionar entre los indicados anteriormente respecto a la sustitución de un grupo alquilo a menos que se indique de otro modo. Cuando están sustituidos, los sustituyentes en un grupo cicloalquilo pueden formar un anillo aromático fusionado con el grupo cicloalquilo, que incluye un arilo y un heteroarilo.

Tal como se utiliza en la presente, “cicloalquenilo” se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene uno o más dobles enlaces en el anillo aunque, si hay más de uno, estos no pueden formar un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado en el anillo (si no, el grupo sería un “arilo”, tal como se define en la presente). Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí de manera fusionada, con puentes o conectados espiránicamente. Los grupos cicloalquenilo pueden variar de C_3 a C_{10}, tal como de C_3 a C_8 o de C_5 a C_{10}. Por ejemplo, cicloalquenilo C_{3-8} incluye cicloalquenilo C_{4-8}, cicloalquenilo C_{5-8} o cicloalquenilo C_{6-8}. Un grupo cicloalquenilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el o los sustituyentes pueden ser un alquilo o se pueden seleccionar a partir de los grupos descritos anteriormente respecto a la sustitución del grupo alquilo a menos que se indique de otro modo. Cuando está sustituido, los sustituyentes en un grupo cicloalquenilo pueden formar un anillo aromático fusionado con el grupo cicloalquenilo, que incluye un arilo y un heteroarilo.

Tal como se utiliza en la presente, “cicloalquinilo” se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene uno o más triples enlaces en el anillo. Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos entre sí de manera fusionada, con puentes o conectados espiránicamente. Los grupos cicloalquinilo pueden variar de C_8 a C_{12}. Un grupo cicloalquinilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el o los sustituyentes pueden ser un alquilo o se pueden seleccionar a partir de los grupos descritos anteriormente respecto a la sustitución del grupo alquilo a menos que se indique de otro modo. Cuando está sustituido, los sustituyentes en un grupo cicloalquinilo pueden formar un anillo aromático fusionado con el grupo cicloalquinilo, que incluye un arilo y un heteroarilo.

Tal como se utiliza en la presente, “heteroalicíclico” o “heteroaliciclilo” se refiere a un anillo de 3 a 18 miembros que está constituido por átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroalicíclicos o heteroaliciclilo pueden variar de C_2 a C_{10}, en algunas realizaciones pueden variar de C_2 a C_9 y en otras realizaciones pueden variar de C_2 a C_8. En algunas realizaciones, el grupo “heteroalicíclico” o “heteroaliciclilo” puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que se puede unir entre sí de manera fusionada, con puentes o conectarse espiránicamente; y los átomos de nitrógeno, carbono y azufre en el grupo “heteroalicíclico” o “heteroaliciclilo” pueden estar oxidados; el nitrógeno puede estar cuaternizado; y los anillos también pueden contener uno o más dobles enlaces, siempre que no formen un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado a lo largo de todos los anillos, son ejemplos 2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina, 2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazol, 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol, indolina y 1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona y benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona. Los grupos heteroaliciclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando están sustituidos, el o los sustituyentes pueden ser uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclil)alquilo, hidroxi, oxo, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, O-carboxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluidos los grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de estos. Algunos ejemplos de tales grupos “heteroalicíclicos” o “heteroaliciclilo” incluyen, sin carácter limitante, azepinilo, dioxolanilo, imidazolinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperidinilo *N*-óxido, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piranilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, tetrahidrofuranilo,

tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo y tiamorfolinilsulfona. Cuando están sustituidos, los sustituyentes en un grupo heteroaliciclilo pueden formar un anillo aromático fusionado con el grupo heteroaliciclilo, que incluye un arilo y un heteroarilo.

Un “(cicloalquil)alquilo” es un grupo cicloalquilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno. El alquileno y el cicloalquilo de un (cicloalquil)alquilo pueden estar sustituidos. Algunos ejemplos incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutiletilo, ciclopropilisopropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilmetilo y similares. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior.

Un “(cicloalquenil)alquilo” es un grupo cicloalquenilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno. El alquileno y el cicloalquenilo de un (cicloalquenil)alquilo pueden estar sustituidos. En algunos casos, el grupo alquileno es un grupo alquileno inferior.

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

Tal como se utiliza en la presente, “halo” o “halógeno” se refiere a F (fluoro), Cl (cloro), Br (bromo) o I (yodo).

Tal como se utiliza en la presente, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. Tales grupos incluyen, sin carácter limitante, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido y algunas realizaciones se refieren a un haloalquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como un haloalquilo C_{1-6}.

Tal como se utiliza en la presente, “haloalcoxi” se refiere a un grupo RO- en el que R es un grupo haloalquilo. Tales grupos incluyen, sin carácter limitante, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 1-cloro-2-fluorometoxi, 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido.

Tal como se utiliza en la presente, el término “hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo hidroxilo. Tales grupos incluyen, sin carácter limitante, hidroximetilo, hidroxietilo, que incluye, sin carácter limitante, 2-hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo e hidroxihexilo. Un grupo hidroxialquilo puede estar sustituido o no sustituido y algunas realizaciones se refieren a un hidroxialquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como un hidroxialquilo C_{1-6}; cuando está sustituido, los sustituyentes pueden ser uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, que incluye, sin carácter limitante,

fluoro, y haloalquilo, que incluye, sin carácter limitante, trifluorometilo; tales grupos "hidroxialquilo" sustituidos incluyen, sin carácter limitante, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-ilo y 1,1-difluoro-2-hidroxietilo.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo, tal como se definen en la presente. Un O-carboxi puede estar sustituido.

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

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

Un enlace de líneas discontinuas, , representa una insaturación opcional entre los átomos que forman el enlace. Este enlace puede ser insaturado (p. ej., C=C, C=N, C=O) o saturado (p. ej., C-C, C-N, C-O). Cuando hay un enlace de líneas discontinuas presente en un sistema anular, este puede formar parte de un sistema anular aromático.

Tal como se utiliza en la presente, un enlace en negrita o discontinuo (sin cuña) lineal, o , se refiere a la estereoquímica relativa que incluye todos los estereoisómeros posibles en esa posición.

Tal como se utiliza en la presente, y a menos que se indique de otro modo, un enlace con cuña (en negrita, discontinuo o de otro tipo), , o , se refiere a la estereoquímica absoluta referente al estereoisómero particular tal como se representa en esa posición.

Un grupo "nitro" se refiere a un grupo "-NO_2".

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un grupo “S-sulfonamido” se refiere a un grupo “-$SO_2NR_AR_B$” en el que R_A y R_B pueden ser, independientemente el uno del otro, los mismos que se han definido respecto al grupo R que se ha definido para O-carboxi, o pueden combinarse para formar un sistema anular seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Un S-sulfonamido puede estar sustituido.

Un grupo “N-sulfonamido” se refiere a un grupo “$RSO_2N(R_A)$-” en el que R y R_A pueden ser, independientemente el uno del otro, los mismos que se han definido respecto al grupo R que se ha definido para O-carboxi. Un N-sulfonamido puede estar sustituido.

Un grupo “trihalometanosulfonamido” se refiere a un grupo “$X_3CSO_2N(R)$-” con X como halógeno y R puede ser el mismo que se ha definido respecto a O-carboxi. Un trihalometanosulfonamido puede estar sustituido.

Un grupo “C-amido” se refiere a un grupo “-$C(=O)NR_AR_B$” en el que R_A y R_B pueden ser, independientemente el uno del otro, los mismos que se han definido respecto al grupo R que se ha definido para O-carboxi, o pueden combinarse para formar un sistema anular seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heteroaliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Un C-amido puede estar sustituido.

Un grupo “N-amido” se refiere a un grupo “$RC(=O)NR_A$-” en el que R y R_A pueden ser, independientemente el uno del otro, los mismos que se han definido respecto al grupo R que se ha definido para O-carboxi. Un N-amido puede estar sustituido.

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

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

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

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

Cualquier grupo amino monosustituido o no sustituido en un compuesto de la presente se puede convertir en una amida, cualquier grupo hidroxilo se puede convertir en un éster y cualquier grupo carboxilo se puede convertir en una amida o un éster utilizando técnicas muy

conocidas por los expertos en la técnica (remítase, por ejemplo, a Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999).

Tal como se utilizan en la presente, las abreviaturas para cualesquiera grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos están de acuerdo, a menos que se indique de otro modo, con su uso común, las abreviaturas reconocidas o la Comisión sobre Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB (remítase a *Biochem.* 11:942-944 (1972)).

Lista de abreviaturas

DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
MeOH	metanol
EtOH	etanol
THF	tetrahidrofurano
DCM	diclorometano, cloruro de metileno
DCE	1,2-dicloroetano
LRMS	espectrometría de masas de baja resolución
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HPLC prep.	cromatografía líquida de alta resolución preparativa
h	hora
min	minutos
EA	acetato de etilo
EDC·HCl	cloruro de 3-((etilimino)metilenamino)-*N,N*-dimetilpropan-1-aminio
DIEA	diisopropiletiamina
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
HCl	ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno
HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidratado
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HATU	hexafluorofosfato del 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMP	peryodinano de Dess-Martin, 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona

TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado
TBDMSCl	cloruro de *tert*-butildimetilsililo
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
SNA	sustitución nucleófila aromática
nBuLi	*n*-butillitio
iPr	isopropilo
Boc	*tert*-butiloxicarbonilo
CC flash	cromatografía en columna flash
tn	toda la noche
ta	temperatura ambiente
ac.	acuoso
ND	no determinado
Cbz	carboxibencilo
Hex	hexano
Hept	heptano
DEA	dietilamina
PE	éter de petróleo
DAD	detector de haz de diodos
TOF	tiempo de vuelo
IPA	isopropanol
Pg	grupo protector
"	enantioméricamente enriquecido

Se sobreentiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente la estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede tener independientemente una configuración *R* o una configuración *S* o una mezcla de estas. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente pueden ser enantioméricamente puros o pueden ser mezclas estereoisoméricas. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden ser mezclas no racémicas. Además, se sobreentiende que, en cualquier compuesto que tenga uno o más dobles enlaces que generen isómeros geométricos que se puedan definir como *E* o *Z*, cada doble enlace podrá ser independientemente *E* o *Z* o una mezcla de estos. Del mismo modo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Tal como se utiliza en la presente, el término “rac” se refiere a “racémico”, “racemato”, etc., tal como interpreta un experto en la técnica. Por ejemplo, un racemato comprende una

mezcla de enantiómeros de una molécula quiral en cantidades equivalentes. Habitualmente, un racemato no exhibe actividad óptica.

Tal como se utiliza en la presente, el término “rel” se refiere a la configuración relativa, pero no absoluta, de un centro estereogénico respecto a cualquier otro centro estereogénico dentro del mismo compuesto, tal como interpreta un experto en la técnica.

Tal como se utiliza en la presente, “tautómero” y “tautomérico” se refieren a formas alternativas de un compuesto descrito en la presente que difieren en la posición de un protón. Algunos ejemplos no limitantes incluyen los tautómeros ceto-enólicos y enamino-imínicos, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo anular unido a la vez a un resto -NH- anular y un resto =N- anular tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

Se sobreentiende que puede haber isótopos presentes en los compuestos descritos en la presente. Cada elemento químico tal como se representa en la estructura de un compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en un compuesto descrito en la presente, un átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, que incluye, sin carácter limitante, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia en la presente a un compuesto engloba todas las posibles formas isotópicas a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

Tal como se utiliza en la presente, la referencia a un elemento, ya sea mediante descripción o estructura química, engloba todos los isótopos de ese elemento a menos que se describa de otro modo. A modo de ejemplo, se sobreentiende que el término “hidrógeno” o “H” en una estructura química, tal como se utiliza en la presente, engloba, por ejemplo, no solo ^{1}H, sino también deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H) y mezclas de estos a menos que se indique de otro modo mediante el uso de un isótopo específico. Otros ejemplos no limitantes específicos de elementos para los cuales se engloban isótopos incluyen carbono, fósforo, yodo y flúor.

Tal como se utiliza en la presente, una “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que no modifica la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto descrito en la presente con un ácido o una base. Las sales formadas con una base incluyen, sin carácter limitante, una sal de amonio (NH_4^+); sales de metales alcalinos tales como, sin carácter limitante, sodio o potasio; sales de alcalinotérreos tales como, sin carácter limitante, calcio o magnesio; sales de bases orgánicas tales como, sin carácter limitante, diciclohexilamina, piperidina, piperazina, metilpiperazina *N*-metil-D-glucamina, dimetilamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina; y sales con el grupo amino de aminoácidos tales como, sin carácter limitante, arginina y lisina. Las sales basadas en ácidos útiles incluyen, sin carácter limitante,

acetatos, adipatos, aspartatos, ascorbatos, benzoatos, butiratos, caparato, caproato, caprilato, camsilatos, citratos, decanoatos, formiatos, fumaratos, gluconatos, glutarato, glicolatos, hexanoatos, lauratos, lactatos, maleatos, nitratos, oleatos, oxalatos, octanoatos, propanoatos, palmitatos, fosfatos, sebacatos, succinatos, estearatos, sulfatos, sulfonatos, tales como metanosulfonatos, etanosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, salicilatos, tartratos y tosilatos.

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

Tal como se utiliza en la presente, un “profármaco” se refiere a un compuesto que puede no ser farmacéuticamente activo pero que se convierte en un fármaco activo tras su administración *in vivo*. El profármaco se puede diseñar para que altere la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para que enmascare efectos secundarios o toxicidad, para que mejore el sabor de un fármaco o para que altere otras características o propiedades de un fármaco. Los profármacos suelen ser útiles porque pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden ser, por ejemplo, biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco original no lo sea. El profármaco también puede tener una solubilidad mejor que el fármaco original activo en composiciones farmacéuticas. Un ejemplo, sin carácter limitante, de un profármaco sería un compuesto descrito en la presente, que se administre como un éster (el “profármaco”) para facilitar la absorción a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero el cual se hidroliza metabólicamente a continuación para obtener un ácido carboxílico (la entidad activa) una vez que se encuentra dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Otro ejemplo de un profármaco sería un péptido corto (poliaminoácido) enlazado a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza *in vivo* para liberar el compuesto original activo. Teniendo en cuenta los conocimientos de procesos farmacodinámicos y metabolismo de fármacos *in vivo*, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, los expertos en la técnica pueden diseñar profármacos del compuesto (remítase, p. ej., a Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392).

Tal como se utiliza en la presente, “modular” la actividad de un receptor significa o bien activarla, es decir, incrementar su función celular respecto al nivel basal que se mide en el entorno particular en el que se encuentra, o desactivarla, es decir, reducir su función celular por debajo del nivel basal medido en el entorno en el que se encuentra y/o hacer que no sea capaz de llevar a cabo su función celular en absoluto, incluso en presencia de su pareja de unión natural. Una pareja de unión natural es una molécula endógena que es un agonista para el receptor.

Un “agonista” se define como un compuesto que incrementa la actividad basal de un receptor (es decir, la transducción de la señal mediada por el receptor).

Tal como se utiliza en la presente, un “agonista parcial” se refiere a un compuesto que tiene afinidad por un receptor pero, a diferencia de un agonista, cuando se une al receptor provoca únicamente un grado fraccional de la respuesta farmacológica asociada normalmente al receptor, incluso si el compuesto ocupa un gran número de receptores.

Un “agonista inverso” se define como un compuesto que reduce o suprime la actividad basal de un receptor, de modo que el compuesto no es técnicamente un antagonista sino que, en su lugar, es un agonista con actividad intrínseca negativa.

Tal como se utiliza en la presente, un “antagonista” se refiere a un compuesto que se une a un receptor para formar un complejo que no da lugar a ninguna respuesta, como si el receptor no estuviera ocupado. Un antagonista atenúa la acción de un agonista en un receptor. Un antagonista se puede unir de forma reversible o irreversible, y elimina eficazmente la actividad del receptor de forma permanente o al menos hasta que el antagonista sea metabolizado o se disocie o sea eliminado de otro modo mediante un proceso físico o biológico.

Tal como se utiliza en la presente, un “sujeto” se refiere a un animal que es el objeto de tratamiento, observación o experimentación. Un “animal” incluye vertebrados e invertebrados de sangre fría y caliente tales como pájaros, peces, crustáceos, reptiles y, en particular, mamíferos. Un “mamífero” incluye, sin carácter limitante, ratones; ratas; conejos; conejillos de indias; perros; gatos; ovejas; cabras; vacas; caballos; primates tales como monos, chimpancés y simios y, en particular, seres humanos.

Tal como se utiliza en la presente, un “paciente” se refiere a un sujeto que está siendo tratado por un profesional médico tal como un doctor en medicina o un doctor en veterinaria para intentar curar, o al menos mejorar los efectos de, una enfermedad o trastorno particular o para prevenir que la enfermedad o trastorno aparezca en primer lugar.

Tal como se utiliza en la presente, un “portador” se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin carácter limitante, el sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un portador utilizado habitualmente que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un sujeto.

Tal como se utiliza en la presente, un “diluyente” se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica pero que puede ser necesario o deseable desde un punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, un diluyente se puede utilizar para incrementar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para su fabricación o administración. También puede ser un líquido para disolver un fármaco que se ha de administrar mediante inyección, ingesta o inhalación. Una forma habitual de diluyente en la

técnica es una solución acuosa tamponada tal como, sin carácter limitante, una solución salina tamponada con fosfato que imita la composición de la sangre humana.

Tal como se utiliza en la presente, un “excipiente” se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin carácter limitante, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad desintegrante, etc. a la composición. Un “diluyente” es un tipo de excipiente.

Se pretende que un “receptor” incluya cualquier molécula presente en el interior o sobre la superficie de una célula que pueda afectar a la fisiología celular cuando se inhibe o estimula con un ligando. Habitualmente, un receptor comprende un dominio extracelular con propiedades de unión al ligando, un dominio de transmembrana que ancla al receptor en la membrana celular y un dominio citoplasmático que genera una señal celular como respuesta a la unión del ligando (“transducción de la señal”). Un receptor también incluye cualquier molécula intracelular que, como respuesta a la ligación, genera una señal. Un receptor también incluye cualquier molécula que tenga la estructura característica de un receptor, pero que no tenga ningún ligando identificable. Además, un receptor incluye un receptor truncado, modificado, mutado o cualquier molécula que comprenda secuencias parciales o todas las secuencias de un receptor.

Se pretende que un “ligando” incluya cualquier sustancia que interaccione con un receptor.

Se define “selectivo” o “selectividad” como la capacidad de un compuesto para generar una respuesta deseada a partir de un tipo, subtipo, clase o subclase de receptor particular a la vez que genera una respuesta menor o pequeña a partir de otros tipos de receptores. El término “selectivo” o “selectividad” aplicado a uno o más subtipos particulares de un compuesto significa la capacidad de un compuesto para incrementar la actividad de los subtipos a la vez que provoca un incremento menor, pequeño o nulo en la actividad de otros subtipos.

Tal como se utiliza en la presente, la “coadministración” de compuestos farmacológicamente activos se refiere al suministro de dos o más entidades químicas diferentes, ya sea *in vivo* o *in vitro*. La coadministración se refiere al suministro simultáneo de agentes diferentes; al suministro simultáneo de una mezcla de agentes; así como también al suministro de un agente seguido del suministro de un segundo agente o agentes adicionales. Habitualmente se pretende que los agentes que se coadministran actúen conjuntamente los unos con los otros.

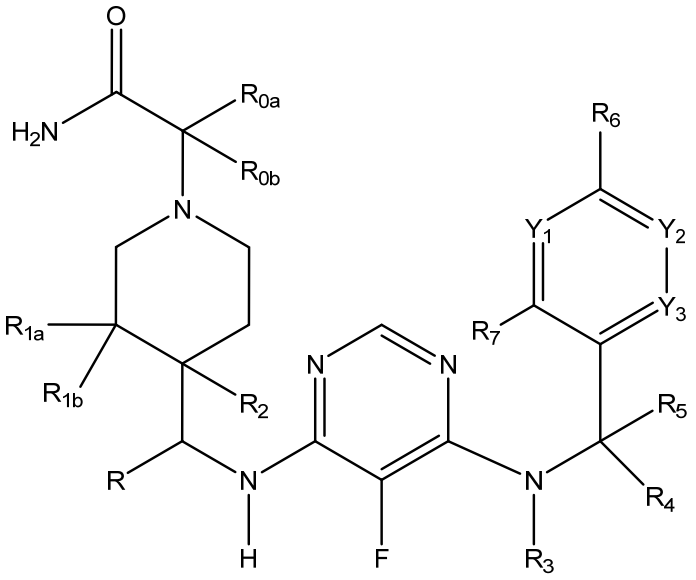
La expresión “una cantidad eficaz”, tal como se utiliza en la presente, significa una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico que ejerce la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando un investigador,

veterinario, doctor en medicina u otro médico, la cual incluye el alivio o la paliación de los síntomas de la enfermedad que se esté tratando.

Cuando se utilice en la presente, no se debe interpretar que “prevenir/previene” signifique que una afección y/o una enfermedad no vuelva a aparecer nunca tras el uso de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones descritas en la presente para conseguir la prevención. Es más, tampoco se debe interpretar que el término signifique que una afección no aparezca, al menos en cierto grado, después de tal uso para prevenir dicha afección. En su lugar, se pretende que “prevenir/previene” signifique que la afección que se ha de prevenir, si aparece a pesar de tal uso, será menos grave que sin tal uso.

Compuestos

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I)



(I),

un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, donde

Y_1, Y_2 e Y_3 son independientemente N o CR_8;

R se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-4};

R_{0a} y R_{0b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, CN, heteroaliciclilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4};

R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, C(=O)OH, $C(=O)NH_2$, C(=O)O-(alquilo C_{1-4}) y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, (alquilen C_{1-4})-(alcoxi C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-7} sustituido o no sustituido y cicloalquenilo C_{3-7} sustituido o no sustituido;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}, o R_4 y R_5 se consideran conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un cicloalquilo C_{3-4};

R_6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R_8 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

siempre que R_7 sea hidrógeno y cada R_8 presente sea hidrógeno, entonces R_6 se seleccionará del grupo constituido por CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

cuando esté sustituido, un heteroaliciclilo estará sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, hidroxihaloalquilo C_{1-6}, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y halógeno; y

cuando esté sustituido, un heteroarilo estará sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, ciano, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4} e hidroxihaloalquilo C_{1-6}; y

cuando esté sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo estará sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y halógeno.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R es hidrógeno.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, CN, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4},

hidroxihaloalquilo C_{1-6}; heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 5 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo o hidroxietilo, y siempre que R_7 sea hidrógeno y cada R_8 presente sea hidrógeno, entonces R_6 no podrá ser hidrógeno. En otras realizaciones, R_6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, CN, cloro, CF_3, CHF_2, CCH_3F_2, OCF_3 y $OCHF_2$, OCH_2F, $C(CF_3)_2OH$, CF_2CH_2OH, pirazolilo y pirazolilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre metilo o 2-hidroxietilo, y siempre que R_7 sea hidrógeno y cada R_8 presente sea hidrógeno, entonces R_6 no podrá ser hidrógeno. En otras realizaciones, R_6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, CF_3, CCH_3F_2, $OCHF_2$, $C(CF_3)_2OH$, pirazolilo y metilpirazolilo, y siempre que R_7 sea hidrógeno y cada R_8 presente sea hidrógeno, entonces R_6 no podrá ser hidrógeno. En otras realizaciones, R_6 se selecciona del grupo constituido por CF_3, $C(CF_3)_2OH$, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo y 1*H*-pirazol-1-ilo. En otras realizaciones, R_6 es CF_3.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, CH_3, OCH_3, CF_3, CHF_2, OCF_3 y $OCHF_2$. En otras realizaciones, R_7 es hidrógeno o fluoro.

En algunas realizaciones descritas en la presente, Y_1, Y_2 e Y_3 son cada uno CH. En algunas realizaciones, Y_1 es N e Y_2 e Y_3 son cada uno CH. En algunas realizaciones, Y_2 es N e Y_1 e Y_3 son cada uno CH. En algunas realizaciones, Y_3 es N e Y_1 e Y_2 son cada uno CH. En algunas realizaciones, Y_3 es CH- e Y_1 e Y_2 son cada uno N.

En algunas realizaciones descritas en la presente, Y_1 e Y_2 son cada uno CH-, e Y_3 es CR_8 donde R_8 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, metilo, OCH_3, fluoro, cloro y CF_3.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_8 es hidrógeno o fluoro.

En algunas realizaciones descritas en la presente, Y_2 es N e Y_1 e Y_3 son independientemente CH. En algunas realizaciones, Y_3 es N e Y_1 e Y_2 son independientemente cada uno CH.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_6 es hidrógeno, al menos uno de entre Y_2 o Y_3 es CR_8, y R_8 se selecciona del grupo constituido por CN, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4}. En algunas realizaciones, R_6 es hidrógeno e Y_2 es $C(OCF_3)$.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, R_4 y R_5 se consideran conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un ciclopropilo.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_4 es hidrógeno o metilo, y R_5 es hidrógeno.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_3 se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, CH_2CH_2F, $CH_2CH_2OCH_3$, ciclopropil-CH_2-, ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo y fluorociclobutilo. En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo y 3-fluorociclobutilo. En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, (1*R*,3*S*)-3-fluorociclobutilo y (1*S*,3*R*)-3-fluorociclobutilo. En algunas realizaciones, R_3 se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo y ciclopropilo. En algunas realizaciones, R_3 es etilo. En algunas realizaciones, R_3 es ciclopropilo.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, amino, CN, halógeno, metilo, etilo, CH_2OH, CH_2CH_2OH, C(=O)O(alquilo C_{1-2}), $C(=O)NH_2$, y heteroarilo de 5 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, CN, fluoro, metilo, CH_2OH, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, oxadiazolilo y triazolilo. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, CN, metilo, CH_2OH, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo y 1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo. En algunas realizaciones, R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, CN, metilo, CH_2OH e hidroxilo. En algunas realizaciones, R_2 es hidrógeno o hidroxilo. En algunas realizaciones, R_2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_2 es hidroxilo.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{1a} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, fluoro y CF_3, y R_{1b} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro y metilo.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{1a} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, fluoro y CF_3, y R_{1b} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro y metilo.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{1a} es hidroxilo o fluoro. En algunas realizaciones, R_{1a} es hidroxilo.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{1b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R_{1b} es metilo.

En algunas realizaciones descritas en la presente, al menos uno de entre R_{1a}, R_{1b} y R_2 no es hidrógeno.

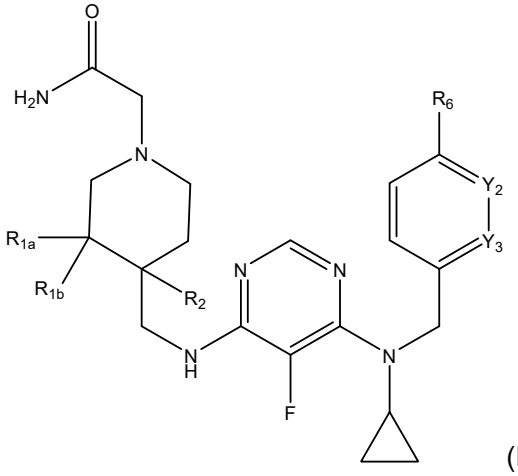
En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{1a} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo y fluoro; R_{1b} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro y metilo; y R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo,

metilo, CN, CH_2OH y CH_2CH_2OH. En algunas realizaciones, R_{1a} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo e hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{1b} es hidrógeno y R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, CH_2OH y CH_2CH_2OH, siempre que o bien R_{1a} sea hidroxilo o R_2 se seleccione del grupo constituido por hidroxilo, CH_2OH y CH_2CH_2OH.

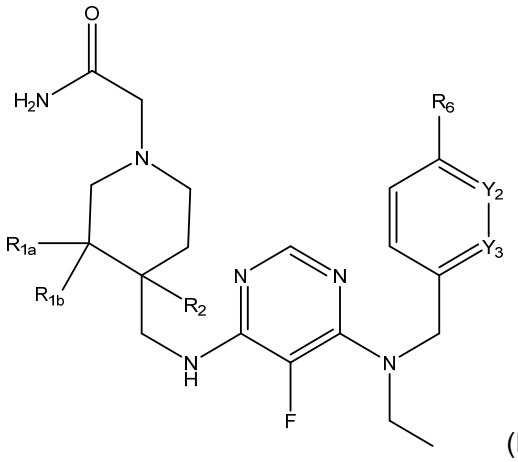
En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{0a} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, CH_2OH, CH_2CH_2OH, CH_2F y CHF_2; y R_{0b} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{0a} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, CH_2OH y CH_2CH_2OH. En algunas realizaciones, R_{0a} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{0b} es hidrógeno.

En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (II) o Fórmula (III):



(II) o



(III),

un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, donde

R_{1a} es fluoro o hidroxilo, R_{1b} es hidrógeno o fluoro, R_2 es hidrógeno o hidroxilo, R_6 es CF_3, Y_2 e Y_3 son independientemente N o CR_8, y R_8 es hidrógeno o fluoro. En algunas realizaciones, Y_2 e Y_3 son cada uno CH, o Y_2 es CH e Y_3 es CF. En algunas realizaciones, R_{1a} es hidroxilo y R_{1b} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_2 es hidroxilo.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{0a} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, CH_2OH y CH_2CH_2OH; R_{0b} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y metilo; R_{1a} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, fluoro y CF_3; R_{1b} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro y metilo; R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, amino, CN, fluoro, metilo, CH_2-OH, C(=O)-NH_2, C(=O)O-CH_3, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo y 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo; R se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y CH_2OH; R_3 se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2F, $CH_2CH_2OCH_3$, ciclopropil-CH_2-, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo y 3-fluorociclobutilo; R_4 es hidrógeno o metilo; R_5 es hidrógeno; R_6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cloro, CN, CF_3, CHF_2, CCH_3F_2, OCH_3, OCF_3, OCH_2F, $OCHF_2$, $C(CF_3)_2OH$, CF_2CH_2OH, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo y 1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-ilo; R_7 es hidrógeno o cloro; Y_1, Y_2 e Y_3 son cada uno CH; o Y_1 es CH, Y_2 es CH e Y_3 se selecciona del grupo constituido por N, C(F), $C(OCH_3)$, $C(CH_3)$, C(Cl) y $C(CF_3)$; o Y_1 es CH, Y_2 se selecciona del grupo constituido por N , C(CN), C(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo), $C(OCF_3)$, $C(OCH_3)$, C(F), $C(OCHF_2)$ y C(Cl), e Y_3 es CH; o Y_1 es CH, Y_2 es C(Cl) e Y_3 es C(Cl); o Y_1 es $C(CH_3)$, Y_2 es CH e Y_3 es $C(CH_3)$; o Y_1 es $C(CH_3)$, Y_2 es $C(CH_3)$ e Y_3 es CH; o Y_1 es $C(CF_3)$, Y_2 es $C(CF_3)$ e Y_3 es CH; o Y_1 es C(Cl), Y_2 es C(Cl) e Y_3 es CH ; o Y_1 es N, Y_2 es N e Y_3 es CH. En algunos casos, cuando R_7 es H e Y_1, Y_2 e Y_3 son CH, R_6 se selecciona del grupo constituido por cloro, CN, CF_3, $C(CH_3)F_2$, OCF_3, OCH_2F, $OCHF_2$, $C(CF_3)_2OH$, CF_2CH_2OH, 1*H*-pyrazol-1-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo y 1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-ilo.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{0a} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, CH_2OH y CH_2CH_2OH; R_{0b} es hidrógeno o metilo; R_{1a} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, CF_3 y fluoro; R_{1b} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro y metilo; R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, CN, CH_2OH, metilo, CO_2Me, $CONH_2$, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo y 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo; R es hidrógeno; R_3 se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, isopropilo, ciclopropil-CH_2-, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, (1*R*,3*S*)-3-fluorociclobutilo y (1*S*,3*R*)-3-fluorociclobutilo; R_4 es hidrógeno; R_5 es hidrógeno; R_6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, CF_3, CF_2CH_3,

$OCHF_2$, $C(CF_3)_2OH$, 1*H*-pirazol-1-ilo y 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo; R_7 es hidrógeno; Y_1, Y_2 e Y_3 son cada uno CH; o Y_1 es CH, Y_2 es CH e Y_3 es C(F); o Y_1 es CH, Y_2 es $C(OCF_3)$ o $C(OCH_3)$ e Y_3 es CH; o Y_1 es CH, Y_2 es CH e Y_3 es N; o Y_1 es CH, Y_2 es N e Y_3 es CH; o Y_1 es N, Y_2 es N e Y_3 es CH. En algunos casos, cuando R_7 es H e Y_1, Y_2 e Y_3 son cada uno CH, R_6 se selecciona del grupo constituido por CF_3, CF_2CH_3, $OCHF_2$, $C(CF_3)_2OH$, 1*H*-pirazol-1-ilo y 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo.

En algunas realizaciones, R_{0a} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo y CH_2OH; R_{0b} es hidrógeno o metilo; R_{1a} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo y fluoro; R_{1b} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro y metilo; R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, CN, CH_2OH, metilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo y 1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo; R es hidrógeno; R_3 es etilo o ciclopropilo; R_4 es hidrógeno; R_5 es hidrógeno; R_6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, CF_3, CF_2CH_3, $OCHF_2$, $C(CF_3)_2OH$, 1*H*-pirazol-1-ilo y 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo; R_7 es hidrógeno; Y_1, Y_2 e Y_3 son cada uno CH; o Y_1 es CH, Y_2 es CH e Y_3 es C(F); o Y_1 es CH, Y_2 es $C(OCF_3)$ e Y_3 es CH. En algunos casos, cuando R_7 es H e Y_1, Y_2 e Y_3 son cada uno CH, R_6 se selecciona del grupo constituido por CF_3, CF_2CH_3, $OCHF_2$, $C(CF_3)_2OH$, 1*H*-pirazol-1-ilo y 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{0a} se selecciona del grupo constituido por CN, heteroaliciclilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y R_{0b} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas realizaciones, R_{0a} es heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R_{0a} es piridinilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{0b} es hidrógeno.

En una realización descrita en la presente, el compuesto, estereoisómero o sal de Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

A7-1

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-2

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-metil-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-3-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-3-2

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-4-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-4-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

2.º isómero eluido,

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-6-2

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-7-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-7-2

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-7-3

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida, 3.er isómero eluido,

A7-7-4

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida, 4.º isómero eluido,

A7-8

1-(2-Amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo,

A7-9

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-10

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-11

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-14

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-14-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-14-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-15

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-15-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-15-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-16

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-16-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-16-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-17

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-17-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-17-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-18

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-18-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-18-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-19

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-19-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-19-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-20

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-20-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-20-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-21

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-21-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-22

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-22-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

1.er isómero eluido,

A7-23

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-23-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-23-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-24

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-24-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-24-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-25

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-25-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-26

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-26-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-27

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-27-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-27-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-28

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-28-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-28-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-29

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-29-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-29-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-30

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((2-fluoroetil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-31

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*R*,3*S*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-32

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*S*,3*R*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-33

2-(4-(((6-(ciclopropil(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-34

2-(4-(((6-(ciclopropil(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-35

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-36

2-(4-(((6-((3-cianobencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-38

2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-39

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-41

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((1-metilciclopropil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-42

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-44

1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxamida,

A7-45

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-46

2-(4-(((6-((4-cloro-2,5-dimetilbencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-47

2-(4-(((6-(ciclopropil(2,5-dimetilbencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-49

rac-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-50

2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-51

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-52

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-53

2-(4-(((6-((4-cloro-3,5-dimetilbencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-54

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-54-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-55"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida, enantioméricamente enriquecida,

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-57"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida, enantioméricamente enriquecida,

A7-58

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-60

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((metil-d_3)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-61

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-64

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-66-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida o

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

1.er isómero mayoritario eluido,

A7-66-2

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida o

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2.º isómero mayoritario eluido,

A7-67"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-hidroxibutanamida, enantioméricamente enriquecida,

A7-68

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-69"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2 , enantioméricamente enriquecida,

A7-70

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-72

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-73

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-77

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-Pirazol-1-il)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-78

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-79

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-80

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-81

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-82

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-83

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-84

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-85

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-87

2-(4-(1-((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetamida,

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

B4-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

B4-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

B4-1-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

B4-2-1-2

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

C4-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

C4-1-2

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

C4-2-1

2-(4-(((6-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-1-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-2-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-2-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-3-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-3-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-3-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,
2.º isómero eluido,

D5-4"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, isómero mayoritario,

D5-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, isómero minoritario,

D5-6"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

D5-9"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

D5-10"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

E6-1

2-(4-Amino-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

F2-1

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(2-metilbencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-2

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-3

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,3-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-4

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-diclorobencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-5

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(1-(*o*-tolil)etil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-6

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((1-(2-clorofenil)etil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-7

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-8

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-cianobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-9

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-10

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((ciclopropilmetil)(2-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-11

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(isobutil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-12

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cloro-3-fluorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-13

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(difluorometoxi)bencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-14

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-15

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-clorobencil)(isopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-16

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((2-metoxietil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-17

*rac*2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-diclorobencil)(isobutil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-18

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-19

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)(metil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-20

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(difluorometoxi)bencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-21

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-22

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-23

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-clorobencil)(isopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En algunos casos, el compuesto, estereoisómero o sal tiene una estructura de Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-metil-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida,

1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-((((5-fluoro-6-((2-fluoroetil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-((3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((3-cianobencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-((1-metilciclopropil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-cloro-2,5-dimetilbencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2,5-dimetilbencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-cloro-3,5-dimetilbencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-((metil-d_3)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-hidroxibutanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-cianobencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(1-((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-Amino-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(metil(2-metilbencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((2,6-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((2,3-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((2,6-diclorobencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(metil(1-(*o*-tolil)etil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((1-(2-clorofenil)etil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(metil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((3-cianobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(isobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((ciclopropilmetil)(2-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-cianobencil)(isobutil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-cloro-3-fluorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-(difluorometoxi)bencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-clorobencil)(isopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-((2-metoxietil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((2,4-diclorobencil)(isobutil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-cianobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)(metil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((3-(difluorometoxi)bencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((3,5-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida y

2-(4-(((6-((3-clorobencil)(isopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En algunos casos, el compuesto, sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

A7-1

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-2

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-metil-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-3-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida,

A7-4-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida,

A7-7-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-8

1-(2-Amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo,

A7-9

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-10

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-11

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-14

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-14-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-15

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-15-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-16

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-16-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-17

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-17-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-*4*-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-18

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-18-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-19

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-19-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-20

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-20-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-21

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-22

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-23

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-23-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-24

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-24-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-25

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-25-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-26

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-27

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-27-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-28

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-28-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-29

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-29-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-30

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((2-fluoroetil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-31

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*R*,3*S*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-32

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*S*,3*R*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-33

2-(4-(((6-(ciclopropil(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-34

2-(4-(((6-(ciclopropil(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-35

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-36

2-(4-(((6-((3-cianobencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-38

2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-39

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-41

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((1-metilciclopropil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-42

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-44

1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxamida,

A7-45

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-46

2-(4-(((6-((4-cloro-2,5-dimetilbencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-47

2-(4-(((6-(ciclopropil(2,5-dimetilbencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-49

rac-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-50

2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-51

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-52

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-53

2-(4-(((6-((4-cloro-3,5-dimetilbencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-54

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-55"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-57"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

A7-58

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-60

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((metil-d_3)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-61

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-64

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-66-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida o

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-67"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-hidroxibutanamida,

A7-68

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-69"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2 ,

A7-70

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-72

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-73

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-77

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-Pirazol-1-il)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-78

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-79

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-80

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-81

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-82

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-83

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-84

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-85

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-87

2-(4-(1-((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetamida,

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida,

B4-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida,

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida,

C4-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

C4-2-1

2-(4-(((6-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-3-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-4"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-6"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-9"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-10"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

E6-1

2-(4-Amino-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

F2-1

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(2-metilbencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-2

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-3

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,3-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-4

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-diclorobencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-5

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(1-(*o*-tolil)etil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-6

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((1-(2-clorofenil)etil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-7

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-8

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-cianobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-9

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-10

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((ciclopropilmetil)(2-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-11

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(isobutil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-12

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cloro-3-fluorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-13

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(difluorometoxi)bencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-14

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-15

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-clorobencil)(isopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-16

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((2-metoxietil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-17

*rac*2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-diclorobencil)(isobutil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-18

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-19

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)(metil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-20

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(difluorometoxi)bencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-21

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-22

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-23

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-clorobencil)(isopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En otra realización preferida descrita en la presente, el compuesto, sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-3-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-3-2

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-4-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-4-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-6-2

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-7-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-7-2

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-7-3

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida, 3.er isómero eluido,

A7-7-4

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida, 4.º isómero eluido,

A7-8

1-(2-Amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo,

A7-9

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-10

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-14-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-14-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-15-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-15-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-16-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-16-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-17-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-17-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-19-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-19-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-20-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-20-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-21-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-22-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-26-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-28-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-28-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-29-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-29-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-31

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*R*,3*S*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-32

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*S*,3*R*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-39

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-41

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((1-metilciclopropil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-42

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-44

1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxamida,

A7-45

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-50

2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-51

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-52

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-54-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-55"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida, enantioméricamente enriquecida,

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-57"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida, enantioméricamente enriquecida,

A7-58

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-60

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((metil-d_3)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-66-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

1.er isómero mayoritario eluido,

A7-66-2

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida

o

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2.º isómero mayoritario eluido,

A7-67"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-hidroxibutanamida, enantioméricamente enriquecida,

A7-68

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-69"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2 , enantioméricamente enriquecida,

A7-70

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-72

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-80

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-81

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-82

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-85

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

B4-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

B4-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

B4-1-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

B4-2-1-2

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

C4-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

C4-1-2

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-1-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-2-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-2-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-3-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-3-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-3-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-4"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, isómero mayoritario,

D5-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, isómero minoritario,

D5-6"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

D5-9"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

F2-7

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En algunos casos, el compuesto, sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-3-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida,

A7-4-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida,

A7-7-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-8

1-(2-Amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo,

A7-9

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-10

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-14-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-15-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-16-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-17-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-*4*-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-19-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-20-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-28-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-29-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-31

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*R*,3*S*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-32

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*S*,3*R*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-39

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-41

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((1-metilciclopropil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-42

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-44

1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxamida,

A7-45

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-50

2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-51

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-52

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-55"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-57"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

A7-58

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-60

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((metil-d_3)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-66-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida o

rel-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-67"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-hidroxibutanamida,

A7-68

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-69"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2 ,

A7-70

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-72

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-80

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-81

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-82

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-85

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida,

B4-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida,

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida,

C4-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-3-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-4"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-6"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-9"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

F2-7

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En algunos casos, el compuesto, sal o sal de un estereoisómero se selecciona del grupo constituido por:

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida,

1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-(3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-((1-metilciclopropil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((5-fluoro-6-((metil-d_3)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-hidroxibutanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida y

2-(4-(((5-fluoro-6-(metil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En algunos casos, el compuesto, sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-6-2

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-10

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-21-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-22-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-26-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-50

2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-51

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

A7-54-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

A7-55"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida, enantioméricamente enriquecida,

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-57"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida, enantioméricamente enriquecida,

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-69"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2 , enantioméricamente enriquecida,

A7-70

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-81

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-82

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-85

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

B4-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

B4-2-1-2

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

C4-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

C4-1-2

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-1-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-2-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-2-2-2

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido,

D5-3-1-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.º isómero eluido,

D5-4"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, isómero mayoritario,

D5-5-2

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, isómero minoritario,

D5-6"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

D5-9"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida.

En algunos casos, el compuesto, sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

A7-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

A7-6-1

rel-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida,

A7-10

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-21-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-22-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-26-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-40

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-43

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-50

2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-51

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

A7-54-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-55"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

A7-56

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-57"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

A7-65

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-69"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2 ,

A7-70

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

A7-74

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-75

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-76

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-81

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-82

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-85

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida,

A7-86

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

B4-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida,

B4-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida,

B4-2-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida,

C4-1-1

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

D5-1-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-1-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-2-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-2-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-3-1-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-3-2-1

rel-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-4"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-5-1

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-6"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

D5-9"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida y

F2-7

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En algunos casos, el compuesto, estereoisómero o sal de la divulgación se selecciona del grupo constituido por:

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

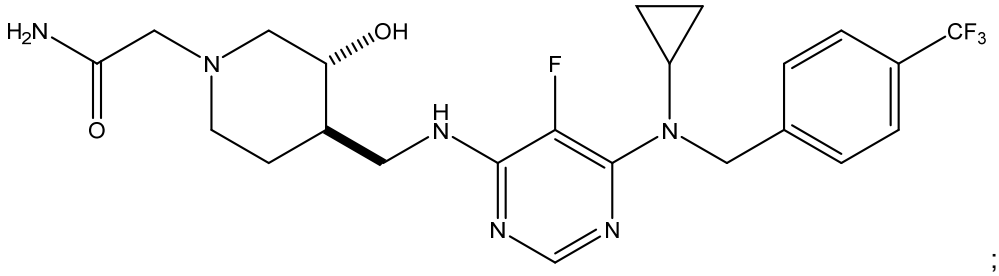
2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida,

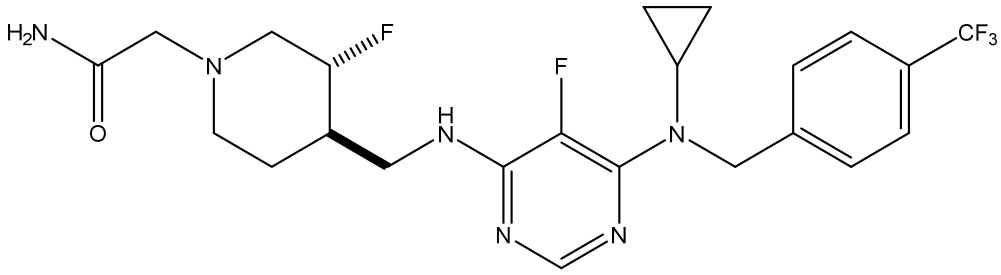
2-(4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida y

2-(4-(((5-fluoro-6-(metil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida.

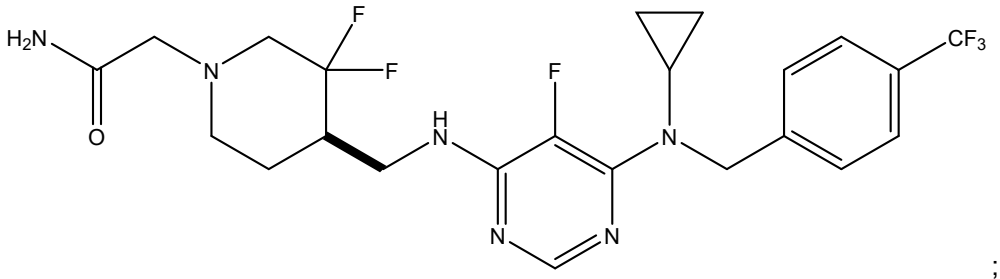
En una realización, el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo constituido por:



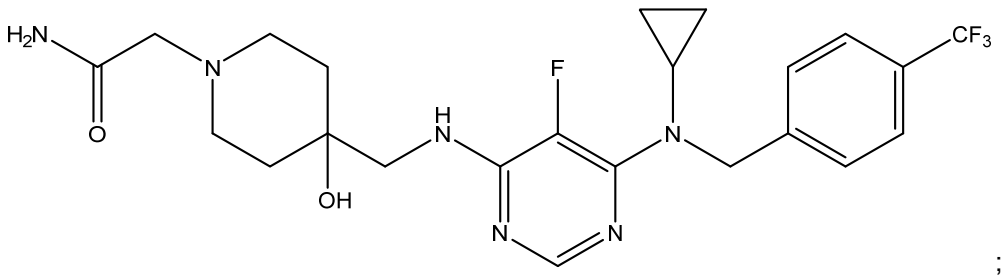
;



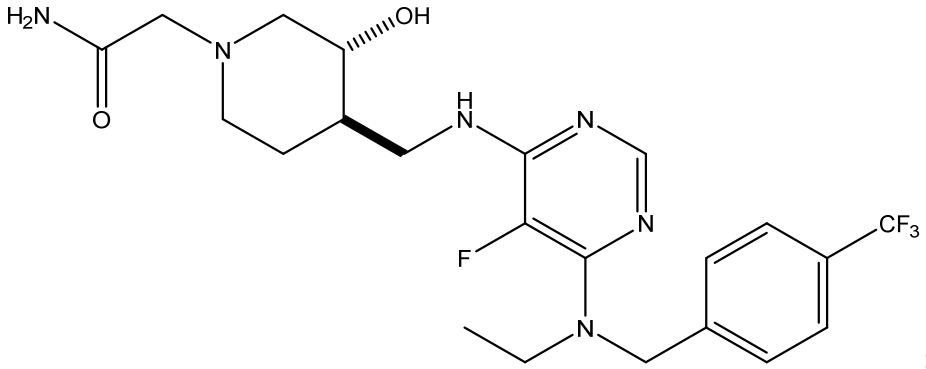
;



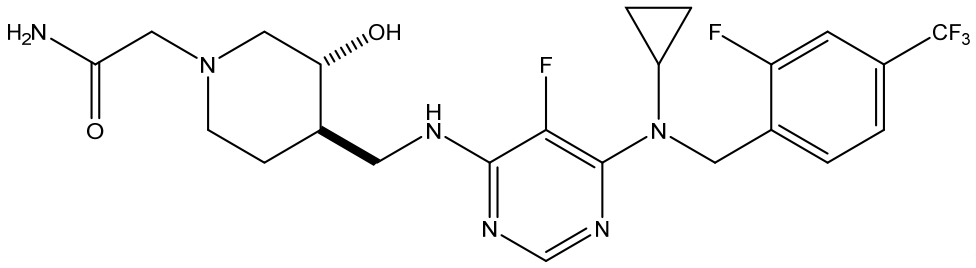
;



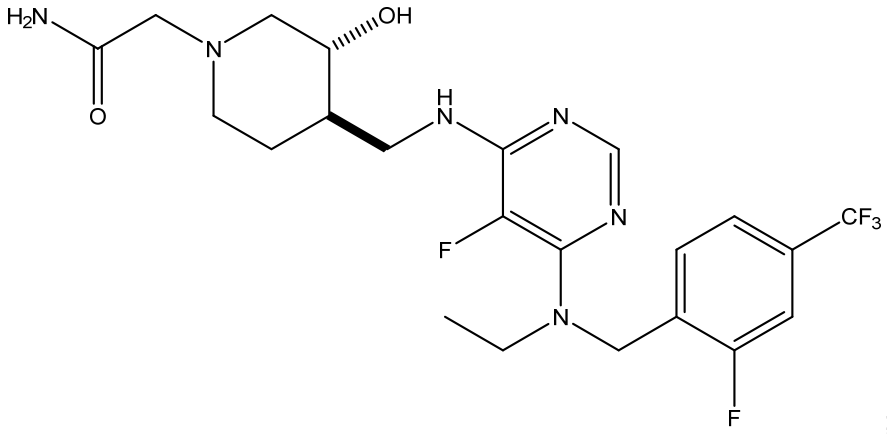
;



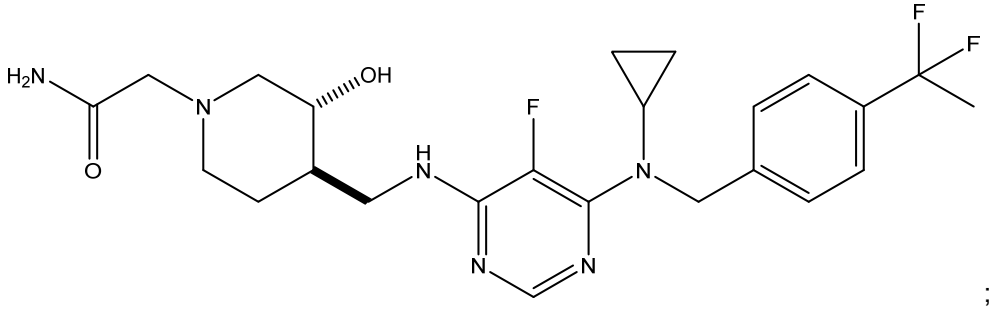
;



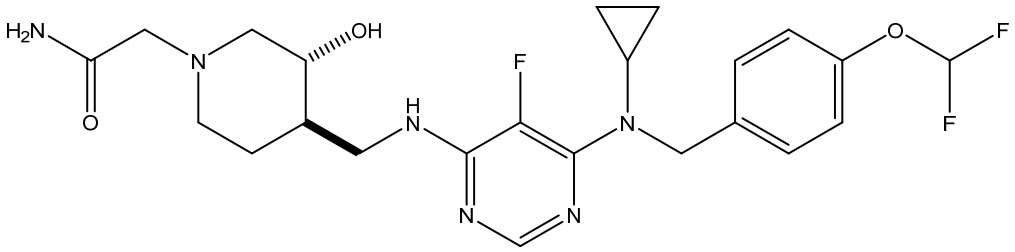
;



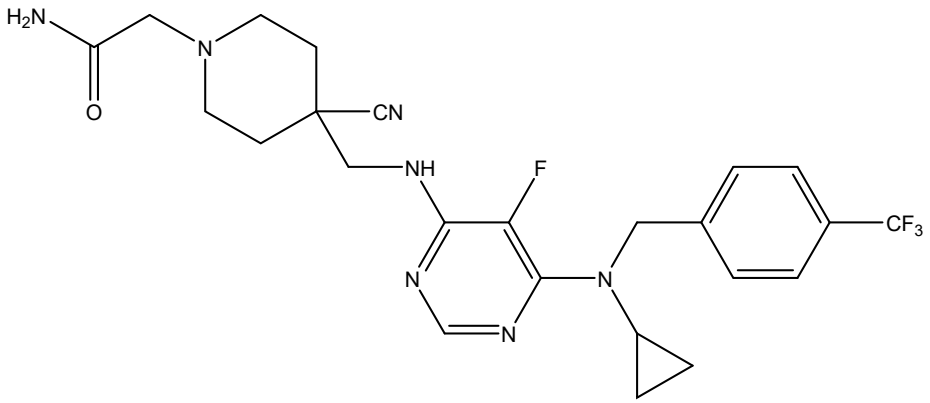
;



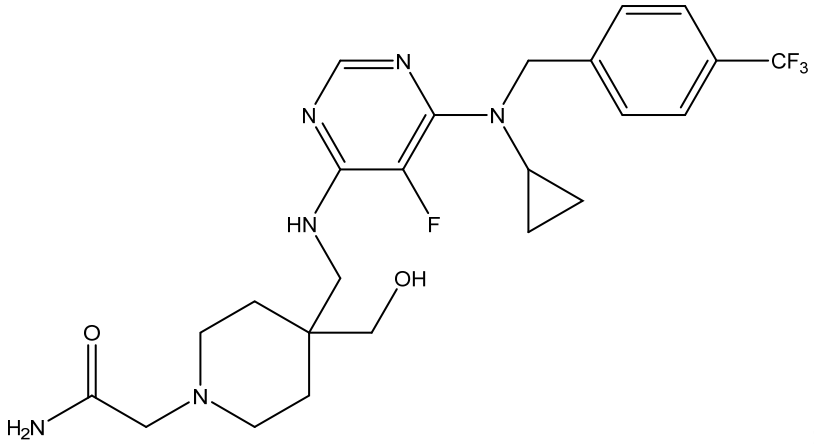
;



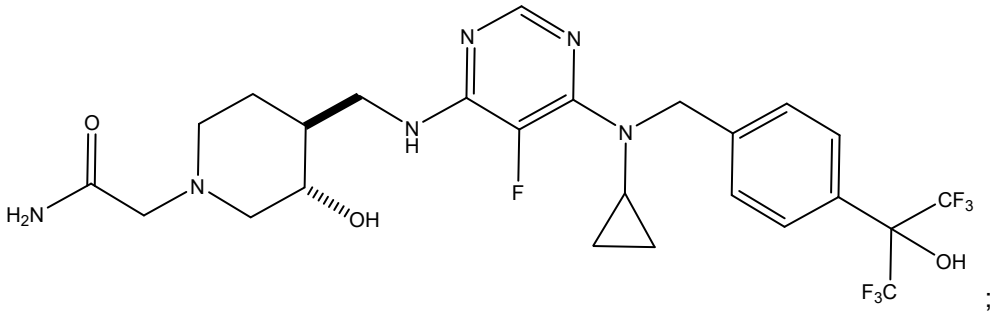
;



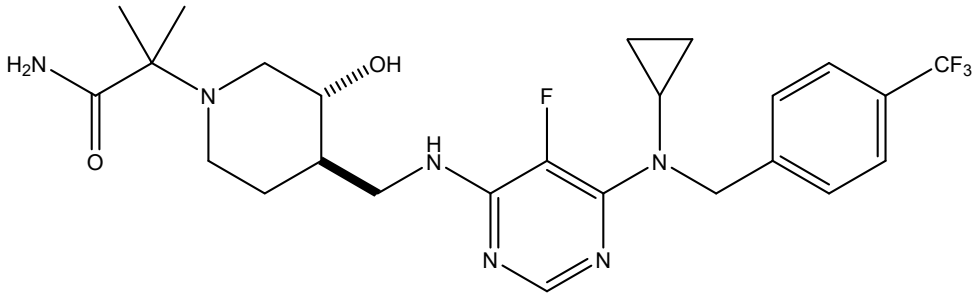
;



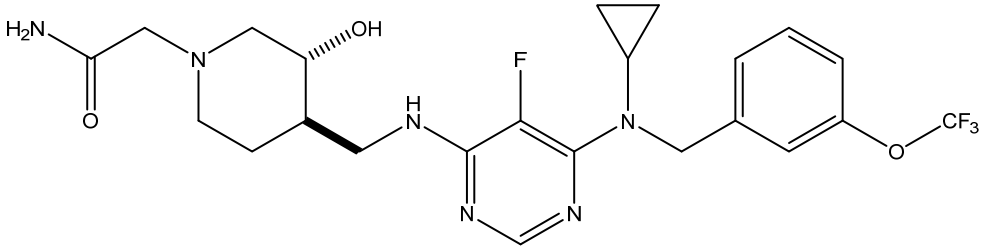
;



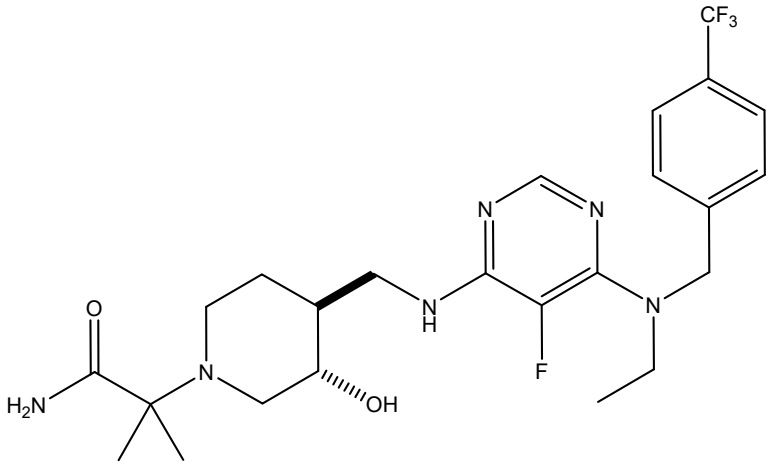
;



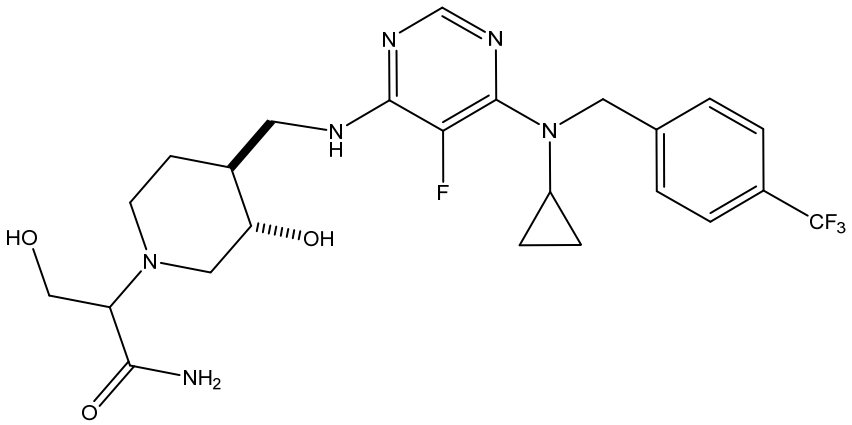
;



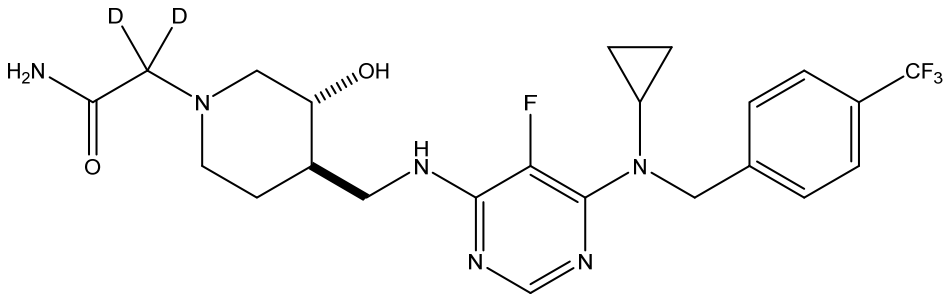
;



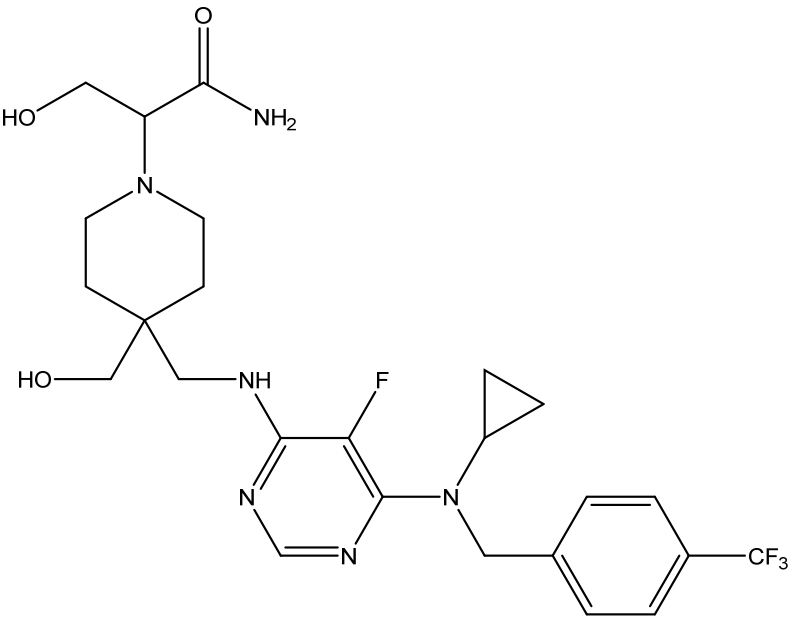
;



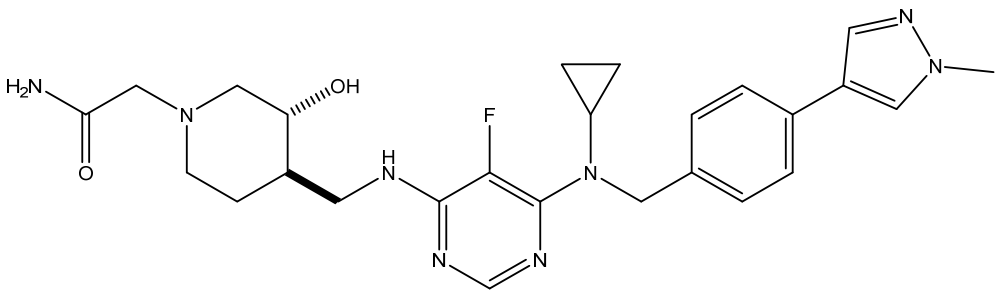
;



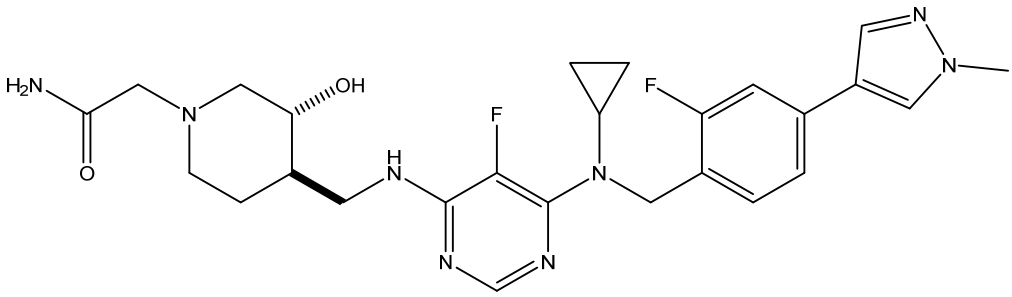
;



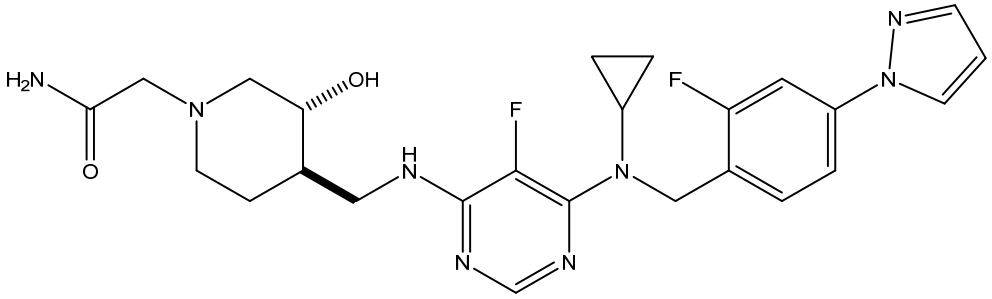
;



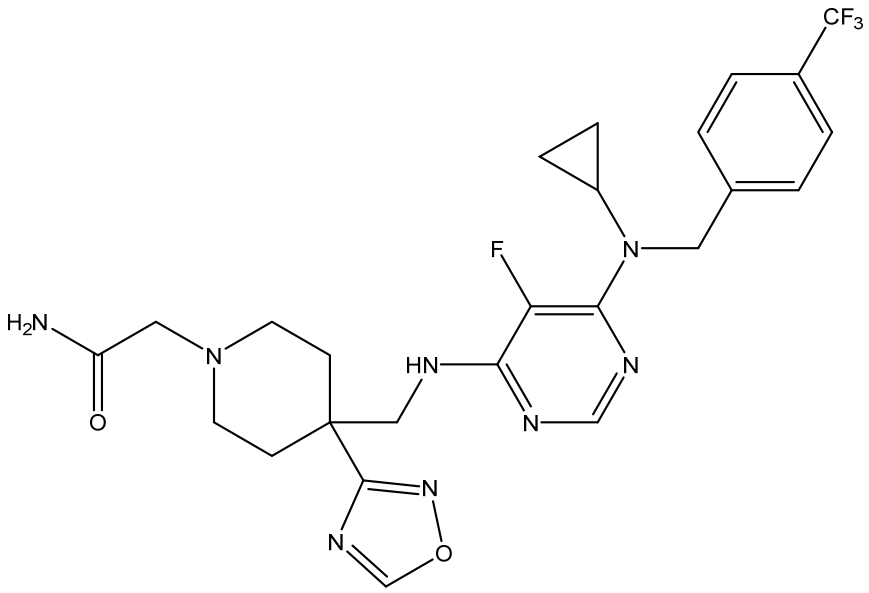
;



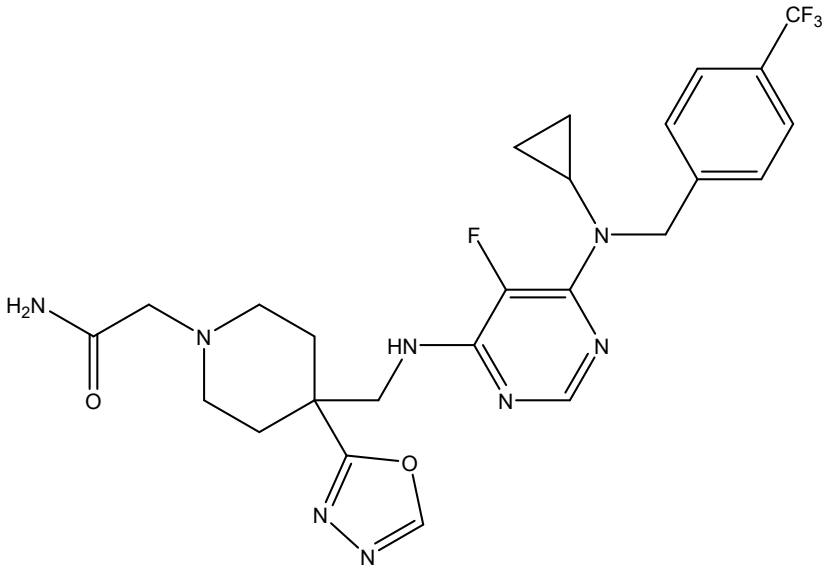
;



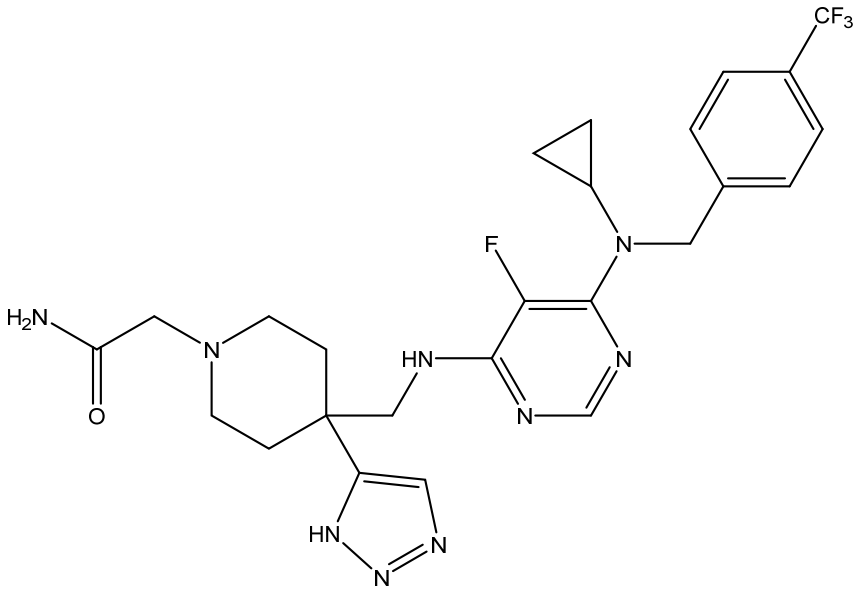
;



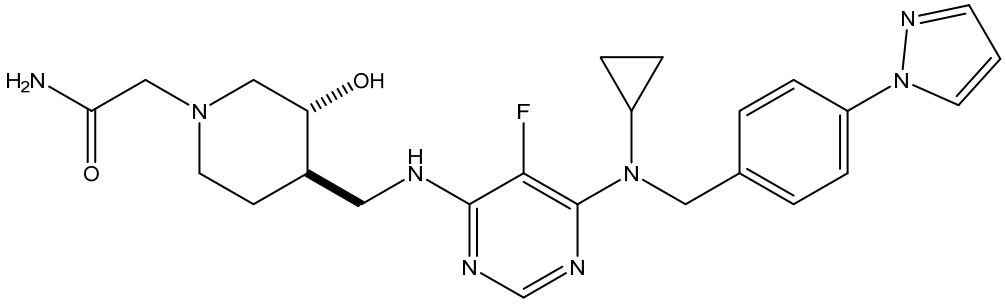
;



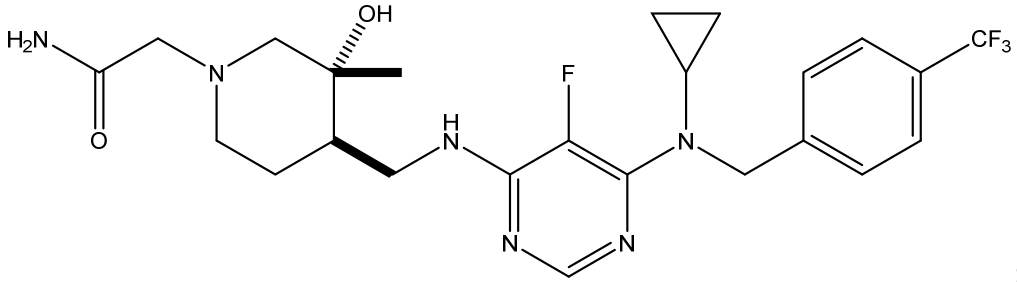
;



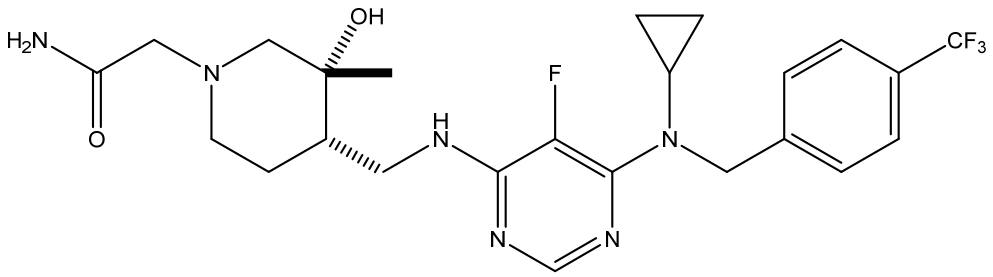
;



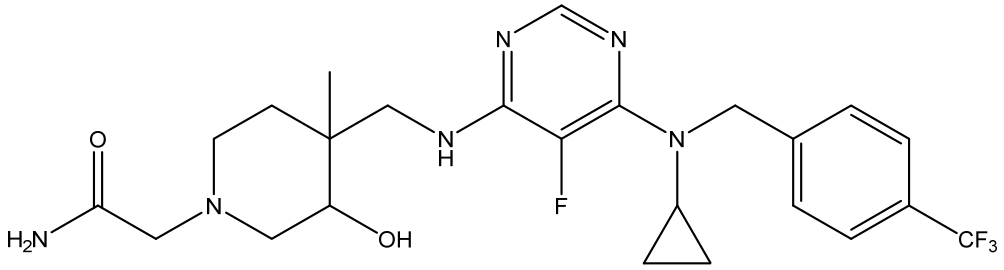
;

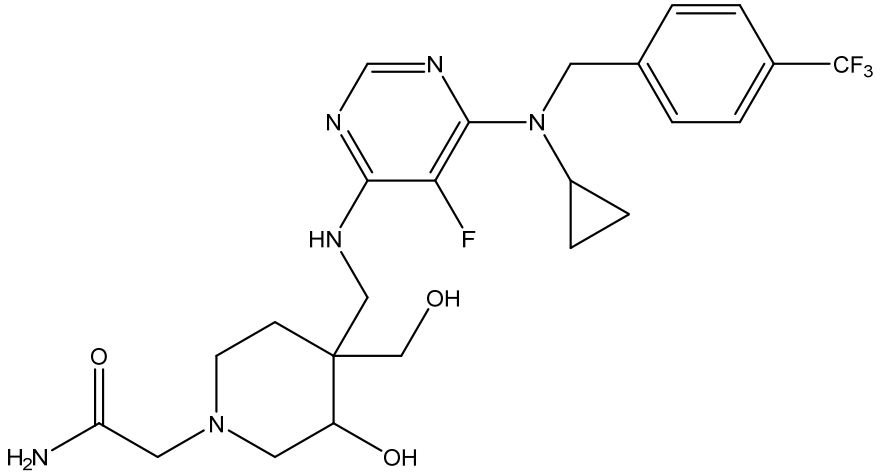


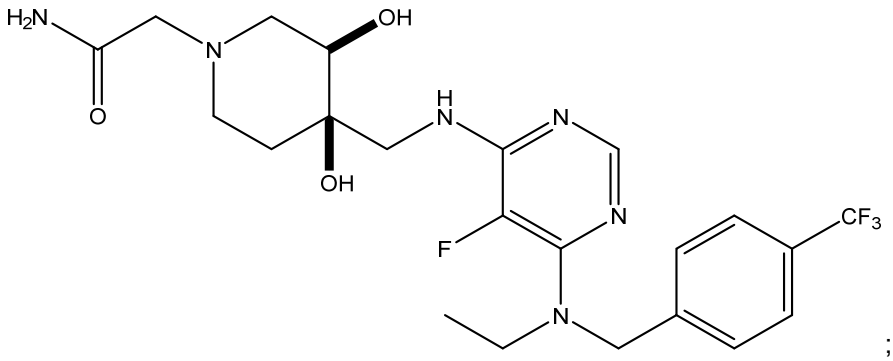
;

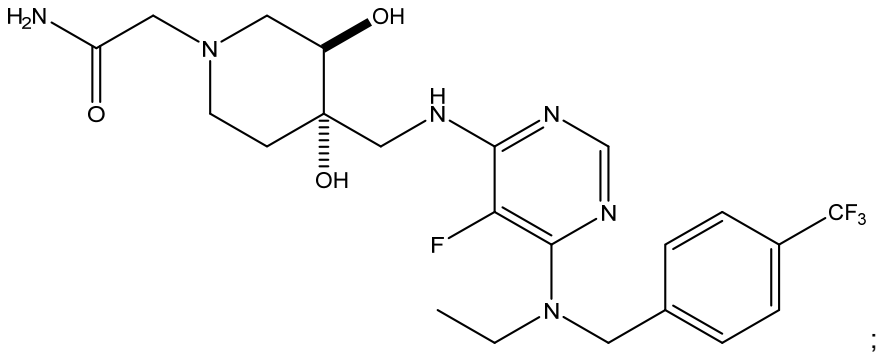


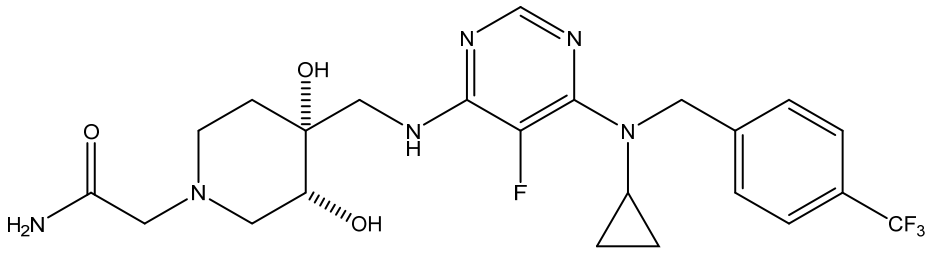
;

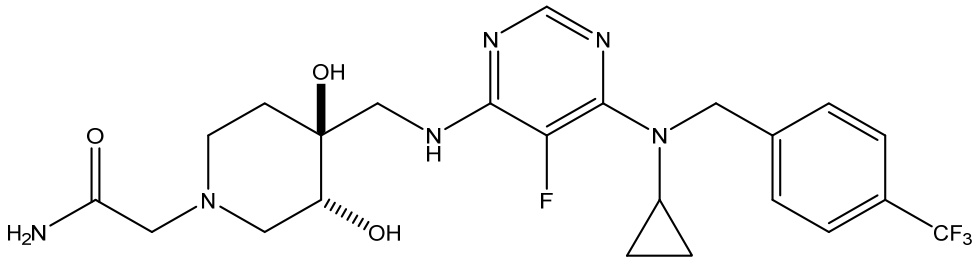

N
N
O
N
H
N
F
H_2N
N
OH
CF_3
;

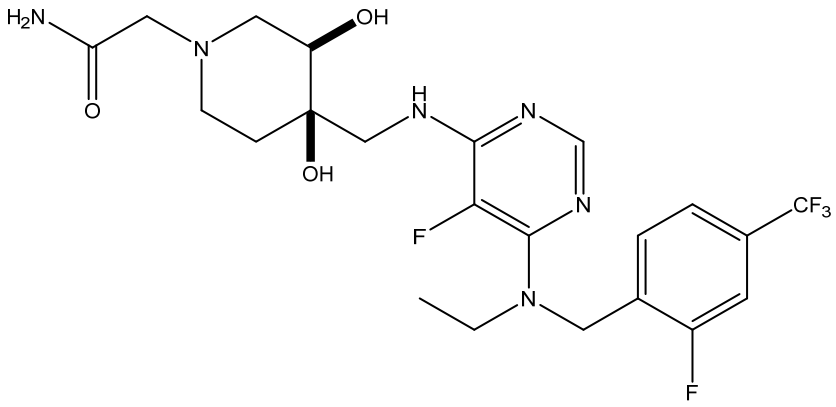

N
N
N
CF_3
HN
F
OH
O
N
H_2N
OH
;

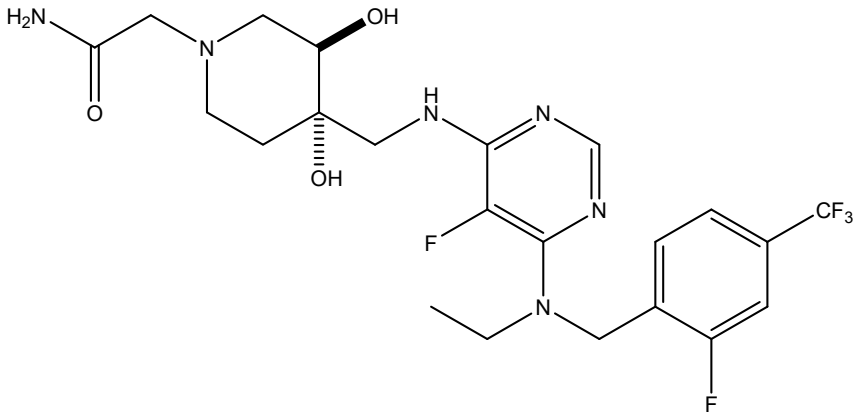

H_2N
O
N
OH
OH
H
N
N
N
F
N
CF_3
;

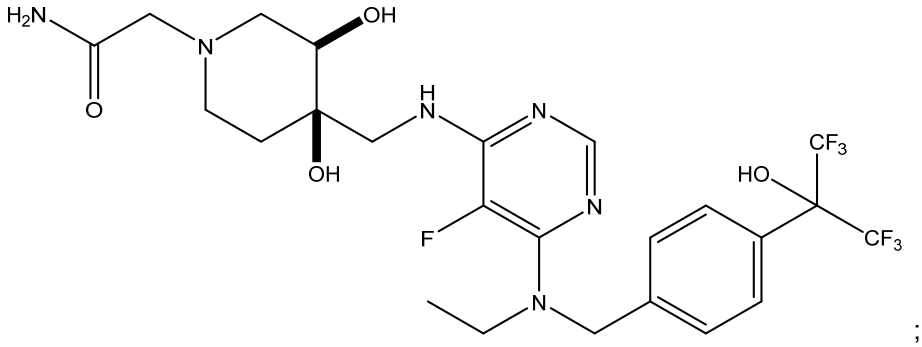

H_2N
O
N
OH
OH
H
N
N
N
F
N
CF_3
;


N
N
OH
O
N
H
N
F
H2N
N
OH
CF3
;

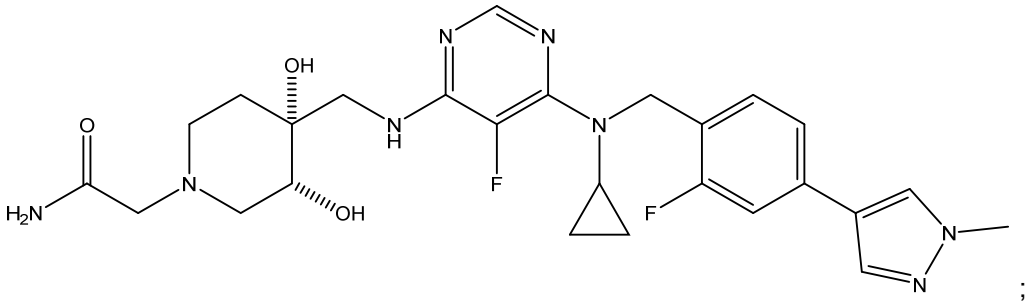

N
N
OH
O
N
H
N
F
H2N
N
OH
CF3
;


H2N
OH
O
N
H
N
N
F
N
CF3
F
;

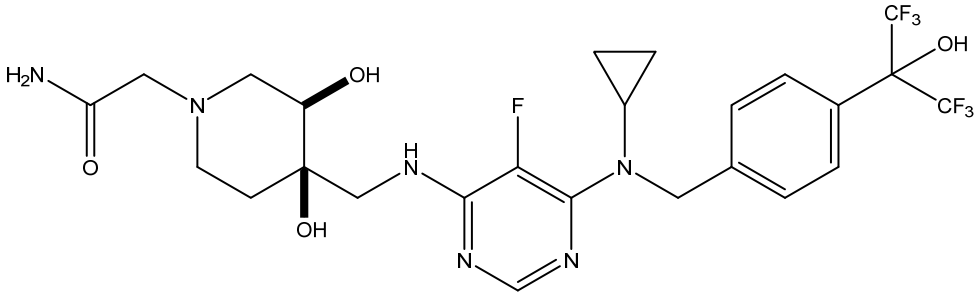

H2N
OH
O
N
H
N
N
F
N
CF3
F
;



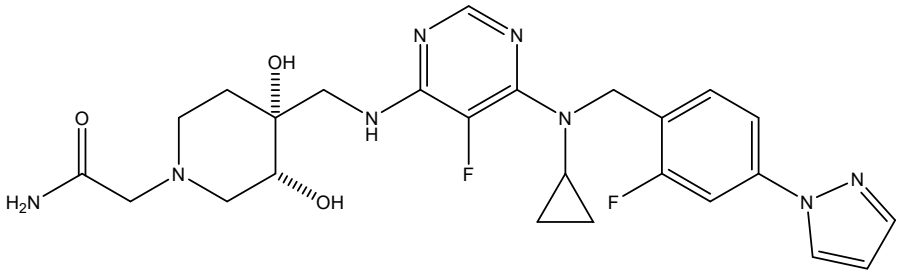
;



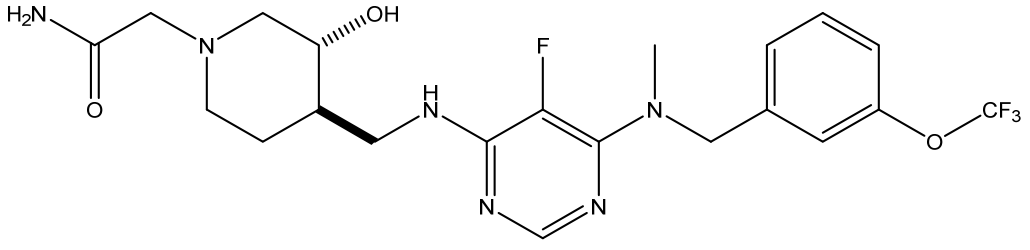
;



;



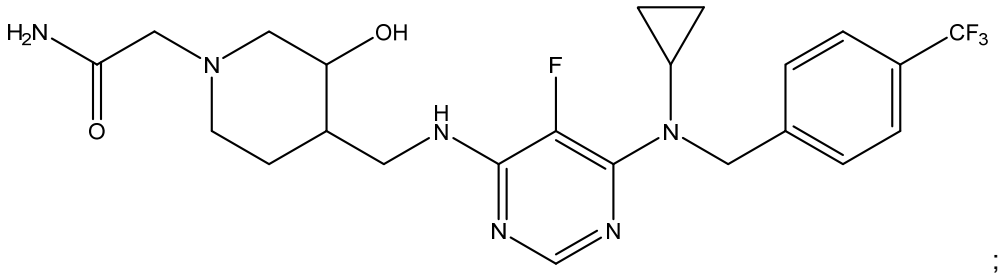
y

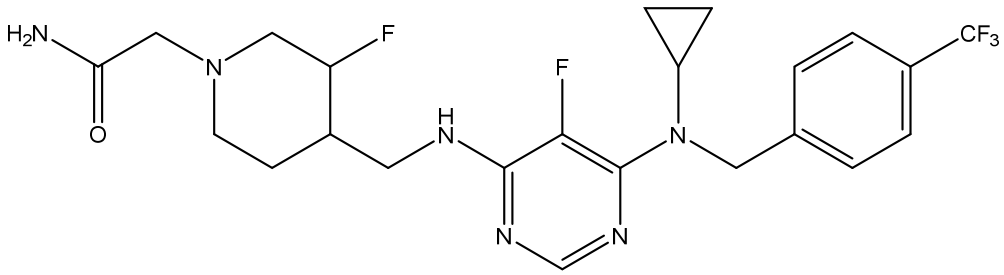


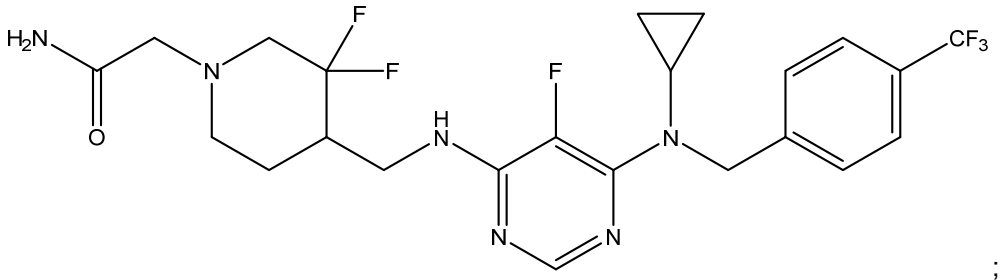
;

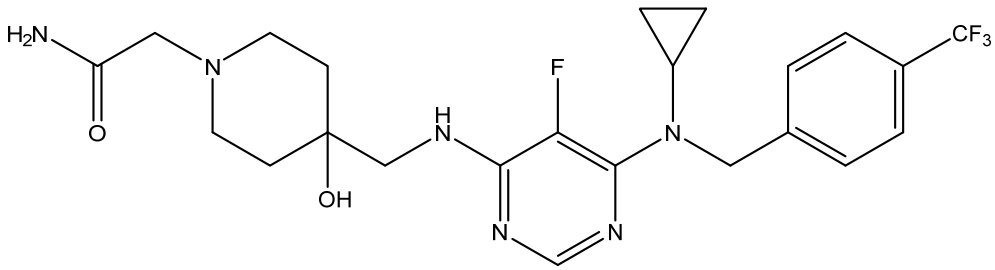
o un estereoisómero o sal o sal de un estereoisómero de esta.

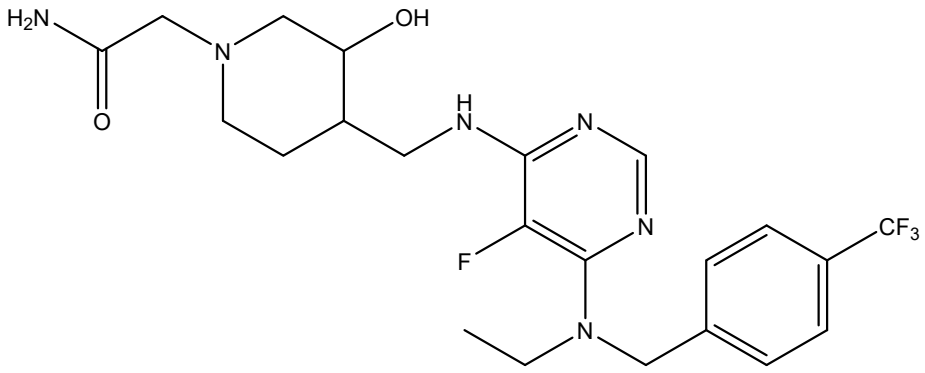
En una realización, el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo constituido por:

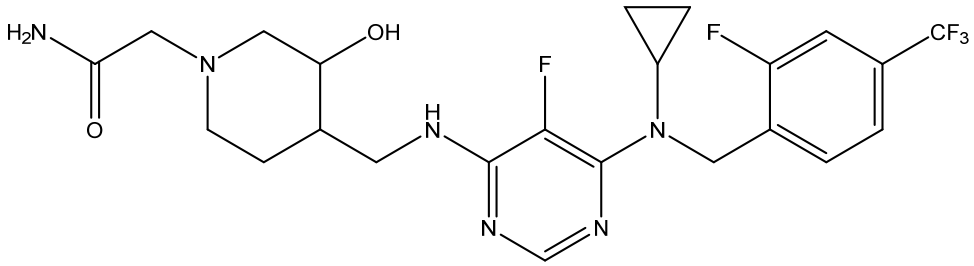

;


;

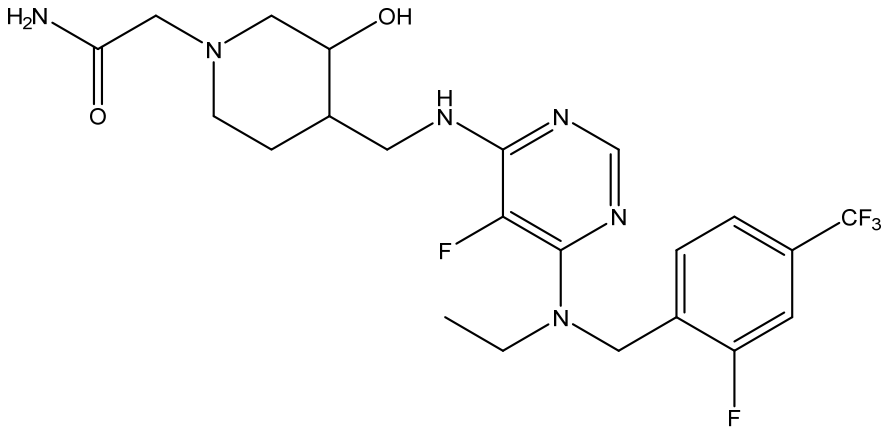

;


;

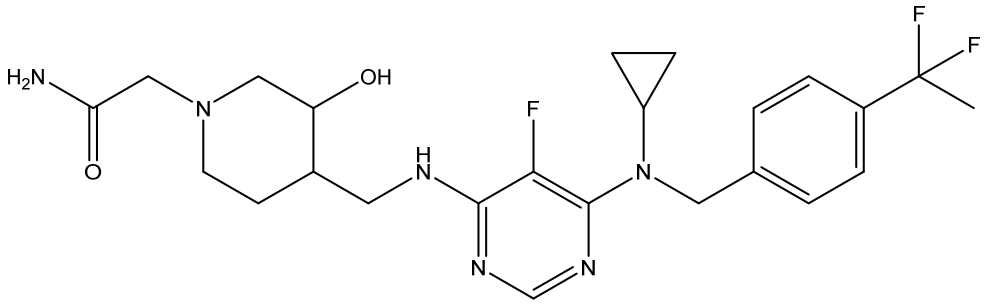

;



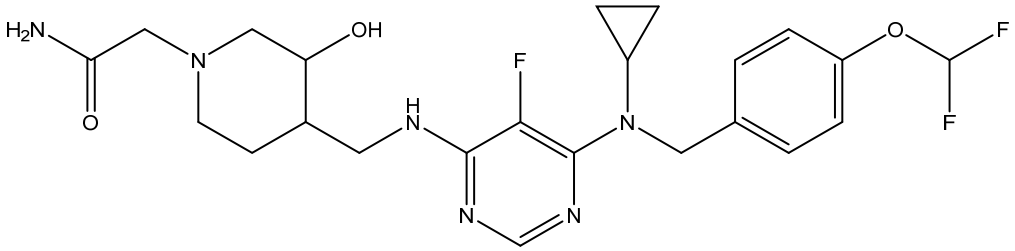
;



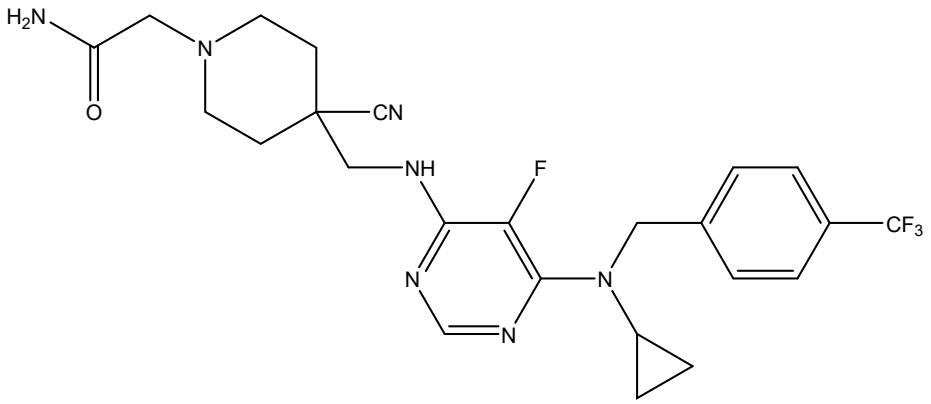
;



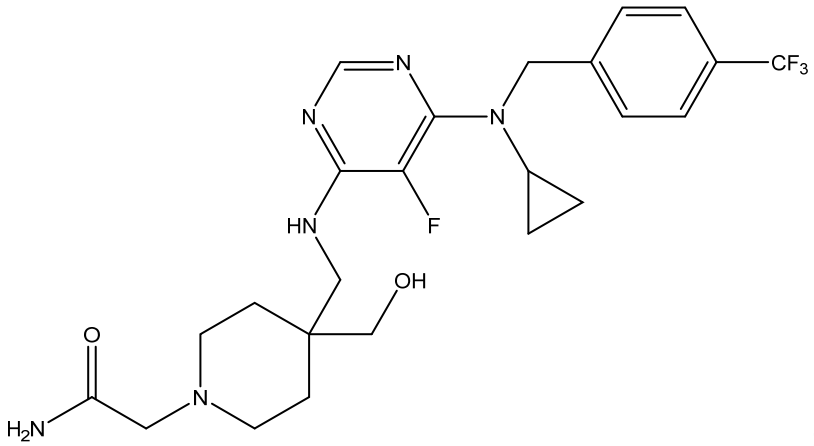
;



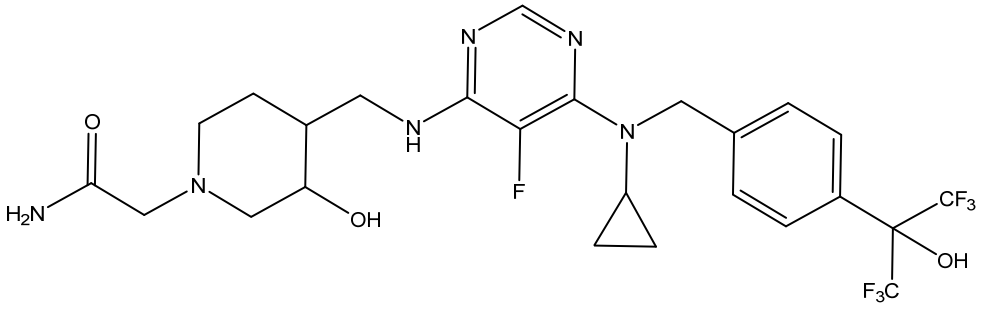
;



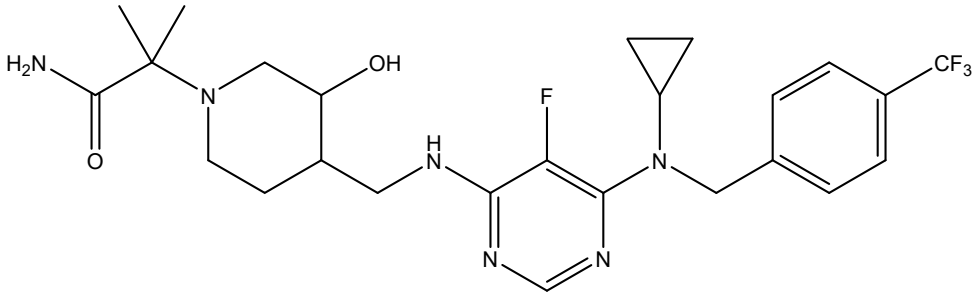
;



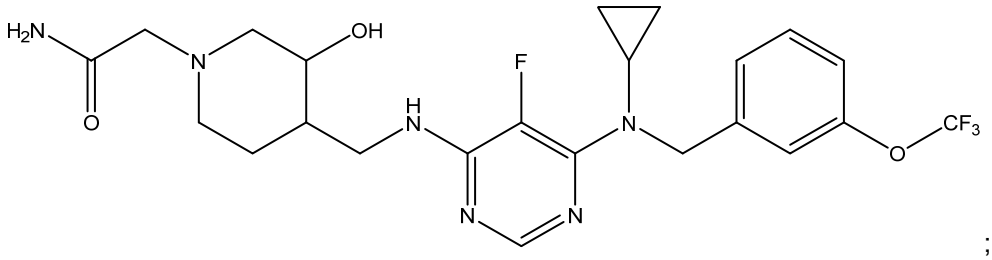
;



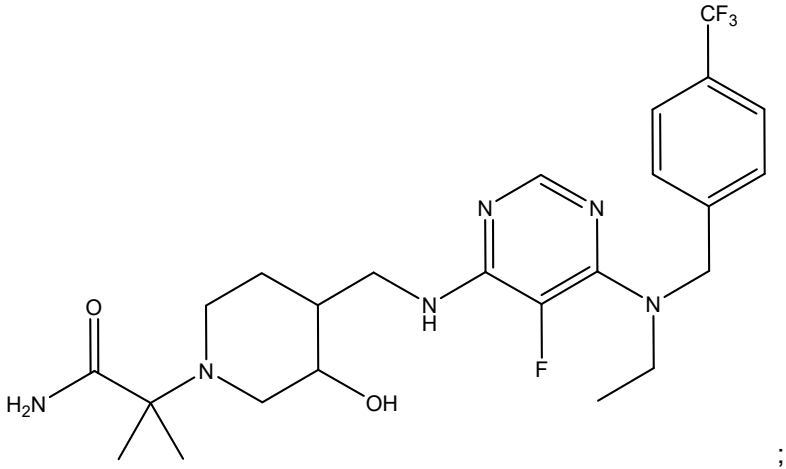
;



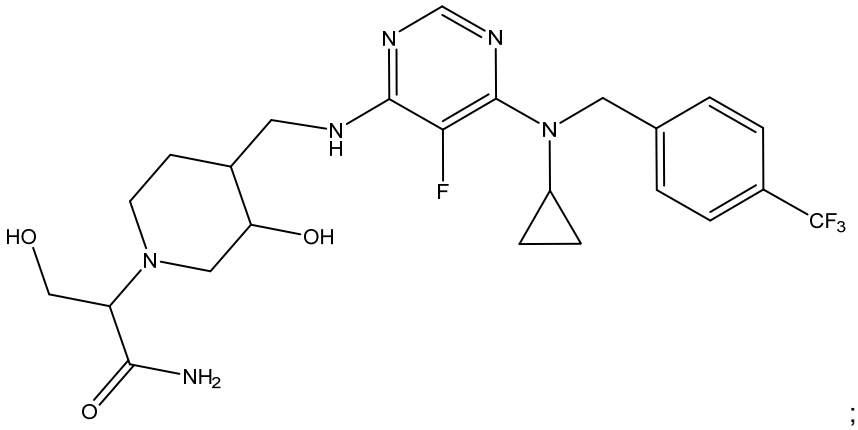
;



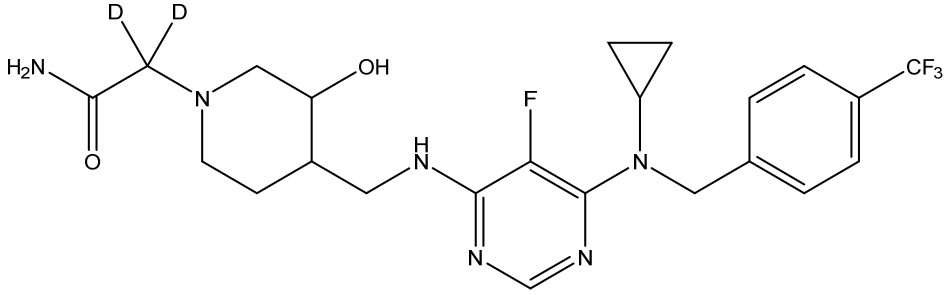
;



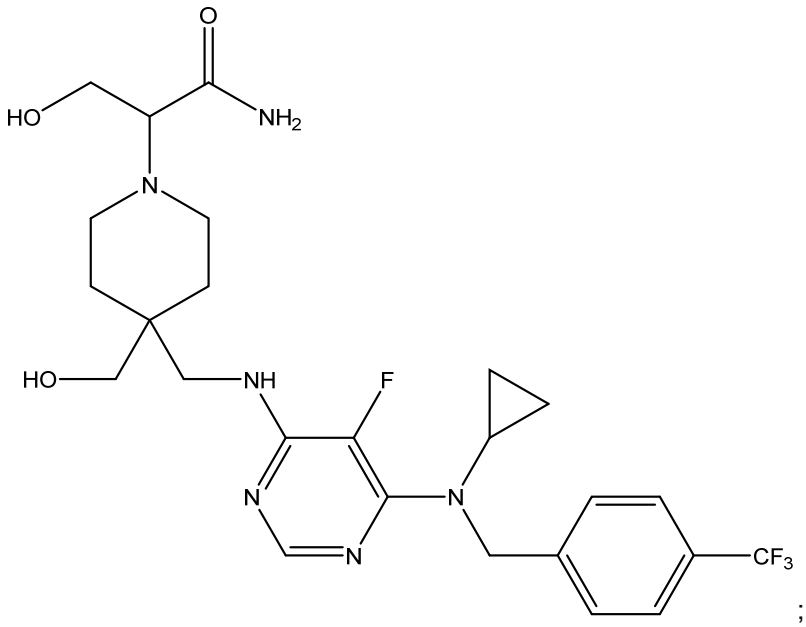
;



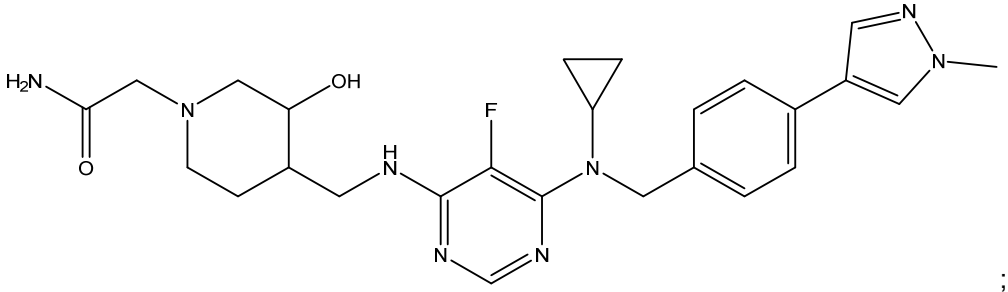
;



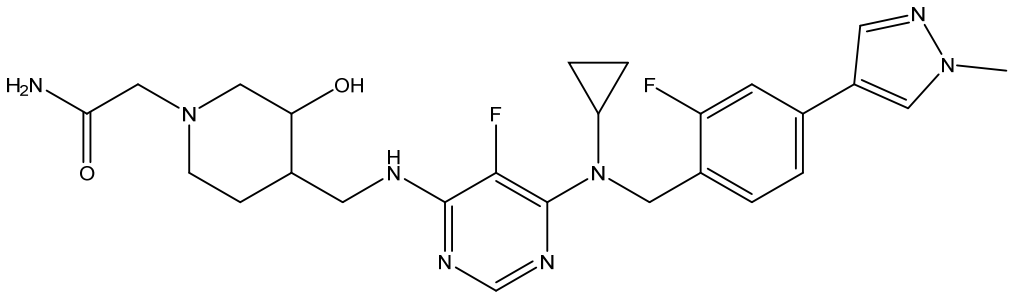
;



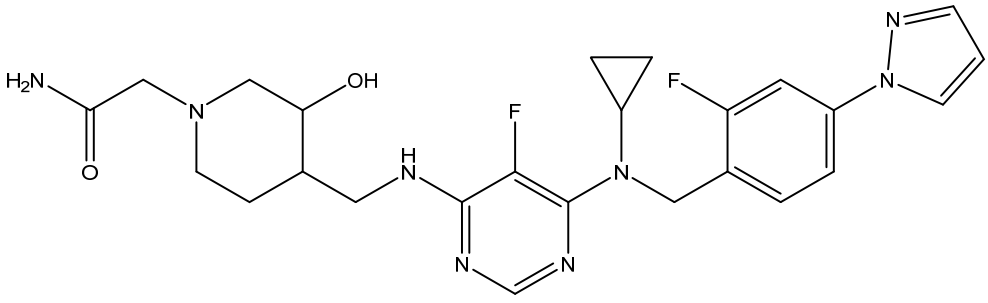
;



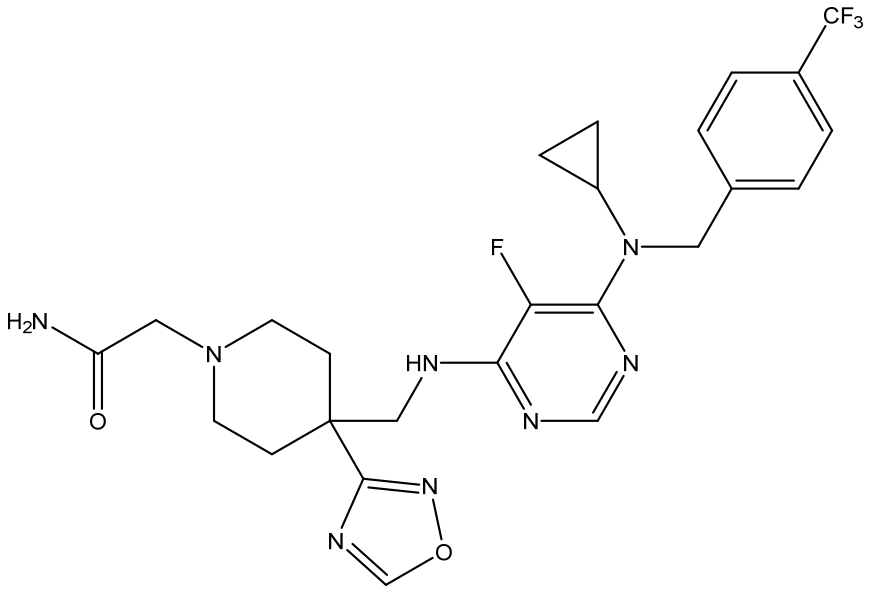
;



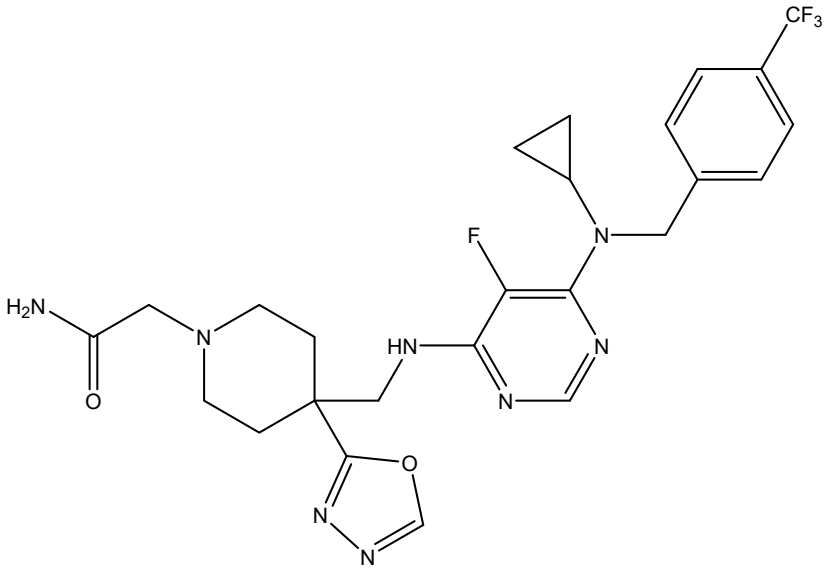
;



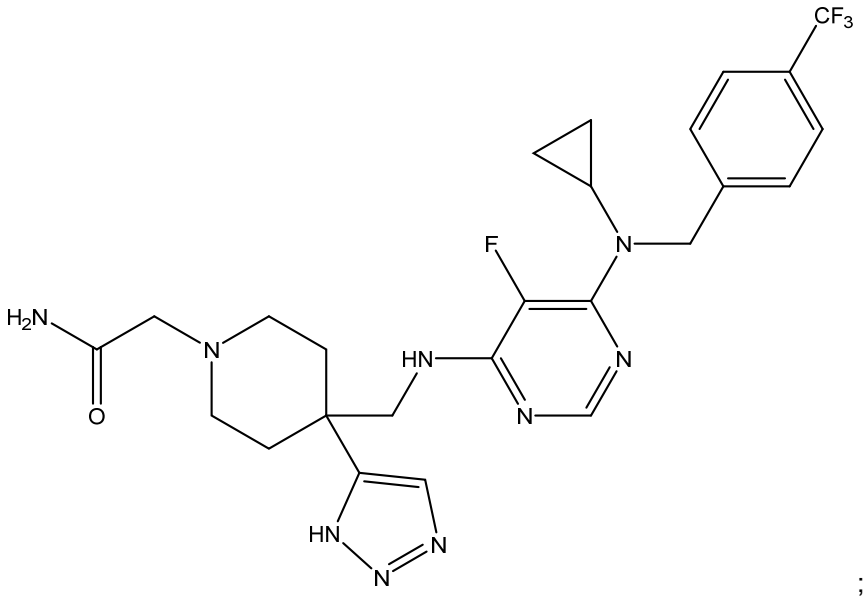
;



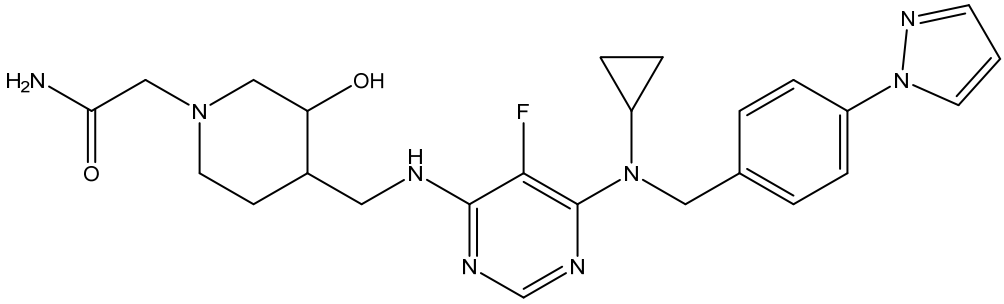
;



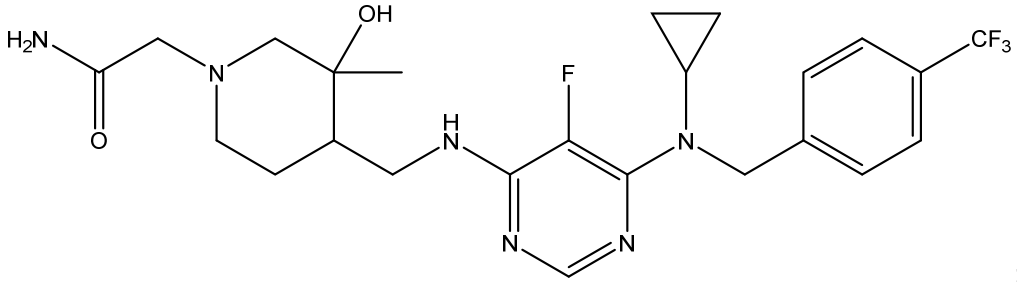
;



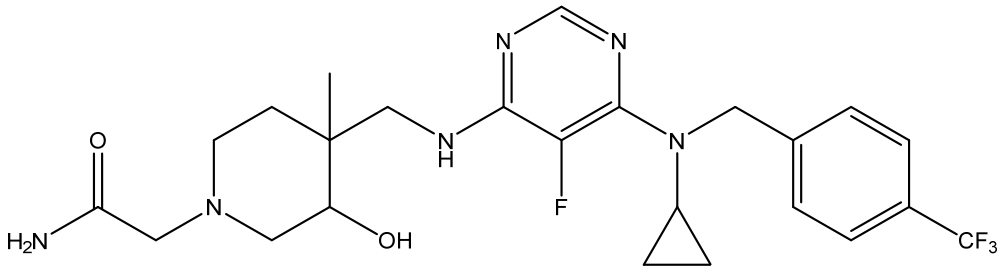
;



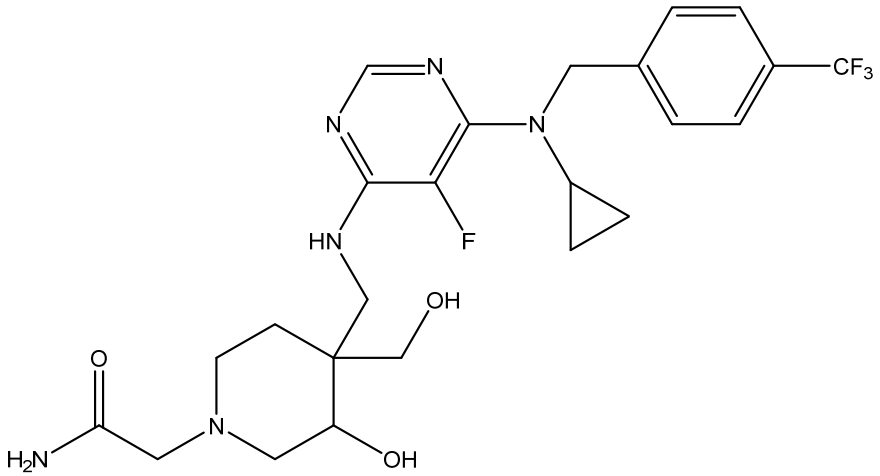
;



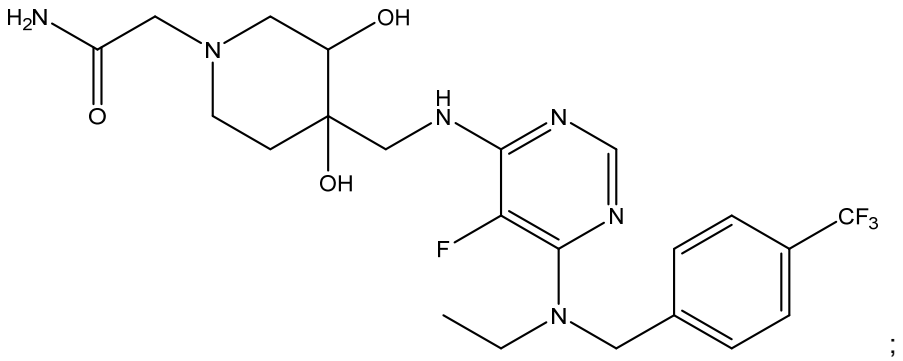
;



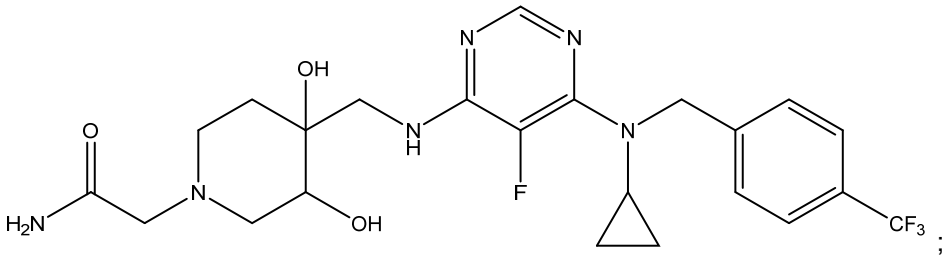
;



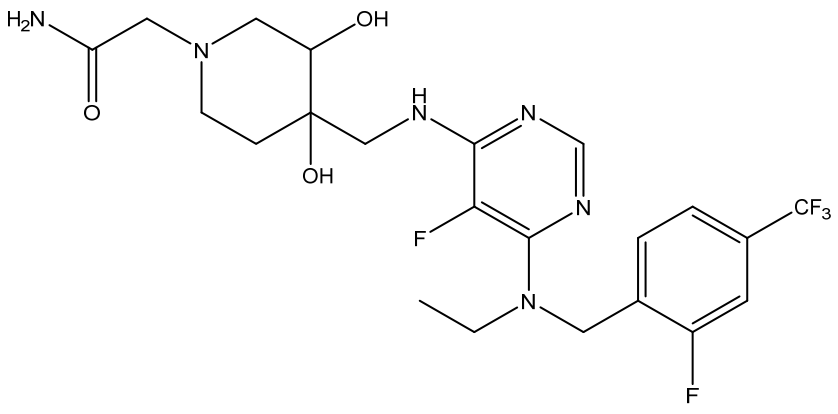
;



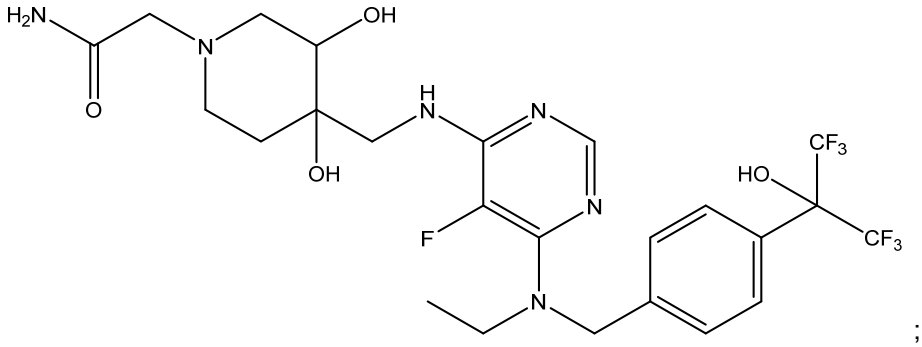
;



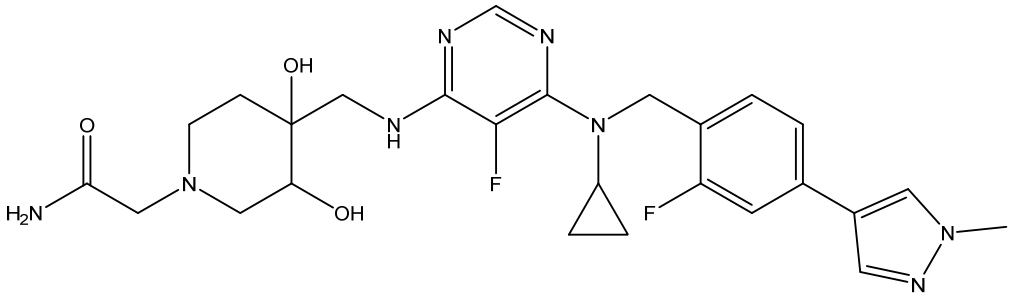
;



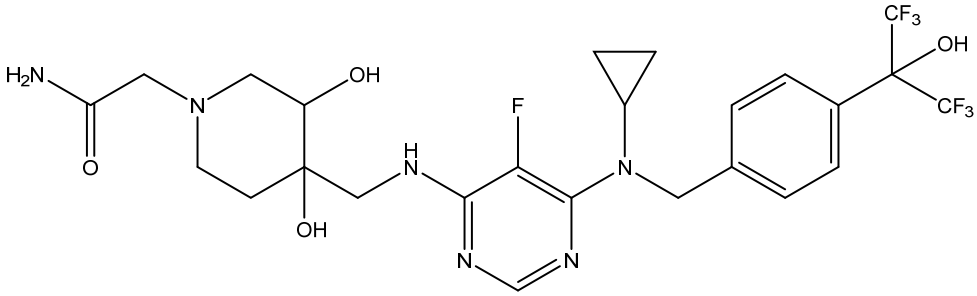
;



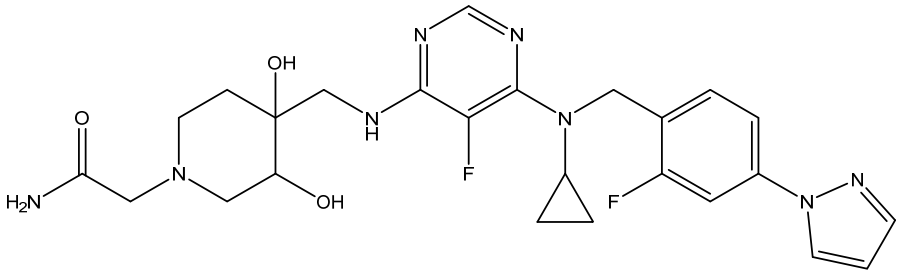
;



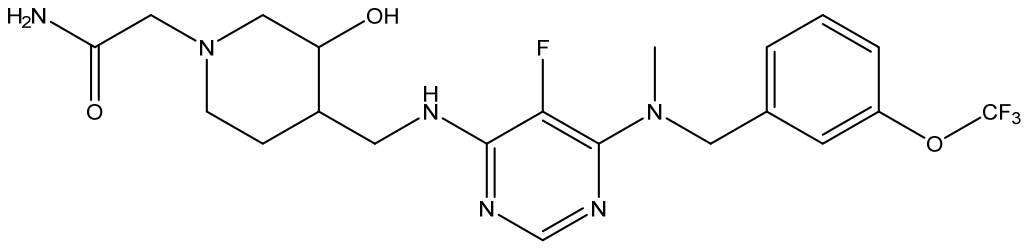
;



;



y



;

o un estereoisómero o sal o sal de un estereoisómero de esta.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*S*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*S*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

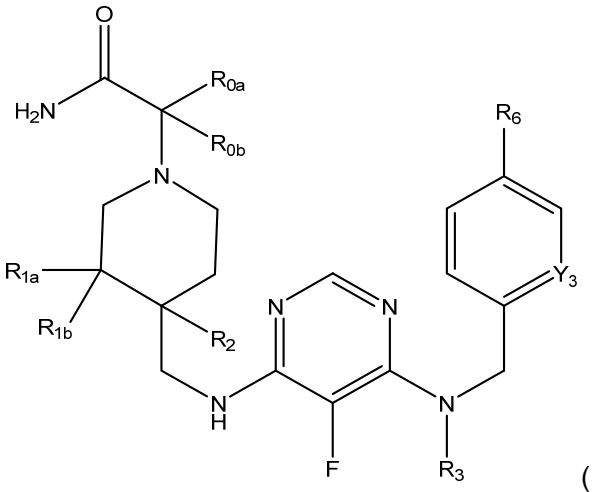
2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En una realización preferida, el compuesto de la invención es:

2-((3*S*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida.

En otra realización particular, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de estos, donde R_{0a} se selecciona del grupo constituido por -CN, heteroaliciclilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y R_{0b} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas realizaciones preferidas, R_{0a} es heteroarilo sustituido o no sustituido. En otras realizaciones más preferidas, R_{0a} es piridinilo sustituido o no sustituido. En realizaciones aún más preferidas, R_{0b} es hidrógeno.

En algunas realizaciones descritas en la presente, el compuesto, estereoisómero o sal tiene una estructura de Fórmula (IV):



(IV),

donde:

R_{0a} es un piridinilo sustituido o no sustituido; R_{0b} es hidrógeno; R_{1a} es hidroxilo;

R_{1b} es hidrógeno; R_2 es hidrógeno o hidroxilo; R_3 es etilo o ciclopropilo;

R_6 es CF_3; e Y_3 es CR_8, donde R_8 es hidrógeno o fluoro.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{0a} se selecciona del grupo constituido por CN, piridinilo y tetrahidropiranilo; R_{0b} es hidrógeno; R_{1a} es hidroxilo; R_{1b} es hidrógeno; R_2 es hidrógeno o hidroxilo; R es hidrógeno; R_3 es etilo o ciclopropilo; R_4 es hidrógeno; R_5 es hidrógeno; R_6 es CF_3; R_7 es hidrógeno; e Y_1, Y_2 e Y_3 son cada uno CH.

En algunas realizaciones descritas en la presente, R_{0a} es piridinilo; R_{0b} es hidrógeno; R_{1a} es hidroxilo; R_{1b} es hidrógeno; R_2 es hidrógeno o hidroxilo; R es hidrógeno; R_3 es etilo o ciclopropilo; R_4 es hidrógeno; R_5 es hidrógeno; R_6 es CF_3; R_7 es hidrógeno; e Y_1, Y_2 e Y_3 son cada uno CH.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de este, donde: R_{0a} se selecciona del grupo constituido por CN, piridinilo y tetrahidropiranilo; R_{0b} es hidrógeno; R_{1a} es hidroxilo; R_{1b} es

hidrógeno; R_2 es hidrógeno o hidroxilo; R es hidrógeno; R_3 es etilo o ciclopropilo; R_4 es hidrógeno; R_5 es hidrógeno; R_6 es CF_3; R_7 es hidrógeno; e Y_1, Y_2 e Y_3 son cada uno CH.

En otra realización más preferida, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de este, donde: R_{0a} es piridinilo; R_{0b} es hidrógeno; R_{1a} es hidroxilo; R_{1b} es hidrógeno; R_2 es hidrógeno o hidroxilo; R es hidrógeno; R_3 es etilo o ciclopropilo; R_4 es hidrógeno; R_5 es hidrógeno; R_6 es CF_3; R_7 es hidrógeno; e Y_1, Y_2 e Y_3 son cada uno CH.

En otra realización descrita en la presente, el compuesto, sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

A7-59

rac-2-ciano-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-62

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

A7-63

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

A7-71

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida,

D5-7"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

D5-7-1

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

1.er isómero mayoritario eluido,

D5-7-2

rel-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-

(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida, 2.º isómero mayoritaio eluido, y

D5-8"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida.

En algunos casos, el compuesto, sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

A7-59

rac-2-ciano-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

A7-62

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

A7-63

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

A7-71

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida,

D5-7"

rel-2-((3*R,*4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

D5-7-1

rel-(*R*)-2-((3*R,*4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

rel-(*R*)-2-((3*S,*4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida y

D5-8"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida.

En algunos casos, el compuesto, sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

2-ciano-2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida,

2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida y 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida.

En algunos casos, el compuesto, sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

A7-62

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

A7-63

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

D5-7"

rel-2-((3*R,*4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida,

D5-7-1

rel-(*R*)-2-((3*R,*4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S,*4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida, 1.er isómero mayoritario eluido,

D5-7-2

rel-(*R*)-2-((3*R,*4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S,*4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida, 2.º isómero mayoritario eluido, y

D5-8"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida, enantioméricamente enriquecida.

En algunos casos, el compuesto, sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por:

A7-62

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

A7-63

rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

D5-7"

rel-2-((3*R,*4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

D5-7-1

rel-(*R*)-2-((3*R,*4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida,

rel-(*R*)-2-((3*S,*4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida y

D5-8"

rel-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida.

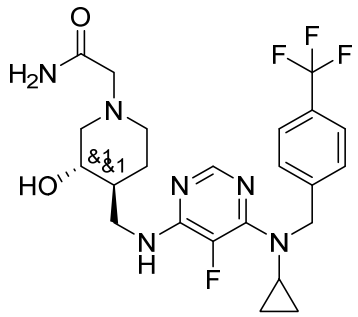
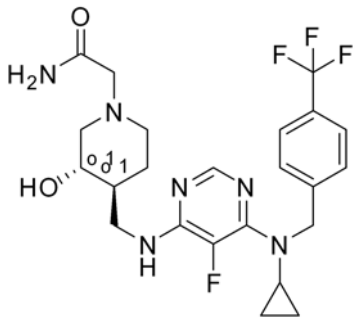
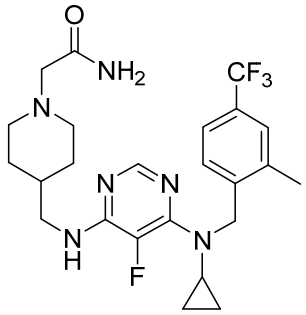
En algunas realizaciones, siempre que se especifique un halógeno como sustituyente, el halógeno se seleccionará entre fluoro o cloro.

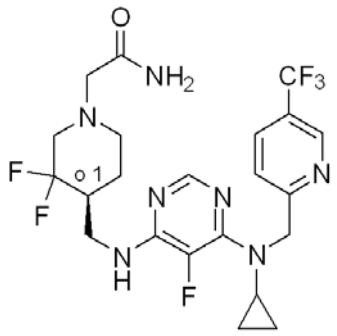
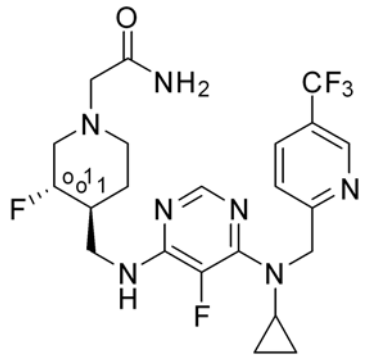
Las realizaciones y descripciones particulares utilizadas en la presente son para ilustrar diferentes alternativas de la divulgación y las realizaciones se pueden combinar con otras realizaciones aplicables.

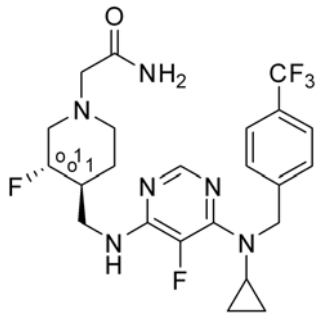
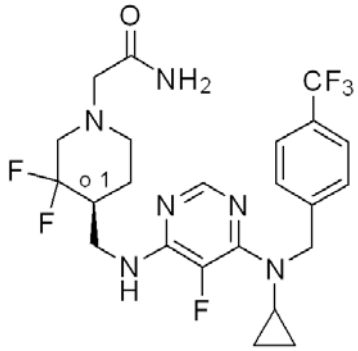
En la siguiente Tabla 1 se describen ejemplos específicos de los compuestos.

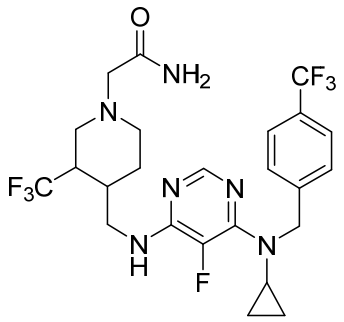
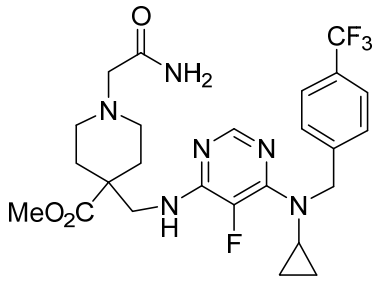
Tabla 1. Compuestos ilustrativos según su estructura y nombre.

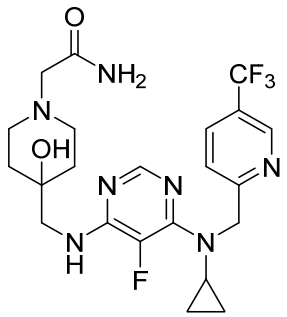
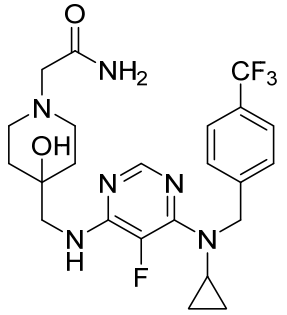
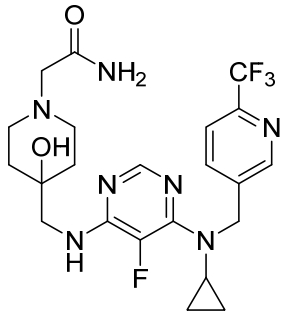
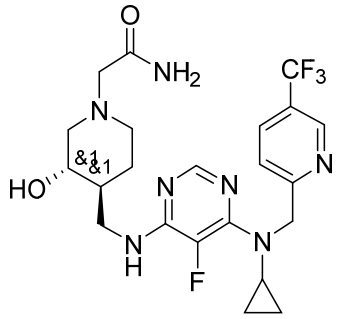
Ej. n.º	Estructura	Nombre

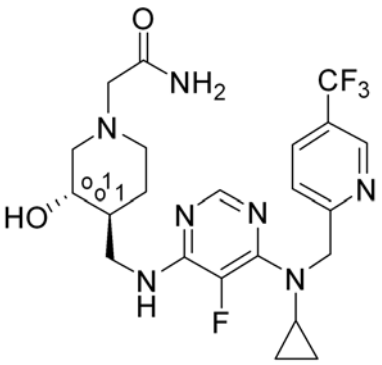
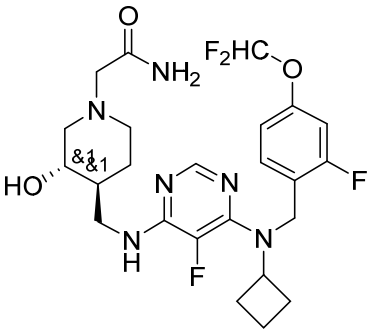
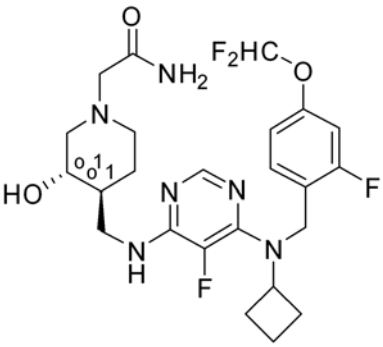
A7-1		**A7-1** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-1-1		**A7-1-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-1-2		**A7-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-2		**A7-2** 2-(4-(((6-(ciclopropil(2-metil-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

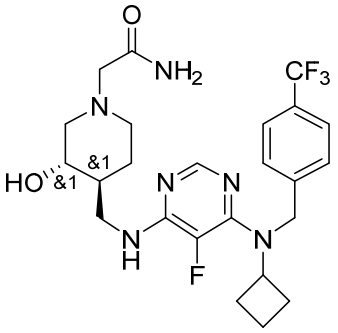
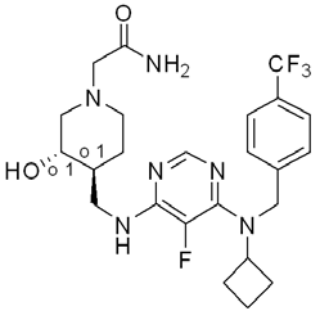
A7-3-1		**A7-3-1** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-3-2		**A7-3-2** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-4-1		**A7-4-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido
A7-4-2		**A7-4-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.° isómero eluido

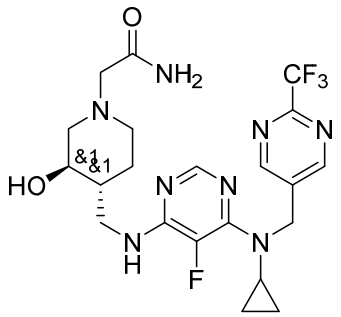
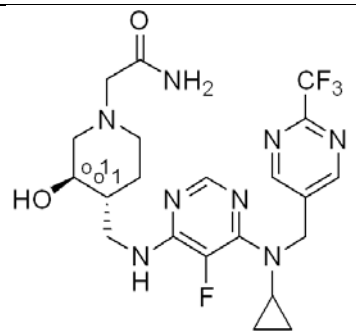
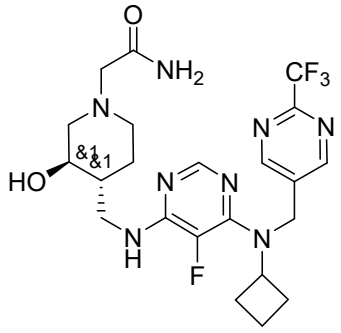
A7-5-1		**A7-5-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-5-2		**A7-5-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-6-1		**A7-6-1** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-6-2		**A7-6-2** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

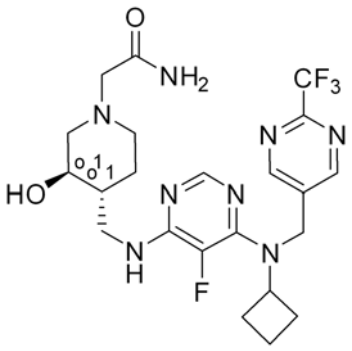
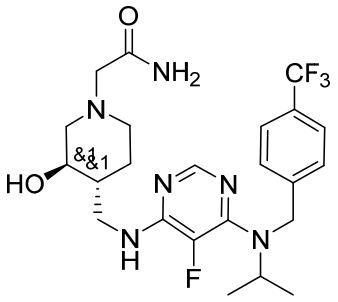
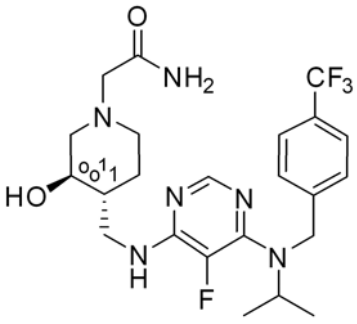
A7-7-1		**A7-7-1** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-7-2		**A7-7-2** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-7-3		**A7-7-3** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida 3.er isómero eluido
A7-7-4		**A7-7-4** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida 4.° isómero eluido
A7-8		**A7-8** 1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo

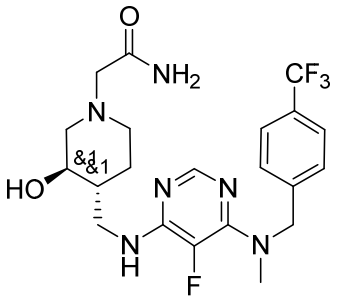
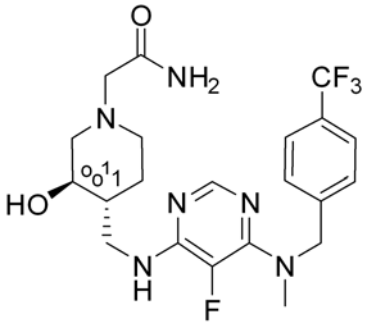
A7-9		**A7-9** 2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-10		**A7-10** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-11		**A7-11** 2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-14		**A7-14** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

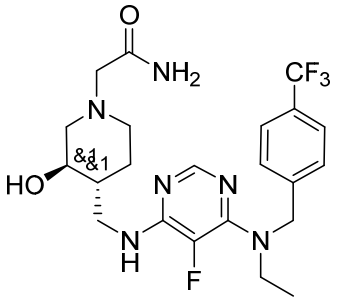
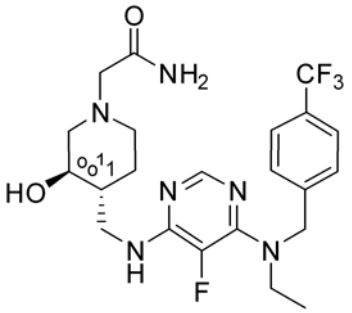
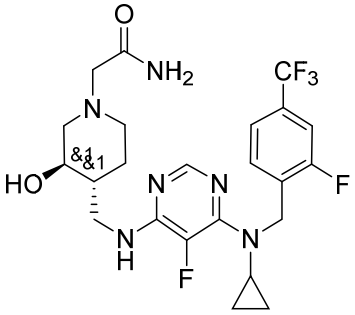
A7-14-1		**A7-14-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-14-2		**A7-14-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-15		**A7-15** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-15-1		**A7-15-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

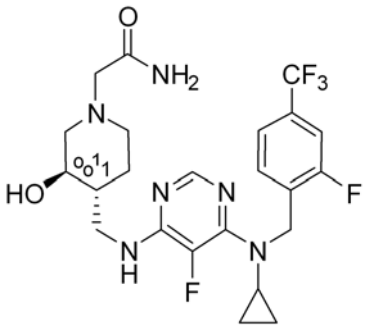
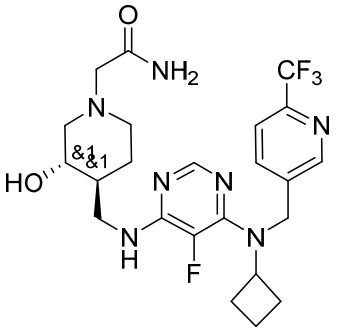
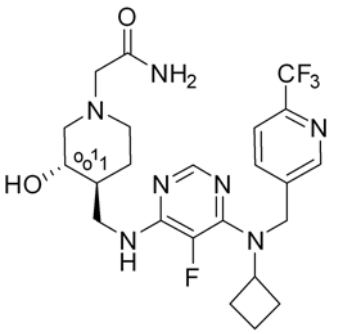
A7-15-2		**A7-15-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-16		**A7-16** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-16-1		**A7-16-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-16-2		**A7-16-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

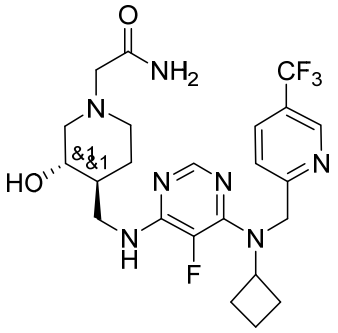
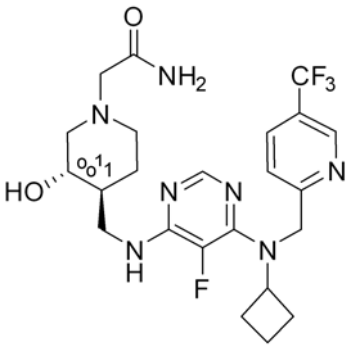
A7-17		**A7-17** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-17-1		**A7-17-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-*4*-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-17-2		**A7-17-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-18		**A7-18** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

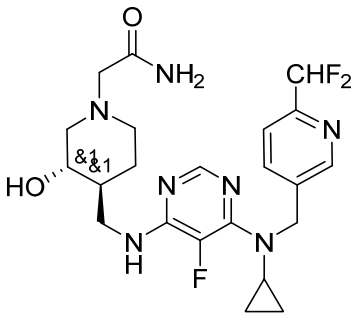
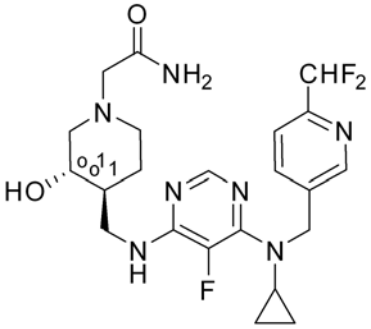
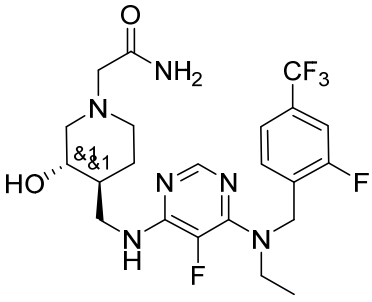
A7-18-1		**A7-18-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-18-2		**A7-18-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-19		**A7-19** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-19-1		**A7-19-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

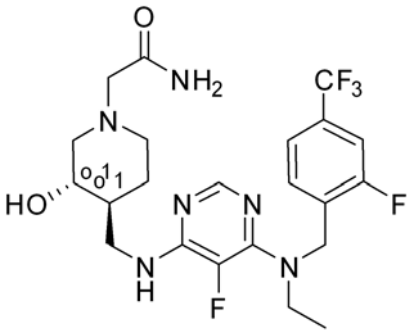
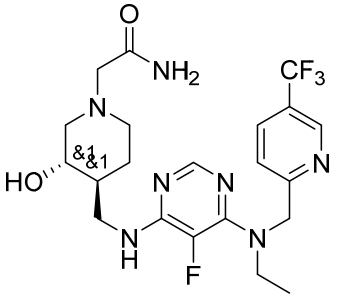
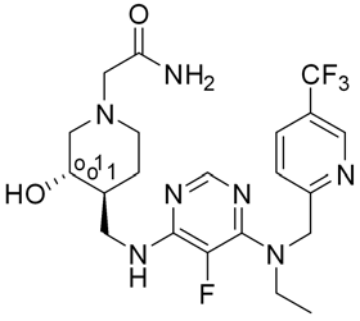
A7-19-2		**A7-19-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-20		**A7-20** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-20-1		**A7-20-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-20-2		**A7-20-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

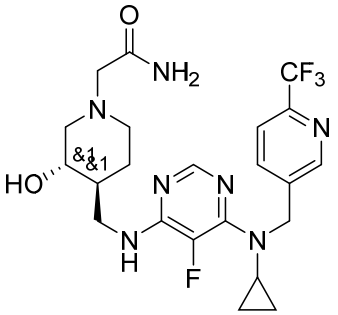
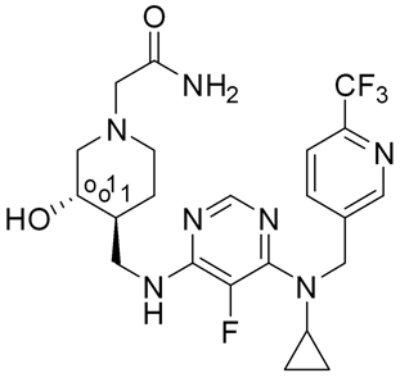
A7-21		**A7-21** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-21-1		**A7-21-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido
A7-21-2		**A7-21-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.° isómero eluido
A7-22		**A7-22** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

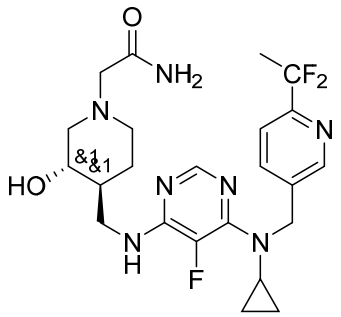
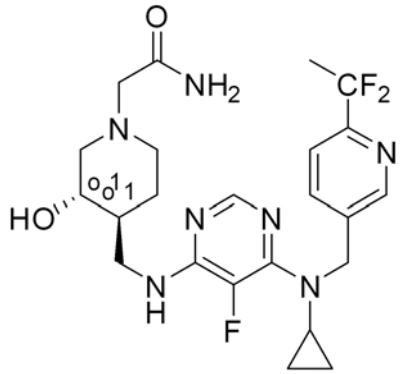
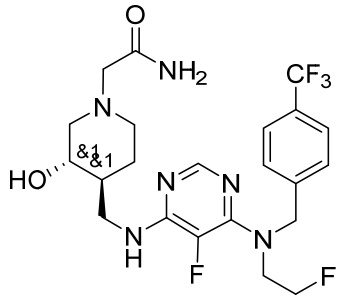
A7-22-1		**A7-22-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.° isómero eluido
A7-22-2		**A7-22-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido
A7-23		**A7-23** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-23-1		**A7-23-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

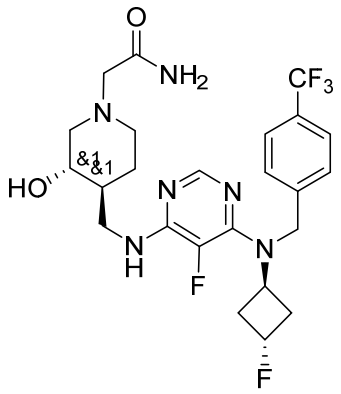
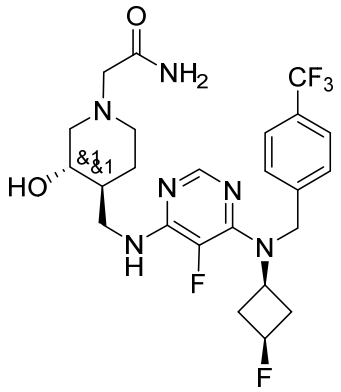
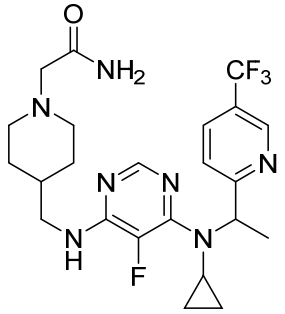
A7-23-2		**A7-23-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-24		**A7-24** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-24-1		**A7-24-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-24-2		**A7-24-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

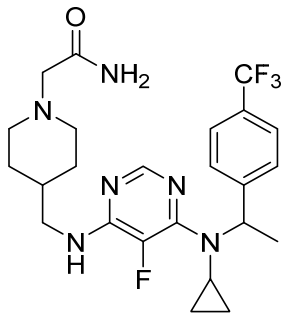
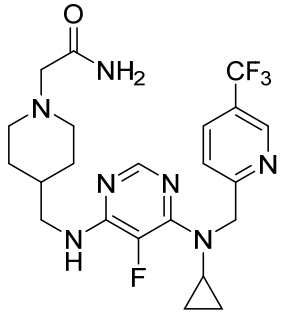
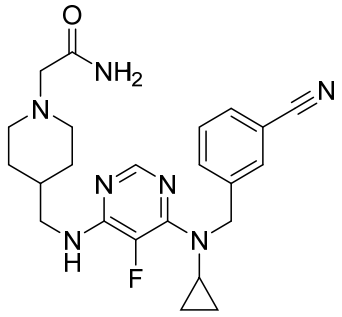
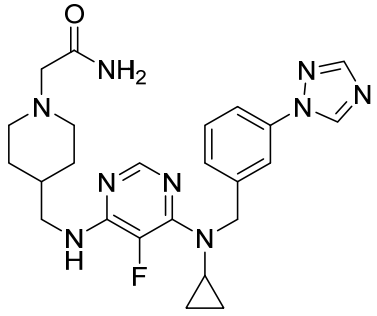
A7-25		**A7-25** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-25-1		**A7-25-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-25-2		**A7-25-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-26		**A7-26** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

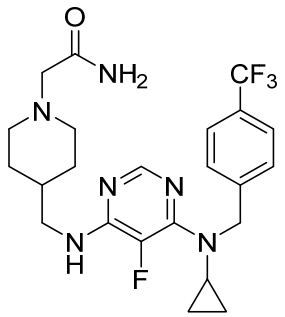
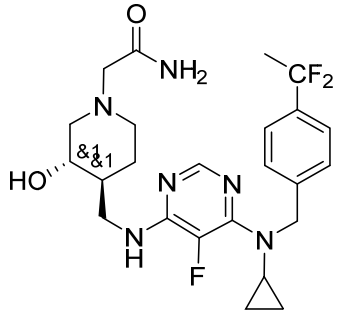
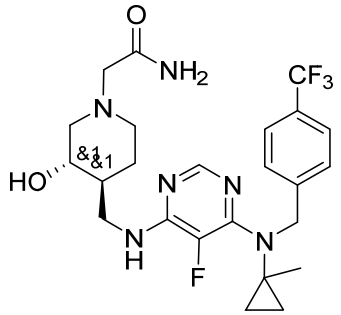
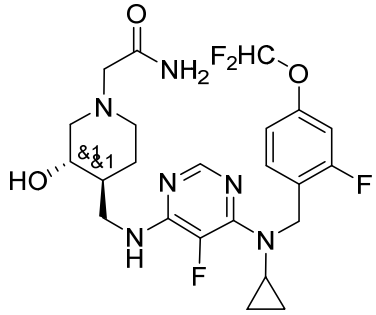
A7-26-1		**A7-26-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-26-2		**A7-26-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-27		**A7-27** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-27-1		**A7-27-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

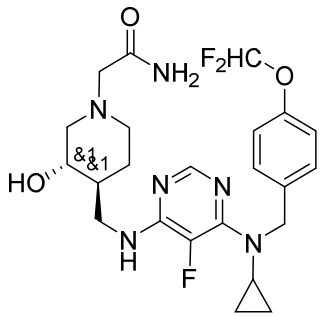
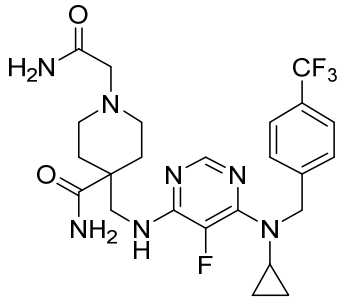
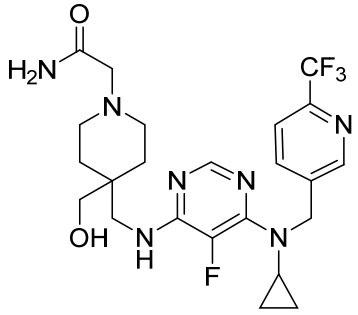
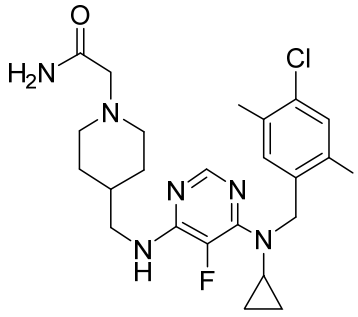
A7-27-2		**A7-27-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-28		**A7-28** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-28-1		**A7-28-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-28-2		**A7-28-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

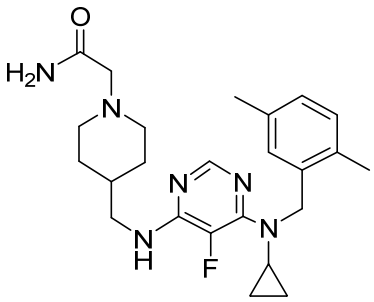
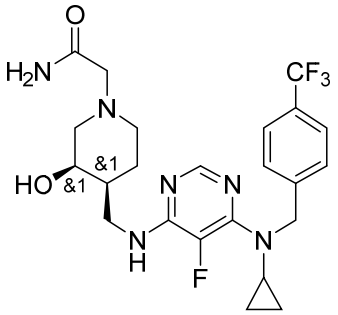
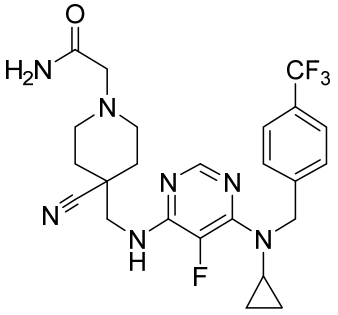
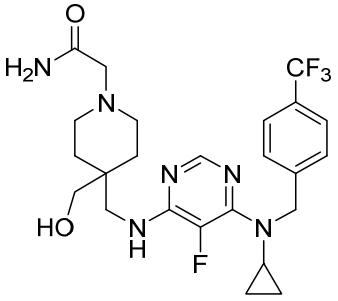
A7-29		**A7-29** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-29-1		**A7-29-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-29-2		**A7-29-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.$^{\circ}$ isómero eluido
A7-30		**A7-30** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((2-fluoroetil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

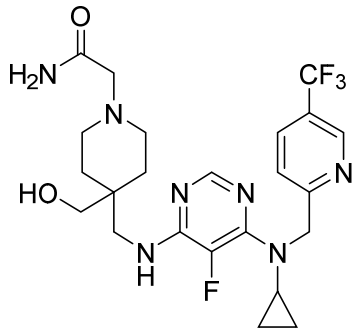
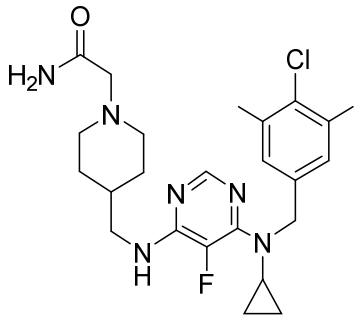
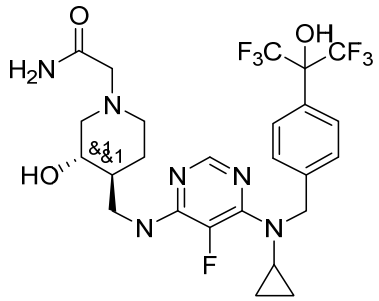
A7-31		**A7-31** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*R*,3*S*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-32		**A7-32** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*S*,3*R*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-33		**A7-33** 2-(4-(((6-(ciclopropil(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

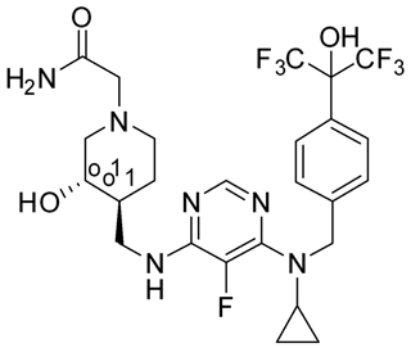
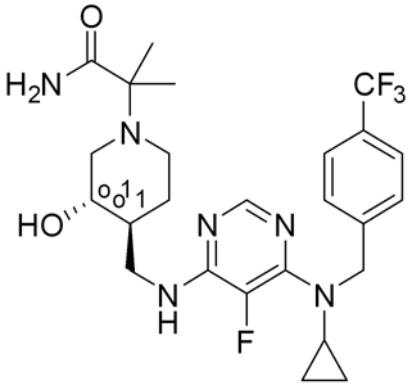
A7-34		**A7-34** 2-(4-(((6-(ciclopropil(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A7-35		**A7-35** 2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A7-36		**A7-36** 2-(4-(((6-((3-cianobencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A7-38		**A7-38** 2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

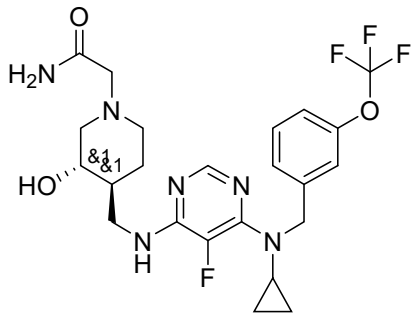
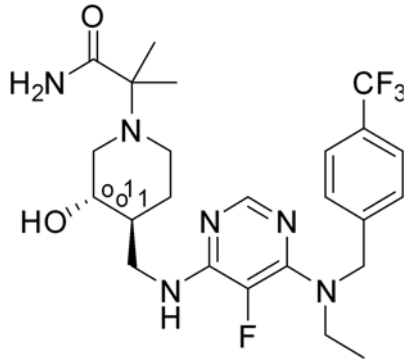
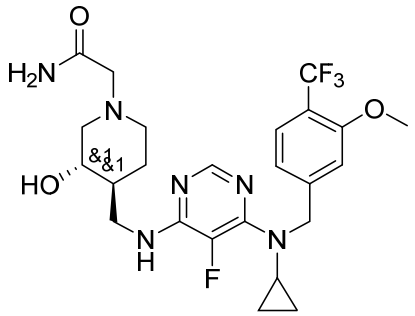
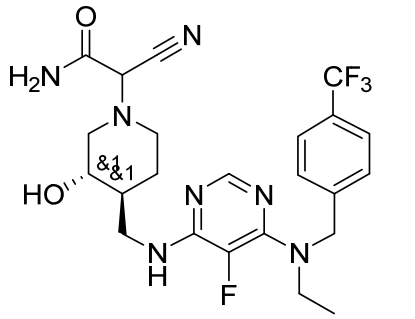
A7-39		**A7-39** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A7-40		**A7-40** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-41		**A7-41** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((1-metilciclopropil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-42		**A7-42** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

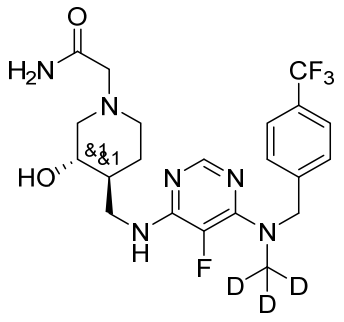
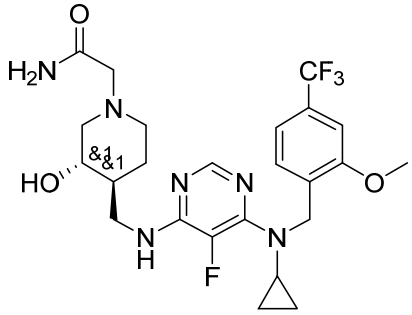
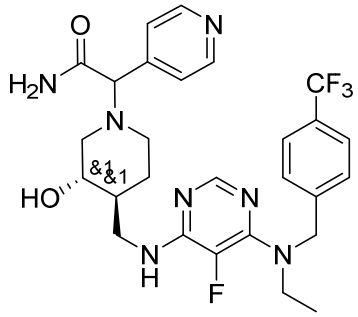
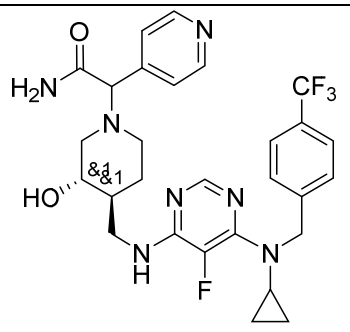
A7-43		**A7-43** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-44		**A7-44** 1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxamida
A7-45		**A7-45** 2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida
A7-46		**A7-46** 2-(4-(((6-((4-cloro-2,5-dimetilbencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

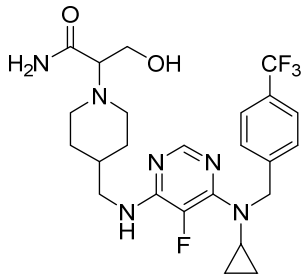
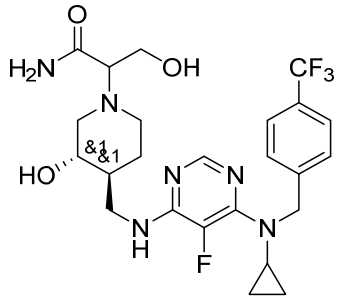
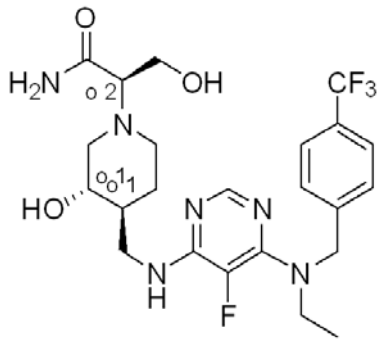
A7-47		**A7-47** 2-(4-(((6-(ciclopropil(2,5-dimetilbencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A7-49		**A7-49** *rac*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-50		**A7-50** 2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A7-51		**A7-51** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida

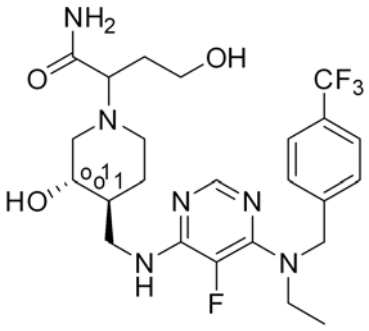
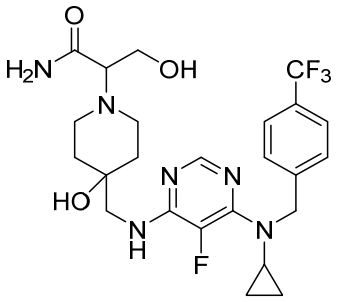
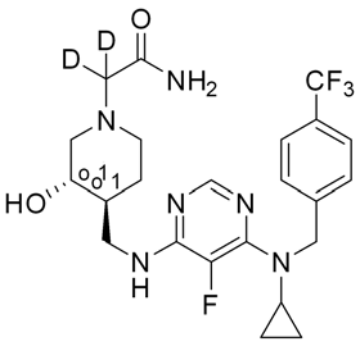
A7-52		**A7-52** 2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida
A7-53		**A7-53** 2-(4-(((6-((4-cloro-3,5-dimetilbencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A7-54		**A7-54** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

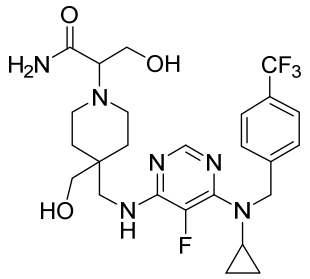
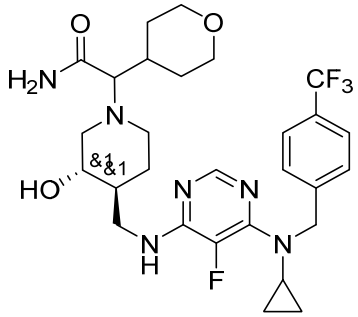
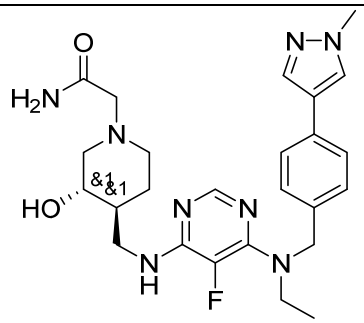
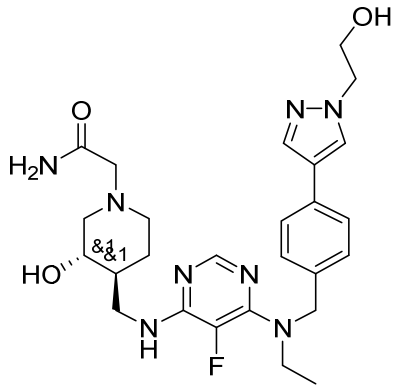
A7-54-1		**A7-54-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A7-54-2		**A7-54-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A7-55" Enantioméricamente enriquecida		**A7-55"** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida Enantioméricamente enriquecida

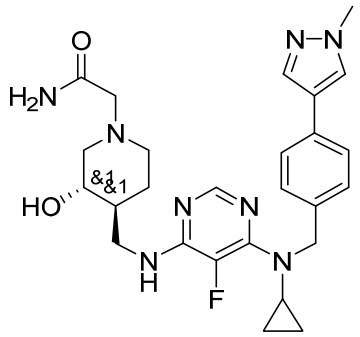
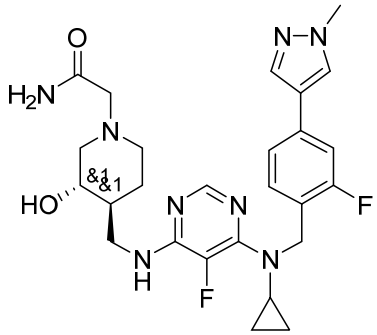
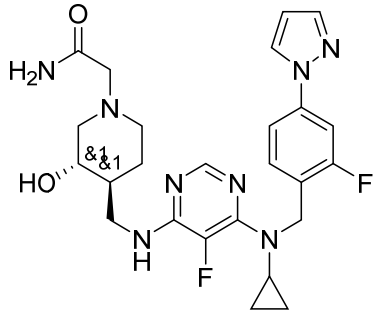
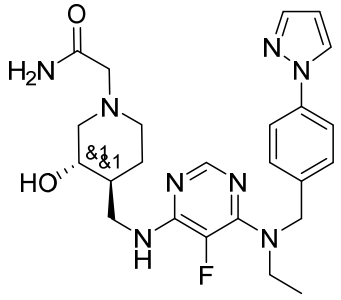
A7-56		**A7-56** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-57" Enantioméricamente enriquecida		**A7-57"** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida Enantioméricamente enriquecida
A7-58		**A7-58** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-59		**A7-59** *rac*-2-ciano-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

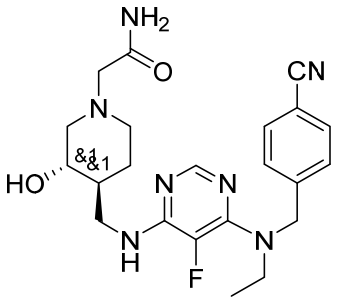
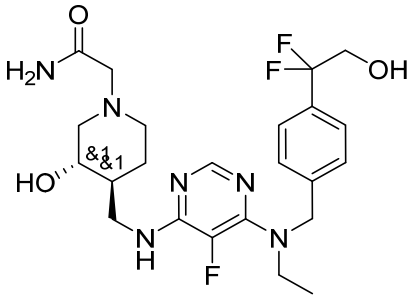
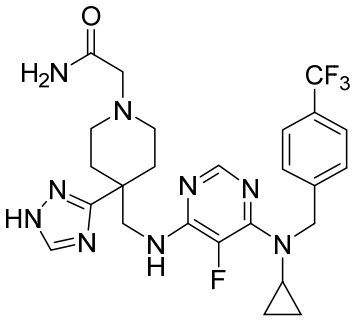
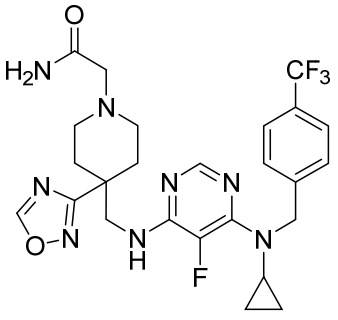
A7-60		**A7-60** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((metil-d_3)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-61		**A7-61** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-62		**A7-62** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida
A7-63		**A7-63** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida

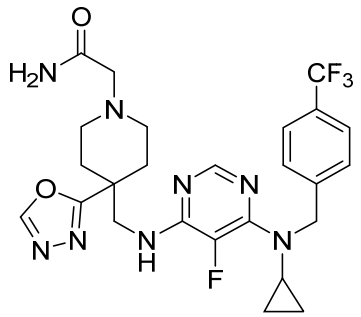
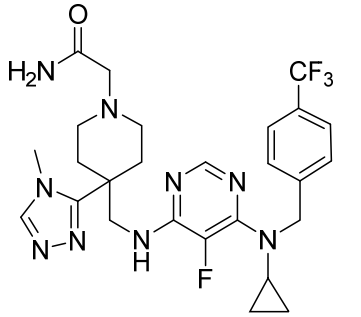
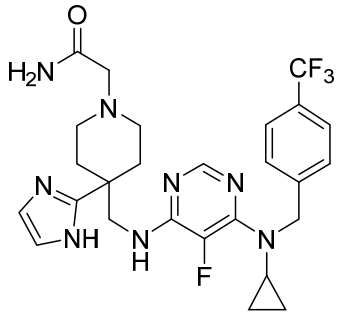
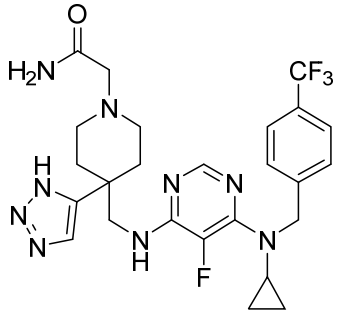
A7-64		**A7-64** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida
A7-65		**A7-65** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida
A7-66-1		**A7-66-1** *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida 1.er isómero mayoritario eluido

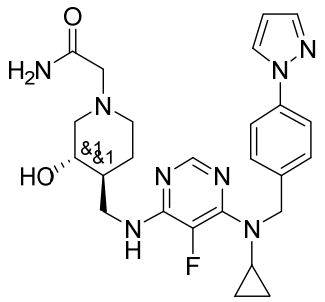
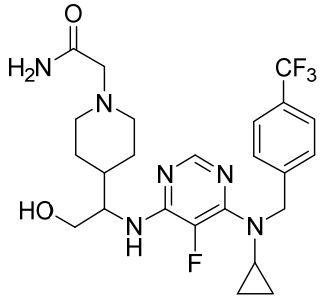
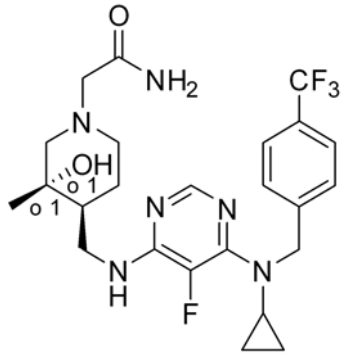
A7-66-2		**A7-66-2** *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida 2.º isómero mayoritario eluido.
A7-67" Enantioméricamente enriquecida		**A7-67"** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-hidroxibutanamida Enantioméricamente enriquecida
A7-68		**A7-68** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida
A7-69" Enantioméricamente enriquecida		**A7-69"** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2 Enantioméricamente enriquecida

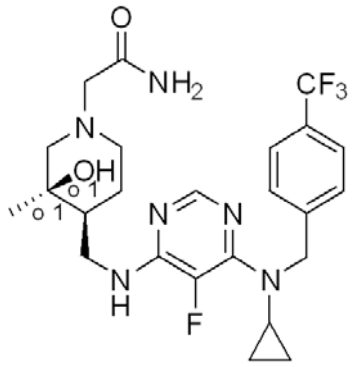
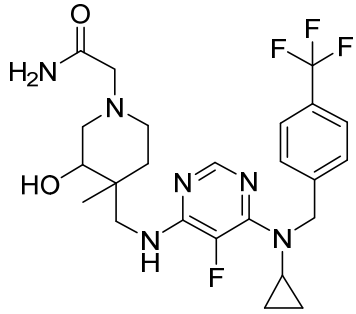
A7-70		**A7-70** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida
A7-71		**A7-71** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida
A7-72		**A7-72** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-73		**A7-73** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

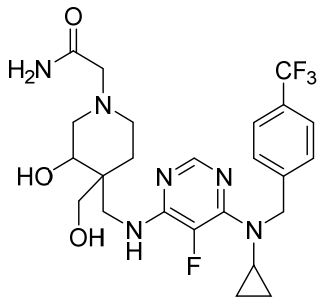
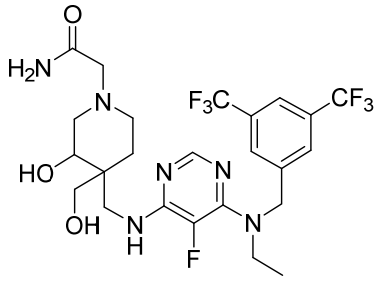
A7-74		**A7-74** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-75		**A7-75** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-76		**A7-76** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-77		**A7-77** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-Pirazol-1-il)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

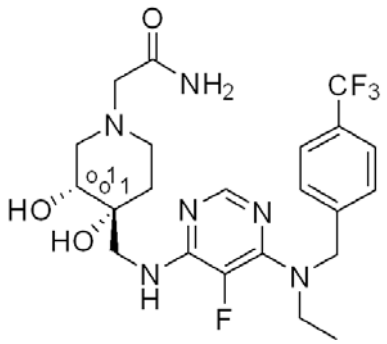
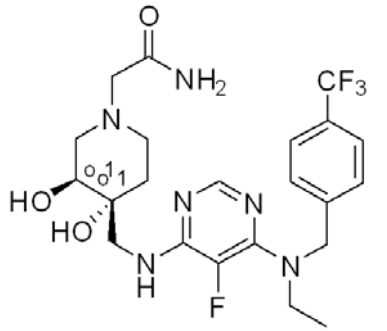
A7-78		**A7-78** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-79		**A7-79** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-80		**A7-80** 2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida
A7-81		**A7-81** 2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida

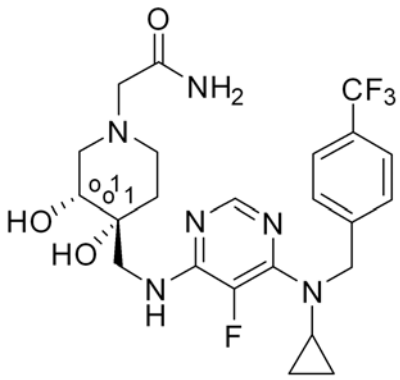
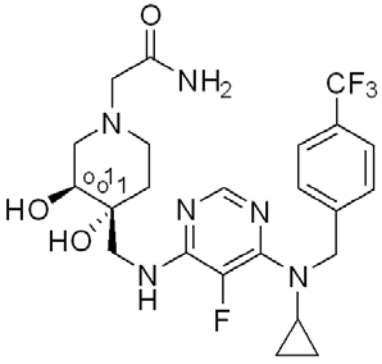
A7-82		**A7-82** 2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida
A7-83		**A7-83** 2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida
A7-84		**A7-84** 2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida
A7-85		**A7-85** 2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida

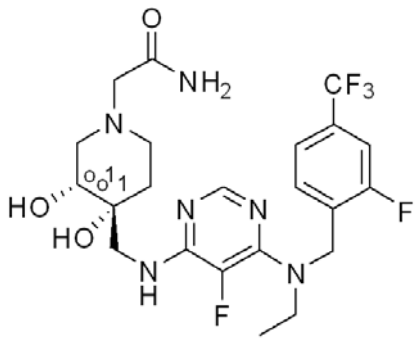
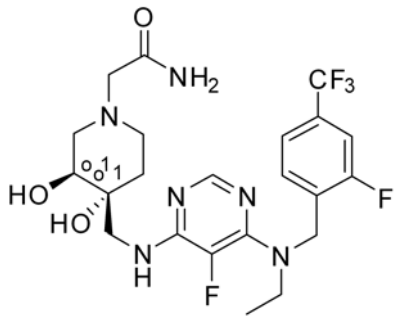
A7-86		**A7-86** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A7-87		**A7-87** 2-(4-(1-((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetamida
B4-1-1-1		**B4-1-1-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
B4-1-1-2		**B4-1-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida 2.$^{\circ}$ isómero eluido

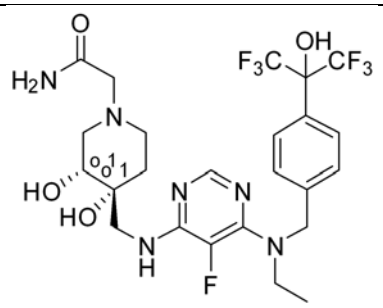
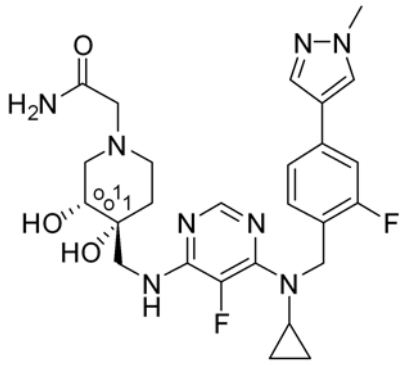
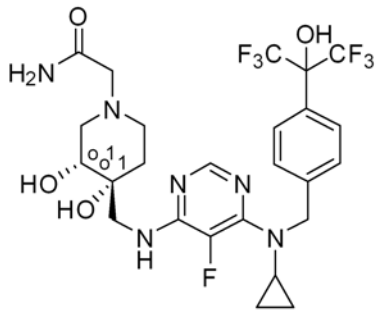
B4-1-2-1		**B4-1-2-1** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
B4-1-2-2		**B4-1-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
B4-2-1-1		**B4-2-1-1** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
B4-2-1-2		**B4-2-1-2** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

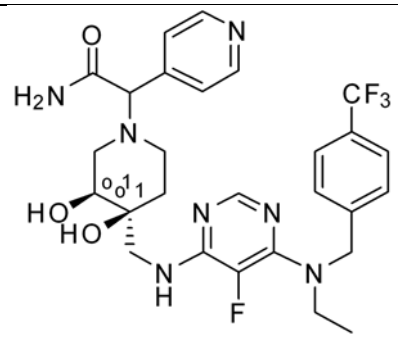
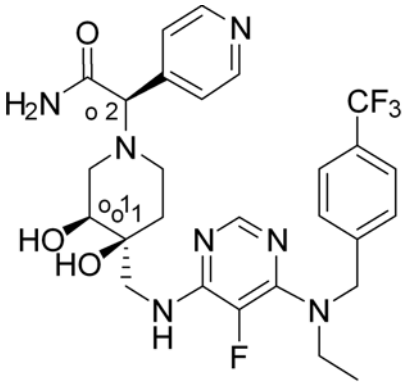
C4-1-1		**C4-1-1** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
C4-1-2		**C4-1-2** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
C4-2-1		**C4-2-1** 2-(4-(((6-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
C4-2-2		**C4-2-2** 2-(4-(((6-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

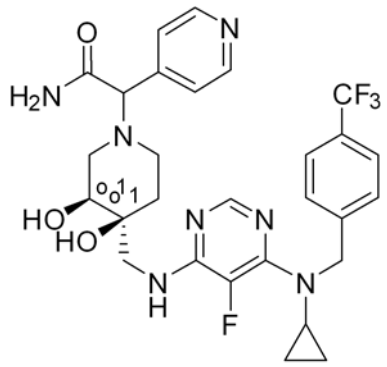
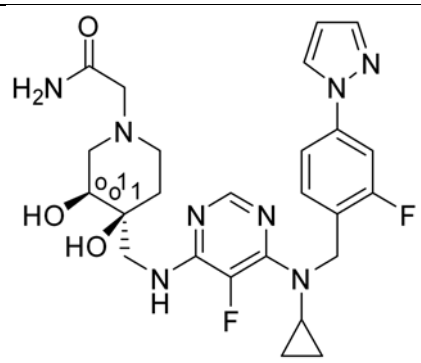
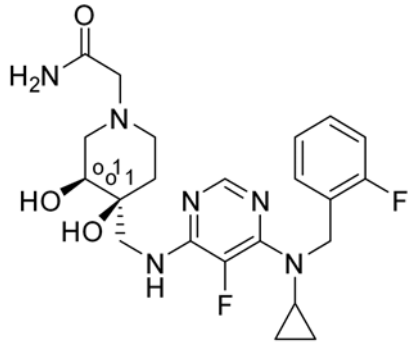
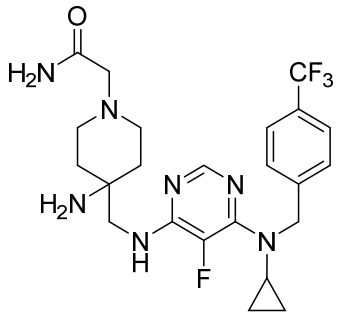
D5-1-1-1		**D5-1-1-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
D5-1-1-2		**D5-1-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
D5-1-2-1		**D5-1-2-1** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido
D5-1-2-2		**D5-1-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.° isómero eluido

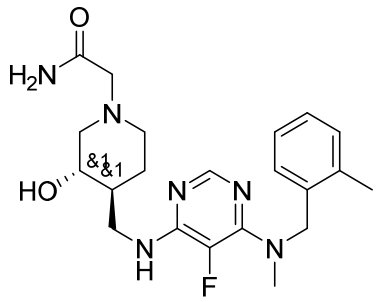
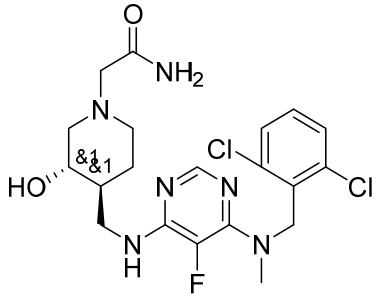
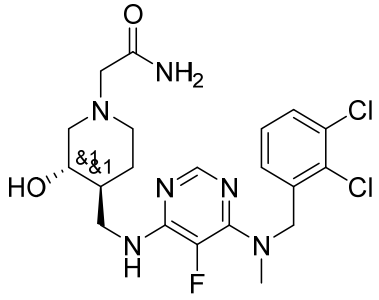
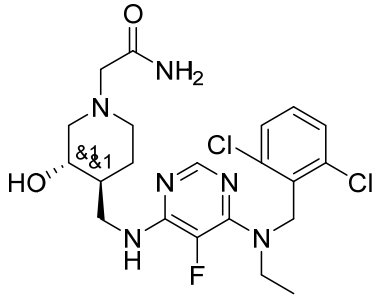
D5-2-1-1		**D5-2-1-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
D5-2-1-2		**D5-2-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
D5-2-2-1		**D5-2-2-1** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
D5-2-2-2		**D5-2-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

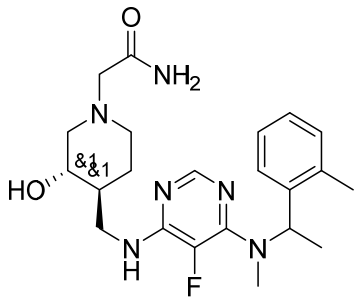
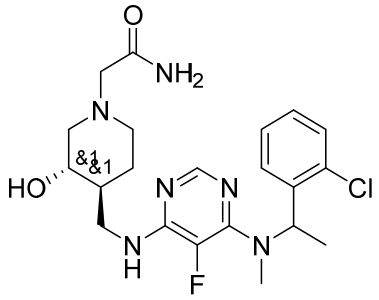
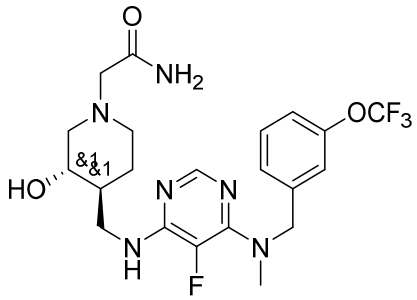
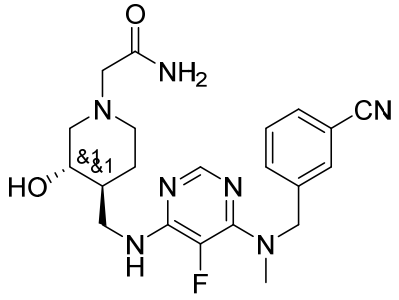
D5-3-1-1		**D5-3-1-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
D5-3-1-2		**D5-3-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
D5-3-2-1		**D5-3-2-1** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido
D5-3-2-2		**D5-3-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.° isómero eluido

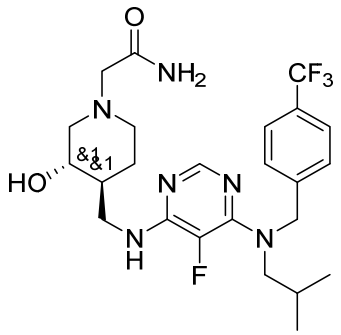
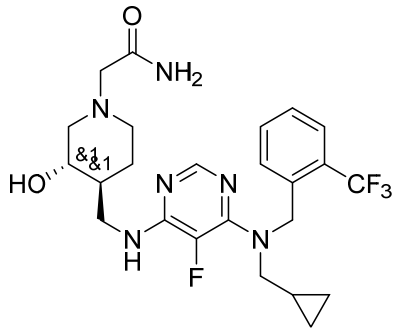
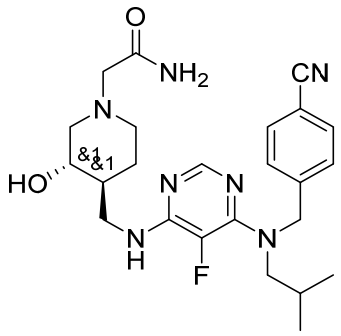
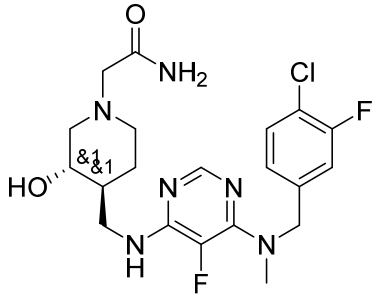
D5-4" Enantioméricamente enriquecida		**D5-4"** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Enantioméricamente enriquecida
D5-5-1		**D5-5-1** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Isómero mayoritario
D5-5-2		**D5-5-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Isómero minoritario
D5-6" Enantioméricamente enriquecida		**D5-6"** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Enantioméricamente enriquecida

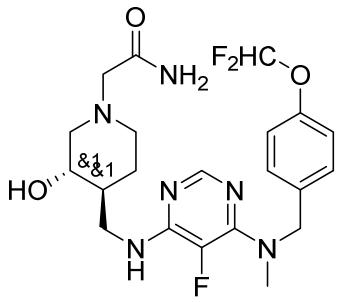
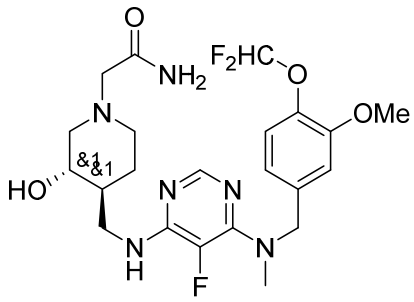
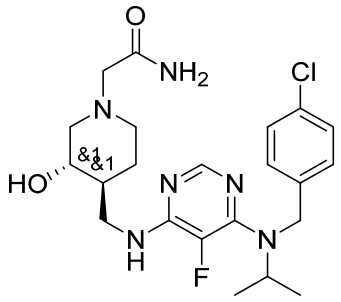
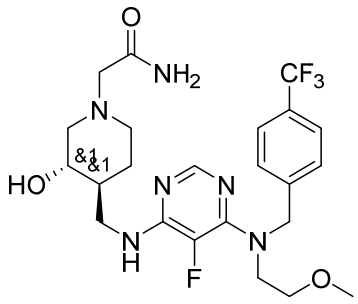
D5-7" Enantioméricamente enriquecida		**D5-7"** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida Enantioméricamente enriquecida
D5-7-1		**D5-7-1** *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida 1.er isómero mayoritario eluido
D5-7-2		**D5-7-2** *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida 2.º isómero mayoritario eluido

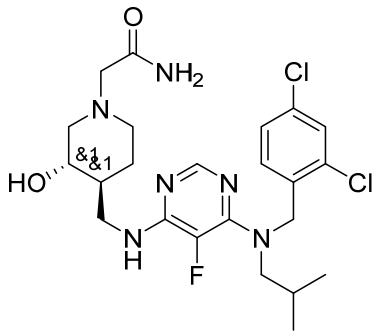
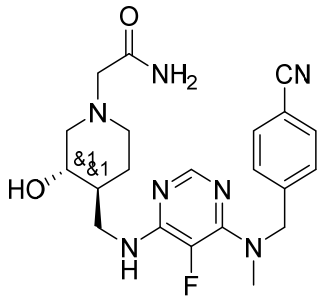
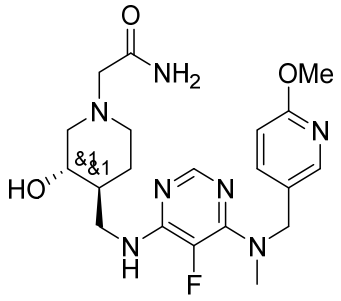
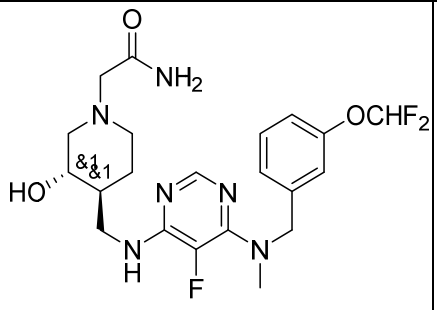
D5-8" Enantioméricamente enriquecida		**D5-8"** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida Enantioméricamente enriquecida
D5-9" Enantioméricamente enriquecida		**D5-9"** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, Enantioméricamente enriquecida
D5-10" Enantioméricamente enriquecida		**D5-10"** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, Enantioméricamente enriquecida
E6-1		**E6-1** 2-(4-Amino-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

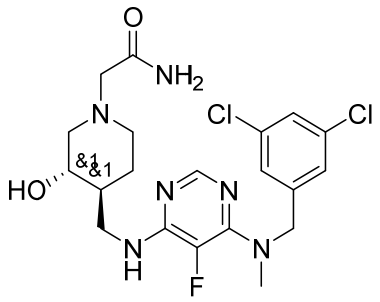
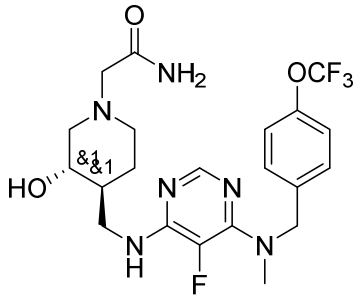
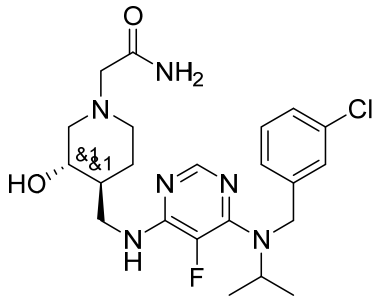
F2-1		**F2-1** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(2-metilbencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-2		**F2-2** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-3		**F2-3** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,3-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-4		**F2-4** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-diclorobencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

F2-5		**F2-5** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(1-(*o*-tolil)etil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-6		**F2-6** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((1-(2-clorofenil)etil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-7		**F2-7** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-8		**F2-8** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-cianobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

F2-9		**F2-9** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-10		**F2-10** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((ciclopropilmetil)(2-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-11		**F2-11** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(isobutil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-12		**F2-12** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cloro-3-fluorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

F2-13		**F2-13** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(difluorometoxi)bencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-14		**F2-14** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-15		**F2-15** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-clorobencil)(isopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-16		**F2-16** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((2-metoxietil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

F2-17		**F2-17** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-diclorobencil)(isobutil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-18		**F2-18** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-19		**F2-19** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)(metil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-20		**F2-20** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(difluorometoxi)bencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

F2-21		**F2-21** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-22		**F2-22** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
F2-23		**F2-23** *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-clorobencil)(isopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

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

Los compuestos de la presente divulgación son activos, p. ej., tienen un RORγ Gal4 < 1000 nM, tal como < 500 nM, tal como < 100 nM, y tienen un logP sustancialmente inferior (p. ej., un logP reducido de 1.5, tal como 2.0, tal como 2.5 unidades log) en comparación con los compuestos descritos en los documentos WO2016020288 y WO2016020295. En ciertas realizaciones, LogD y LogP son sustancialmente inferiores en comparación con los compuestos en los documentos WO2016020288 y WO2016020295. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente tienen una liofilicidad mejorada con una potencia similar. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente pueden ser moduladores mejorados de RORγ, p. ej., con una interacción de atracción (p. ej., capacidad de unión más elevada) en los sitios de unión

hidrófobos del dominio de unión al ligando (LBD) de RORγ y un valor bajo de logP y/o un valor bajo de logD.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende agentes tensioactivos, portadores, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de películas y asistentes de recubrimiento fisiológicamente aceptables, o una combinación de estos; y un compuesto tal como se describe en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula (I), (II), (III) y (IV) tal como se describe en la presente, o una sal, estereoisómero o sal de un estereoisómero de este. El compuesto de Fórmula (I), (II), (III) y (IV) incluido en la composición farmacéutica también puede ser cualquier compuesto de las realizaciones preferidas descritas anteriormente. En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende agentes tensioactivos, portadores, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de películas y asistentes de recubrimiento fisiológicamente aceptables, o una combinación de estos; y un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (II) o (III) tal como se describe en la presente. Los portadores o diluyentes aceptables, así como también otros aditivos que se han de combinar con uno o más compuestos de Fórmula (I), (II), (III) y (IV) tal como se describe en la presente para proporcionar una composición farmacéutica para uso terapéutico son muy conocidos en el campo farmacéutico y se describen, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad. En la composición farmacéutica, se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, colorantes, edulcorantes, fragancias, agentes saborizantes, agentes enmascaradores del sabor y similares. Por ejemplo, se pueden añadir como conservantes benzoato de sodio, ácido ascórbico y ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico. Además, se pueden utilizar antioxidantes y agentes de suspensión. En varias realizaciones, se pueden utilizar como agentes tensioactivos alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados y similares; se pueden utilizar como excipientes sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalizada, manitol, silicato anhidro ligero, aluminato de magnesio, aluminato y metasilicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de calcio, carbonato ácido de sodio, hidrogenofosfato de calcio, carboximetilcelulosa cálcica y similares; se pueden utilizar como agentes suavizantes estearato de magnesio, talco, aceite endurecido y similares; se pueden utilizar como agentes de suspensión o lubricantes aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maní, aceite de soja; se pueden utilizar como agentes de suspensión acetato y ftalato de celulosa como derivado de un carbohidrato tal como celulosa o azúcar, o un

copolímero de acetato de metilo-metacrilato como derivado de polivinilo; y se pueden utilizar como agentes de suspensión plastificantes tales como ésteres de tipo ftalato y similares.

La expresión “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente con otros componentes químicos tales como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la técnica existen múltiples técnicas de administración de un compuesto que incluyen, sin carácter limitante, la administración oral, por inyección, aerosol, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, acido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. De forma similar, las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos con bases orgánicas o inorgánicas tales como amoniaco, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

El término “portador” define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, y sin carácter limitante, el sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un portador utilizado habitualmente ya que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.

El término “diluyente” define compuestos químicos diluidos en agua que disolverán el compuesto de interés a la vez que estabilizarán la forma biológicamente activa del compuesto. En la técnica, se utilizan como diluyentes sales disueltas en soluciones tamponadas. Una solución tamponada utilizada habitualmente es la solución salina tamponada con fosfato, ya que imita las condiciones salinas de la sangre humana. Debido a que las sales del tampón pueden controlar el pH de una solución a concentraciones bajas, un diluyente tamponado raramente modifica la actividad biológica de un compuesto.

La expresión “fisiológicamente aceptable” define un portador o diluyente que no modifica la actividad biológica ni las propiedades del compuesto.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar a un paciente humano *per se* o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros principios activos, como en una terapia combinada, o portadores o uno o más excipientes adecuados. En “Remington's Pharmaceutical Sciences”, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18.ª edición, 1990, se pueden consultar técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud.

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, la administración oral, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; el suministro parenteral, que incluye inyecciones

intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como también inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. Los compuestos también se pueden administrar en formas farmacéuticas de liberación sostenida o controlada, que incluyen inyecciones *depot*, bombas osmóticas, pastillas, parches transdérmicos (que incluyen electrotransporte) y similares, para una administración por pulsos, temporizada y/o prolongada con una tasa predeterminada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden elaborar de una manera conocida de por sí, p. ej., mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigado, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas para su uso tal como se describe en la presente se pueden formular de manera convencional utilizando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparados que se puedan utilizar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Se puede utilizar cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes conocidos en la técnica de manera adecuada y tal como se interpreta en la técnica, p. ej., en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, que se ha mencionado anteriormente.

Se pueden preparar productos inyectables en formas convencionales, ya sean soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes de su inyección, o como emulsiones. Algunos excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares atóxicas tales como agentes humectantes, agentes tamponadores del pH y similares. Algunos tampones fisiológicamente compatibles incluyen, sin carácter limitante, la solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Si se desea, se pueden utilizar preparados potenciadores de la absorción (por ejemplo, liposomas).

Para la administración transmucosa, se pueden utilizar en la formulación agentes penetrantes adecuados para penetrar la barrera.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, p. ej., mediante inyección en bolo o infusión continua, incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. De manera adicional, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones para inyección oleosas adecuadas. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo u otros aceites orgánicos tales como aceite de soja, pomelo o almendra, o ésteres de ácidos grasos

sintéticos tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que incrementen la solubilidad de los compuestos para hacer posible la preparación de soluciones muy concentradas. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria, p. ej., en ampollas o en envases de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos descritos en la presente se puedan formular como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones densas, suspensiones y similares, para la ingesta oral por parte de un paciente que se ha de tratar. Los preparados farmacéuticos para uso oral se pueden obtener combinando los compuestos activos con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Algunos excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparados de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de este tal como alginato de sodio. Los núcleos de los comprimidos se proporcionan con recubrimientos adecuados. A este efecto, se pueden utilizar soluciones de azúcares concentradas, las cuales pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de esmaltes y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de las grageas o comprimidos para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de los compuestos activos. A este efecto, se pueden utilizar soluciones de azúcares concentradas, las cuales pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de esmaltes

y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de las grageas o comprimidos para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de los compuestos activos.

Los preparados farmacéuticos que se pueden utilizar por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como también cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos mezclados con un relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar forma de comprimidos o grageas que se formulan de manera convencional.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos para su uso tal como se describe en la presente se suministran convenientemente en forma de una presentación de espray de aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, se puede determinar la unidad de dosificación proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, p. ej., gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular de manera que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

En la presente también se describen varias composiciones farmacéuticas muy conocidas en la técnica farmacéutica para usos que incluyen el suministro intraocular, intranasal e intraauricular. Los agentes penetrantes adecuados para estos usos son conocidos de forma generalizada en la técnica. Las composiciones oftálmicas tópicas se pueden formular como una solución en agua tamponada a un pH de 5.0 a 8.0. Otros ingredientes que pueden ser deseables para su uso en los preparados oftálmicos incluyen conservantes (tales como cloruro de benzalconio, complejo de oxicloro estabilizado, que se comercializa como Purite™, o dióxido de cloro estabilizado), codisolventes (tales como polisorbato 20, 60 y 80, Pluronic® F-68, F-84 y P-103, ciclodextrina o Solutol) y agentes potenciadores de la viscosidad (tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa). Los compuestos descritos en la presente también se pueden utilizar en un implante intraocular tal como se describe en la Patente de EE. UU. 7

931 909, la cual se incorpora a la presente por referencia. Las composiciones farmacéuticas para suministro intraocular incluyen soluciones oftálmicas acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble, tal como colirios, o en goma gellan (Shedden *et al.*, *Clin. Ther.,* 23(3):440-50 (2001)) o hidrogeles (Mayer *et al.*, *Ophthalmologica*, 210(2):101-3 (1996)); ungüentos oftálmicos, suspensiones oftálmicas tales como micropartículas, partículas poliméricas pequeñas que contienen el fármaco y que se suspenden en un medio portador líquido (Joshi, A., *J. Ocul. Pharmacol.,* 10(1):29-45 (1994)), formulaciones liposolubles (Alm *et al.*, *Prog. Clin. Biol. Res.,* 312:447-58 (1989)) y microesferas (Mordenti, *Toxicol. Sci.*, 52(1):101-6 (1999)); e injertos oculares. Todas las referencias mencionadas anteriormente se incorporan a la presente por referencia en su totalidad. Tales formulaciones farmacéuticas adecuadas para suministro intraocular se formulan en la mayoría de los casos y preferentemente para que sean estériles, isotónicas y estén tamponadas para conseguir estabilidad y confort. Las composiciones farmacéuticas para suministro intranasal también pueden incluir gotas y esprays que se suelen preparar para estimular de varias maneras las secreciones nasales con el fin de garantizar el mantenimiento de una acción ciliar normal. Tal como se describe en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad, y según saben bien los expertos en la técnica, las formulaciones adecuadas son en la mayoría de los casos y preferentemente isotónicas, están ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5.5 a 6.5 y en la mayoría de los casos y preferentemente incluyen conservantes antimicrobianos y estabilizantes farmacológicos adecuados. Las formulaciones farmacéuticas para suministro intraauricular incluyen suspensiones y ungüentos para la aplicación tópica en el oído. Los disolventes habituales para tales formulaciones auriculares incluyen glicerina y agua.

Los compuestos descritos en la presente también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como un preparado *depot*. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante una inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para los compuestos hidrófobos, un portador farmacéutico adecuado puede ser un sistema de codisolventes que comprenda alcohol bencílico, un surfactante apolar, un polímero

orgánico miscible en agua y una fase acuosa. Un sistema de codisolventes común utilizado es el sistema de codisolventes VPD, el cual es una solución de un 3% p/v de alcohol bencílico, un 8% p/v del surfactante apolar Polisorbato 80™ y un 65% p/v de polietilenglicol 300, completándose el volumen en etanol absoluto. Obviamente, las proporciones de un sistema de codisolventes pueden variar considerablemente sin que se destruyan sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes codisolventes puede variar: por ejemplo, se pueden utilizar otros surfactantes apolares de baja toxicidad en lugar de POLISORBATO 80™; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, p. ej., polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de suministro para los compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos muy conocidos de portadores o vehículos de suministro para fármacos hidrófobos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como sulfóxido de dimetilo. Además, los compuestos se pueden suministrar utilizando un sistema de liberación sostenida tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación sostenida y estos son muy conocidos por los expertos en la técnica. Dependiendo de su naturaleza química, las cápsulas de liberación sostenida pueden liberar los compuestos durante unas semanas y hasta durante más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de las proteínas.

Los agentes diseñados para ser administrados por vía intracelular se pueden administrar utilizando técnicas muy conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, tales agentes se pueden encapsular en liposomas. Todas las moléculas presentes en una solución acuosa en el momento de la formación de los liposomas se incorporan en el interior acuoso. Los contenidos liposómicos están protegidos frente al microentorno externo y, debido a que los liposomas se fusionan con las membranas celulares, a la vez se suministran eficazmente en el citoplasma celular. El liposoma se puede recubrir con un anticuerpo específico para un tejido. Los liposomas se dirigirán hacia el órgano deseado y serán captados selectivamente por este. Como alternativa, se pueden administrar directamente moléculas orgánicas hidrófobas de bajo peso molecular por vía intracelular.

Se pueden incorporar agentes terapéuticos o de diagnóstico adicionales en las composiciones farmacéuticas. Como alternativa o de manera adicional, las composiciones farmacéuticas se pueden combinar con otras composiciones que contengan otros agentes terapéuticos o de diagnóstico.

Combinaciones

Los compuestos descritos en la presente también se pueden combinar con otros compuestos activos en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos, oncológicos y autoinmunitarios, o un síntoma de estos.

Las combinaciones proporcionadas en la presente comprenden los compuestos descritos en la presente y una o más sustancias activas adicionales tales como:

a) Corticosteroides tales como prednisona, metilprednisolona o beta-metasona;

b) Inmunosupresores tales como ciclosporina, metotrexato de tacrolimus, hidroxiurea, micofenolato de mofetilo, ácido micofenólico, sulfasalazina, 6-tioguanina o azatioprina;

c) Ésteres del ácido fumárico tales como fumarato de dimetilo;

d) Inhibidores de la dihidroorotato-deshidrogenasa (DHODH) tales como leflunomida;

e) Retinoides tales como acitretina o isotretinoína;

f) Antiinflamatorios tales como apremilast, crisaborol, celecoxib, diclofenac, aceclofenac, aspirina o naproxeno;

g) Inhibidores de JAK tales como tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, ruxolitinib o delgocitinib;

h) Antibióticos tales como gentamicina;

i) Agentes contra el cáncer tales como lenalidomida, pomalidomida, pembrolizumab, nivolumab, daratumumab, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, bendamustina o ventoclast;

j) Bloqueadores de linfocitos T tales como alefacept o efalizumab;

k) Bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol;

l) Bloqueadores de interleucina 12/23 tales como ustekinumab;

m) Bloqueadores de IL-23 tales como risankizumab, guselkumab o tildrakizumab;

n) Antagonista anti-IL4/IL13 tal como dupilumab, lebrikizumab o tralokinumab;

o) Bloqueadores de IL-1β tales como canakinumab;

p) Bloqueadores de IL-alfa tales como bermekimab;

q) Bloqueadores de CD6 tales como itolizumab;

r) Bloqueadores de IL-36R tales como BI-655130 o bimekizumab;

s) Antagonista de IL-6 tal como tocilizumab;

t) Inhibidores de la calcineurina tales como pimecrolimus, tacrolimus o ciclosporina;

u) Agentes de fototerapia empleados habitualmente en fototerapia tales como psoraleno, metoxipsoraleno o 5-metoxipsoraleno + UVA (PUVA) o tratamiento con UVB (con o sin alquitrán);

v) Combinaciones fijas de corticosteroides y derivados de la vitamina D;

w) Combinaciones fijas de corticosteroides y retinoides;

x) Cintas de corticosteroides e

y) uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por BMS986165, PF-06700841, PF-06826647, piclidenosona, fumarato de tepilamida, LYC-30937, LEO-32731, BI-730357, PRCL-02, LNP-1955, GSK-2982772, CBP-307, KD-025, MP-1032, petesicatib, JTE-451, Hemay-005, SM-04755, EDP-1815, BI-730460, SFA-002 ER, JNJ-3534, SAR-441169, BOS-172767, SCD-044, ABBV-157, BAY-1834845, AUR-101, R-835, PBF-1650, RTA-1701, AZD-0284, mirikizumab, antagonista de CD20, ácido salicílico, alquitrán de hulla, Mical-1, DUR-928, AM-001, BMX-010, TA-102, SNA-125, tosilato de brepocitinib, pegcantratinib, ESR-114, NP-000888, SM-04755, BOS-475, SB-414, LEO-134310, CBS-3595, PF-06763809, XCUR-17 y BTX-1308.

Los compuestos activos en la combinación, es decir, los compuestos descritos en la presente, y los otros compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas para la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial mediante la misma vía o mediante una vía diferente.

Usos

Los compuestos o composiciones farmacéuticas que se divulgan en la presente tal como se han descrito anteriormente se pueden utilizar para modular la actividad de un receptor huérfano relacionado con los receptores del ácido retinoico (ROR) tal como un receptor RORα, RORβ y/o RORγ. Los moduladores de RORγ han sido revisados por B. Fauber y S. Magnuson en *J. Med. Chem.*, 6 de febrero de 2014, y por Pandya *et al*. en *J. Med. Chem*. 2018, 61, 24, 10976-10995 , los cuales se incorporan a la presente por referencia en su totalidad. Algunos ejemplos de los receptores RORγ son los receptores RORγ1 y RORγt. Los compuestos o composiciones farmacéuticas tal como se han descrito anteriormente también pueden presentar una modulación selectiva de un receptor ROR particular respecto a un receptor ROR diferente. Por ejemplo, de acuerdo con algunas realizaciones descritas en la presente, algunos compuestos o composiciones farmacéuticas modulan la actividad de un receptor RORγ en mayor grado que la actividad de receptores RORα y/o RORβ.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas que se describen en la presente también se pueden utilizar para modular la actividad de células que producen IL-17A de un

modo que depende de RORγt, por ejemplo, células γδT, células Th17, células Tc17 y células ILC3. Los compuestos o composiciones farmacéuticas que se describen en la presente también se pueden utilizar para inhibir la función de RORγt tras la estimulación de IL-23, lo que a su vez ejerce un efecto negativo sobre la diferenciación y expansión de células Tc17 y Th17 patógenas.

Algunas publicaciones que proporcionan información útil sobre los antecedentes son *Arthritis & Rheumatism*, 2014, 66, 579-588; *Curr Top Microbial Immun*, 2014, 378, 171-182; *Drug Disc. Today*, mayo de 2014; *Nature Rev. Drug Disc.* 2012, 11, 763-776 y *Nature Rev. Drug Disc.*, 2014, 13, 197-216, todas las cuales se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas tal como se describen en la presente y anteriormente también se pueden utilizar en terapia o se pueden utilizar para tratar enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos, oncológicos y autoinmunitarios, o un síntoma de estos. Algunos ejemplos de tales enfermedades o trastornos son enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos, oncológicos y autoinmunitarios mediados o que se ven afectados por IL-17A y/o RORγ. La función de RORγ en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias se ha descrito en *Immunity* 2007, 26(5), 643-654; *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6, 205-217; *J. Immunol.* 2009, 183, 7169-7177; *Brain Pathol.* 2004, 14, 164-174; *Brain* 2007, 130, 1089-1104; y *Nat Rev. Immunol.* 2008, 8, 183-192, todos los cuales se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

Algunos ejemplos más específicos de enfermedades o trastornos, o un síntoma de estos, incluyen asma, acné, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, aterosclerosis, infección por *helicobacter pylori*, enfermedades alérgicas que incluyen rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y uveítis, celiaquía y alergia alimentaria, dermatitis atópica, liquen plano, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto pulmonar, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, osteoartritis, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriásica, ictiosis, enfermedades ampollosas, hidradenitis supurativa, esteatosis, esteatohepatitis, enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lupus eritematoso, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmunitaria, enfermedad ocular autoinmunitaria, colitis ulcerosa, colitis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), síndrome del intestino irritable (SII), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, diabetes de tipo I, neuromielitis óptica, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Graves, escleritis, obesidad, resistencia a la insulina inducida por la obesidad, diabetes de tipo II y cáncer.

Más preferentemente, las enfermedades o trastornos, o un síntoma de estos, incluyen acné, dermatitis atópica, liquen plano, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis idiopática

juvenil, osteoartritis, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriásica, ictiosis, enfermedades ampollosas, hidradenitis supurativa, colitis ulcerosa, colitis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria (EII) y lupus eritematoso.

Un ejemplo de un síntoma es una característica física o mental que se considera que indica una condición de enfermedad, particularmente una característica tal que es evidente para el paciente, p. ej., tratar o prevenir un síntoma no se considera que modifique la enfermedad sino que previene o alivia uno o más síntomas experimentados habitualmente en conexión con tal enfermedad.

Más específicamente, los compuestos o composiciones farmacéuticas que tienen un efecto antagonista o agonista inverso sobre RORγ se pueden utilizar para reducir los niveles de IL-17A y/u otros productos génicos, tales como interleucina y citocinas, regulados por RORγ. Esto se puede dar, por ejemplo, en sujetos que padecen, por ejemplo, asma, acné, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, aterosclerosis, infección por *helicobacter pylori*, enfermedades alérgicas que incluyen rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y uveítis, celiaquía y alergia alimentaria, dermatitis atópica, liquen plano, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto pulmonar, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, osteoartritis, ictiosis, enfermedades ampollosas, hidradenitis supurativa, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriásica, esteatosis, esteatohepatitis, enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lupus eritematoso, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmunitaria, enfermedad ocular autoinmunitaria, colitis ulcerosa, colitis, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), síndrome del intestino irritable (SII), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, diabetes de tipo I, neuromielitis óptica, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Graves, escleritis, obesidad, resistencia a la insulina inducida por la obesidad y diabetes de tipo II.

Por el contrario, los compuestos o composiciones farmacéuticas que tienen un efecto agonista sobre RORγ se pueden utilizar para incrementar los niveles de IL-17A. El hecho de incrementar los niveles de IL-17A puede ser particularmente útil en afecciones de inmunosupresión o para potenciar la respuesta del sistema inmunitario, por ejemplo, durante infecciones y en un cáncer.

Los compuestos descritos en la presente se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos, oncológicos y autoinmunitarios, o un síntoma de estos.

Métodos de administración

Los compuestos o composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente mediante cualquier medio adecuado. Algunos ejemplos no limitantes de métodos de

administración incluyen, entre otros, (a) la administración a través de vías orales, donde dicha administración incluye la administración en una cápsula, comprimido, gránulo, espray, jarabe u otras formas de este tipo; (b) la administración a través de vías no orales tal como rectal, vaginal, intrauretral, intraocular, intranasal o intraauricular, donde dicha administración incluye la administración como una suspensión acuosa, un preparado oleoso o similares, o como un goteo, espray, supositorio, pomada, ungüento o similares; (c) la administración mediante inyección, por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraorbital, intracapsular, intraespinal, en el esternón o similares, incluido el suministro con una bomba de infusión; (d) la administración local tal como mediante una inyección directamente en el área renal o cardíaca, p. ej., mediante un implante *depot*, mediante una inyección intratumoral o mediante una inyección en los ganglios intralinfáticos; (e) la administración por vía tópica; así como también (f) la administración a células *ex vivo* seguida de la inserción de dichas células en el paciente; según consideren adecuado los expertos en la técnica para poner el compuesto descrito en la presente en contacto con tejido vivo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su objetivo deseado. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en la presente requerida como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, que incluye un mamífero, p. ej., un ser humano, que se esté tratando y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis se puede adaptar para conseguir un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en el campo de la medicina. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de las competencias de los expertos en la técnica, especialmente teniendo en cuenta la divulgación detallada proporcionada en la presente.

Como resultará muy obvio para un experto en la técnica, la dosificación *in vivo* útil que se ha de administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso y la especie de mamífero que se esté tratando, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el cual se empleen estos compuestos. Un experto en la técnica puede llevar a cabo la determinación de los niveles de dosificación eficaces, que corresponden a los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, utilizando métodos farmacológicos rutinarios. Habitualmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos se inician con unos niveles de dosificación más bajos y se incrementa el nivel de dosificación hasta

que se consigue el efecto deseado. Como alternativa, se pueden utilizar estudios *in vitro* aceptables para establecer las dosis y vías de administración útiles de las composiciones identificadas por los métodos de la presente utilizando métodos farmacológicos establecidos.

En estudios de animales no humanos, las aplicaciones de productos potenciales se empiezan con unos niveles de dosificación más elevados y se reduce la dosificación hasta que ya no se consigue el efecto deseado o desaparecen los efectos secundarios adversos. Las dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica.

Habitualmente, las dosificaciones pueden estar comprendidas entre aproximadamente 10 microgramos/kg y 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 100 microgramos/kg y 10 mg/kg de peso corporal. Como alternativa, las dosificaciones se pueden basar y calcular en función del área superficial del paciente, según interpretan los expertos en la técnica.

La formulación, vía de administración y dosificación exactas para las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden ser seleccionadas por el médico en función de la condición del paciente. (remítase, p. ej., a Fingl *et al.* 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad, con referencia particular al Capítulo 1, pág. 1). Habitualmente, el intervalo de dosis de la composición que se administra al paciente puede ser de aproximadamente 0.5 a 1000 mg/kg de peso corporal del paciente. La dosificación puede ser única o puede ser una serie de dos o más, administradas en el transcurso de uno o más días, según necesite el paciente. En casos en los que las dosificaciones humanas para los compuestos han sido establecidas para al menos alguna afección, se pueden utilizar esas mismas dosificaciones, o dosificaciones comprendidas entre aproximadamente un 0.1% y un 500%, más preferentemente entre aproximadamente un 25% y un 250% de la dosificación humana establecida. Cuando no se ha establecido ninguna dosificación humana, como será el caso para compuestos farmacéuticos recién descubiertos, se puede inferir una dosificación humana adecuada a partir de los valores de DE_{50} o DI_{50}, u otros valores adecuados derivados de estudios *in vivo* o *in vitro*, que se cualifican mediante estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

Cabe destacar que el médico responsable sabrá cómo y cuándo determinar, interrumpir o ajustar la administración por causa de toxicidad o disfunciones de los órganos. Por otro lado, el médico responsable también sabrá ajustar el tratamiento con dosis más elevadas si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en la gestión del trastorno de interés variará en función de la gravedad de la afección que se ha de tratar y la vía de administración. La gravedad de la afección, por ejemplo,

se puede evaluar, en parte, mediante métodos de evaluación del pronóstico estándar. Además, la dosis y quizás la frecuencia de la dosis también variarán de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. En la medicina veterinaria, se puede utilizar un programa comparable al expuesto anteriormente.

Aunque la dosificación exacta se determinará en función de cada fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden realizar algunas generalizaciones respecto a la dosificación. La pauta posológica diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral comprendida entre 0.1 mg y 2000 mg de cada principio activo, preferentemente entre 1 mg y 500 mg, p. ej., de 5 a 200 mg. La concentración de un colirio ocular puede estar comprendida en el intervalo de un 0.005 y un 5 por ciento. En una realización, un colirio puede variar entre un 0.01 y un 1 por ciento, o entre un 0.01 y un 0.3 por ciento en otra realización. En otras realizaciones, se utiliza una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de cada principio activo de entre 0.01 mg y 100 mg, preferentemente entre 0.1 mg y 60 mg, p. ej., de 1 a 40 mg. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones se pueden calcular en forma de la base libre. En algunas realizaciones, la composición se administra de 1 a 4 veces al día. Como alternativa, las composiciones descritas en la presente se pueden administrar mediante una infusión intravenosa continua, preferentemente con una dosis de cada principio activo de hasta 1000 mg al día. Como sobreentenderán los expertos en la técnica, en ciertas situaciones podría ser necesario administrar los compuestos descritos en la presente en cantidades que excedan, o incluso excedan por mucho, la frecuencia o el intervalo de dosificaciones preferidos mencionados anteriormente con el fin de tratar de forma eficaz y agresiva infecciones o enfermedades particularmente agresivas. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un periodo de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

La cantidad y el intervalo de las dosificaciones se pueden ajustar individualmente para proporcionar unos niveles tisulares o plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o una concentración mínima eficaz (CME). La CME variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para conseguir la CME dependerán de las características individuales y la vía de administración. A pesar de ello, se pueden utilizar ensayos de HPLC o ensayos biológicos para determinar las concentraciones en plasma.

Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor de CME. Las composiciones se deben administrar utilizando un régimen que mantenga los niveles en plasma por encima de la CME durante un 10- 90% del tiempo, preferentemente entre un 30 y un 90% y de la manera más preferida entre un 50 y un 90%.

En los casos de administración local o *ex vivo* o de captación selectiva, puede suceder que la concentración local eficaz del fármaco no se correlacione con la concentración en plasma.

La cantidad de composición administrada puede depender del sujeto que se esté tratando, del peso del sujeto, la gravedad de la aflicción, el modo de administración y el criterio del médico que la prescribe.

Los compuestos descritos en la presente se pueden evaluar para determinar su eficacia y toxicidad utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparten ciertos restos químicos, se puede establecer determinando la toxicidad *in vitro* frente a una línea celular tal como una línea celular de mamífero y preferentemente de ser humano. Los resultados de tales estudios suelen ser predictivos de la toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente en seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo con animales, tales como ratones, ratas, conejos o monos, se puede determinar utilizando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular se puede establecer utilizando varios métodos reconocidos tales como métodos *in vitro*, modelos con animales o ensayos clínicos con seres humanos. Existen modelos *in vitro* reconocidos para casi cada clase de afección, que incluye, sin carácter limitante, cáncer, enfermedad cardiovascular y varias disfunciones inmunitarias. De forma similar, se pueden utilizar modelos con animales aceptables para establecer la eficacia de productos químicos para tratar tales afecciones. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto se puede guiar por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración y régimen que sean adecuados. Obviamente, también se pueden utilizar ensayos clínicos con seres humanos para determinar la eficacia de un compuesto en seres humanos.

Las composiciones se pueden presentar, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina de plástico o metálica tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispositivo también puede ir acompañado de una nota asociada con el envase en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la elaboración, el uso o la venta de productos farmacéuticos, donde dicha nota refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para administración veterinaria o humana. Tal nota puede ser, por ejemplo, la etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE. UU. para fármacos recetados o el prospecto del producto aprobado. También se pueden preparar composiciones que comprendan un compuesto descrito

en la presente formulado en un portador farmacéutico compatible, colocarlas en un envase adecuado y etiquetarlas para el tratamiento de una afección indicada.

Aclaraciones generales

Tal como se ha descrito anteriormente con referencia a realizaciones ilustrativas específicas, no se pretende que se limiten a la forma específica expuesta en la presente. Se debe apreciar que cualquier combinación de las realizaciones mencionadas anteriormente se encuentra dentro del alcance de la divulgación. Es más, la divulgación está limitada únicamente por las reivindicaciones adjuntas y otras realizaciones distintas de las específicas anteriores son igualmente posibles dentro del alcance de estas reivindicaciones adjuntas.

En las reivindicaciones, la expresión “comprende/comprender” no excluye la presencia de otras especies o pasos. Además, aunque se pueden incluir características individuales en diferentes reivindicaciones, posiblemente estas se pueden combinar de forma favorable y la inclusión en diferentes reivindicaciones no implica que una combinación de características no sea posible y/o favorable. Además, las referencias en singular no excluyen una pluralidad. Los términos “un/a”, “primer/a”, “segundo/a”, etc. no excluyen una pluralidad. Las expresiones “al menos un/a” o “uno/a o más” se refieren a 1 o un número superior a 1 tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

Siempre que se proporcione un nombre químico o una estructura, estos han sido generados mediante medios convencionales o mediante medios de un software adecuado. Los nombres de los compuestos se generaron con ChemDraw Professional, versión 17.1.0.105 (19).

En la presente divulgación, en los dibujos de las estructuras, las etiquetas “o 1”, “o 2”, “& 1” o “& 2” en cada centro estereogénico especifican el “grupo estereoquímico” al cual pertenece el centro.

En el caso de los grupos “o”, el significado es una estructura que representa un estereoisómero que tiene o bien el “grupo estereoquímico” tal como se ha dibujado ((*R*,*S*), por ejemplo) o el estereoisómero en el que los centros estereogénicos del grupo tienen la configuración opuesta (*S*, *R*).

En el caso de los grupos “&”, & en combinación con el número dado (p. ej., & 1) indica una mezcla de los átomos asimétricamente sustituidos marcados. Cuando la numeración agrupa varios átomos asimétricamente sustituidos conjuntamente, esta muestra su configuración relativa entre sí. Si se muestran como (*R*,*S*) la configuración opuesta (*S*,*R*) también está presente para el grupo agrupado especificado.

En la presente divulgación, el símbolo ” especifica que está enantioméricamente enriquecido. Cualquier compuesto o intermedio sintetizado de manera enantioméricamente enriquecida y donde no se ha llevado a cabo ninguna separación quiral se identifica con ”.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos son meros ejemplos y no se debe interpretar de ningún modo que limiten el alcance de la divulgación. En su lugar, la divulgación está limitada únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Procedimientos químicos generales

Aclaraciones generales

A menos que se indique de otro modo, los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales tales como (sin carácter limitante) AbBchem, ABCR, Alfa Aesar, Anaspec, Anichem, Apollo Scientific, ASDI-Inter, Asiba Pharmatech, Astatech, ArkPharm, Bachem, Chem-Impex, ChemCollect, Chembridge, Combi-Blocks, Enamine, FCH, Fluka, Fluorochem, Frontier Scientific, HDH Pharma, InFarmatik, InterBioScreen, Life Chemicals, Manchester organics, Matrix, MercaChem, NetChem, Oakwood Chemical, PepTech, Pharmcore, PrincetonBio, Sigma-Aldrich, TRC, Tyger Scientific y Ukrorgsyn, y se utilizaron sin purificación adicional. Los disolventes tales como DMF, DMSO y DCM, etc. se utilizaron directamente o se anhidrizaron con tamices moleculares.

Equipo

RMN

Los espectros de ^{1}H RMN se registraron en los siguientes instrumentos: espectrómetro Bruker Avance 300 (a 300 MHz), espectrómetro Bruker Avance III 400 (a 400 MHz), Bruker Avance Neo (400 MHz), Bruker Avance III 600 (a 600 MHz), espectrómetro Varian VNMR (a 400 MHz) utilizando los disolventes CD_3OD, $CDCl_3$ o DMSO-d_6. Los desplazamientos químicos se indican en ppm (δ) utilizando el disolvente residual como patrón interno; $CDCl_3$: 7.26 ppm; CD_3OD: 3.31 ppm; DMSO-d_6: 2.50 ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se indican en Hz.

U/HPLC analítica

Para la U/HPLC analítica, se utilizó el siguiente equipo:

Sistema Waters Acquity dotado de Acquity BEH C18 (1.7µm, 2.1 x 50 mm) con un gradiente lineal de un sistema de disolventes binario utilizando una tasa de flujo de 0.5 mL/min y DAD a temperatura ambiente, combinado con detección de MS de tipo SQD I.

Agilent Infinity I/II -TOF6230B /CLND Antek 8060 dotado de Acquity BEH C18 (1.7µm, 2.1 x 50 mm) con un gradiente lineal de un sistema de disolventes binario utilizando una tasa de flujo de 0.75 mL/min combinado con DAD.

Agilent de serie 1200-1260 Infinity dotado de Waters XBridge C18 (5µm, 4.6 x 50 mm) con un gradiente lineal de un sistema de disolventes binario utilizando una tasa de flujo de 1.5 mL/min y detección de UV a 214 nm o 254 nm, combinado con detección de MS (Agilent).

Shimadzu Nexera dotado de Waters XBridge C18 (5µm, 4.6 x 50 mm) con un gradiente lineal de un sistema de disolventes binario utilizando una tasa de flujo de 1.5 mL/min y detección de UV a 214 nm o 254 nm, combinado con detección de MS (Shimadzu).

Sistema Waters Acquity dotado de Acquity BEH C18 (1.7µm, 2.1 x 50 mm) con un gradiente lineal de un sistema de disolventes binario utilizando una tasa de flujo de 0.65 mL/min y DAD a temperatura ambiente, combinado con un espectrómetro Waters de detección de MS.

HPLC preparativa

Para la HPLC prep., se utilizó el siguiente equipo:

Sistema Waters Acquity dotado de Supelco DISCOVERY C18 (5 µm,25 cm x 21.2 mm), con un gradiente lineal de un sistema de disolventes binario utilizando una tasa de flujo de 45 mL/min y detección de UV a 254 nm, combinado con detección de MS en un espectrómetro de masas de cuadrupolo único Waters Micromass ZQ.

Shimadzu Nexera X2 dotado de Merck Chromolith SpeedROD RP-18E (5 µm, 10 x 100 mm) con un gradiente lineal de un sistema de disolventes binario utilizando una tasa de flujo comprendida entre 4 y 7 mL/min y detección de UV a 254 nm, combinado con detección de MS en un Shimadzu LCMS-2020.

Sistema Waters Masslynx dotado de una columna Waters XBridge C18 (5 µm, 19 x 150 mm) con un gradiente lineal de un sistema de disolventes binario utilizando una tasa de flujo de 15 mL/min y detección de UV a 214 nm o 254 nm, combinado con detección de MS (Waters).

Gilson GX-281 TRILUTION dotado de una columna Phenomenex Gemini NX-C18 (5 µm, 21.2 x 150 mm) con un gradiente lineal de un sistema de disolventes binario utilizando una tasa de flujo de 15 mL/min y detección de UV a 214 nm o 254 nm, combinado con detección de MS (Waters).

Se han utilizado los siguientes gradientes lineales:

HCO_2H - (H_2O/CH_3CN/HCO_2H (de 100/0/0.1% a 0/100/0.1%))

NH_4OAc – (H_2O/CH_3CN/NH_4OAc (de 100/0/0.02% a 0/100/0.02%))

TFA – (H_2O/CH_3CN/TFA (de 100/0/0.1% a 0/100/0.1%))

NH_4HCO_3 – (H_2O/CH_3CN/NH_4HCO_3 (de 100/0/0.1% a 0/100/0.1%))

NH_4OH – (H_2O/CH_3CN/NH_4OH (de 100/0/0.1% a 0/100/0.1%))

HCO_2NH_4 – (H_2O/50% de MeOH + 50% de CH_3CN/HCO_2H/NH_3 (de 95/5/0.05%/0.01% a 5/95/0.05%/0.01%))

La CC flash se llevó a cabo en la mayoría de los casos en sistemas automatizados Isolera®. La CC flash y TLC prep. se llevaron a cabo empleando SiO_2, si no se menciona lo contrario. A pesar de ello, también se han empleado columnas C18 (utilizando un gradiente de

agua-acetonitrilo/MeOH (1:1), con o sin un 0.1% v/v de formiato de amonio en ambas fases, de un 0% a un 100% de acetonitrilo/MeOH (1:1)).

Cromatografía quiral analítica

Se llevó a cabo en un sistema Waters UPC2 acoplado a un detector DAD con un detector de MS de tipo Waters QDa, dotado de una columna quiral con una elución en gradiente utilizando una tasa de flujo de 1 mL/min. Las columnas quirales disponibles fueron CHIRALPAK (3 µm, 4.6 x 100 mm) IA, IB, IC y ID y Trefoil AMY1 (2.5 µm, 2.1 x 150 mm).

Se han utilizado los siguientes gradientes lineales para la UPC2 analítica:

CO_2/MeOH/DEA (de 99/1/0.2% a 60/40/0.2%))

CO_2/EtOH/DEA (de 99/1/0.2% a 60/40/0.2%)

CO_2/IPA/DEA (de 99/1/0.2% a 60/40/0.2%)

Cromatografía quiral preparativa

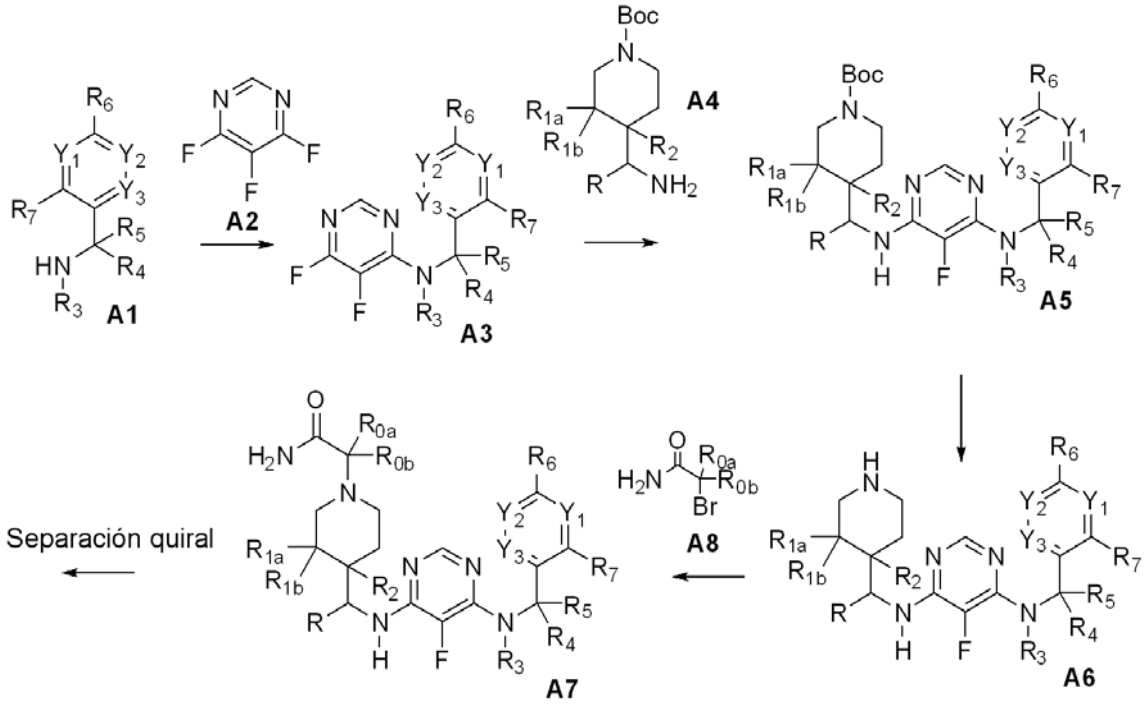
Antes de la separación quiral, los compuestos se purificaron mediante los métodos estándar descritos previamente utilizando los disolventes adecuados.

Las separaciones quirales preparativas se llevaron a cabo en un sistema Gilson (306, GX-281 trilution, 156-UV/Vis, Waters 3100 MSD) o un sistema Waters SFC-80, dotado de una columna quiral con los disolventes especificados utilizando tasas de flujo comprendidas entre 10-50 mL/min (solo 50 g/min para SCF) y detección a 214 o 230 nm. Las columnas quirales disponibles fueron Reprosil AMS (5 µm, 20 mm x 250 mm), Lux C2 (5 µm, 21.2 mm x 250 mm), Lux C4 (5 µm, 21.2 mm x 250 mm), columna Chiralpak® IA, IB, IC, ID, IF o IG (5 µm, 20 mm x 250 mm) o Chiralcel® OJ-H o OD-H. Las condiciones exactas de elución y de la columna utilizadas para cada compuesto se describen en la parte experimental.

Métodos sintéticos

Los compuestos descritos en la presente se pueden sintetizar mediante uno de los siguientes métodos generales: Método general A, Método general 2A, Método general 3A, Método general 4A, Método general 5A, Método general 6A, Método general B, Método general C, Método general 1D, Método general 2D, Método general 2D', Método general 3D, Método general E y Método general F.

Método general A - Síntesis a partir de piperidinas protegidas con Boc



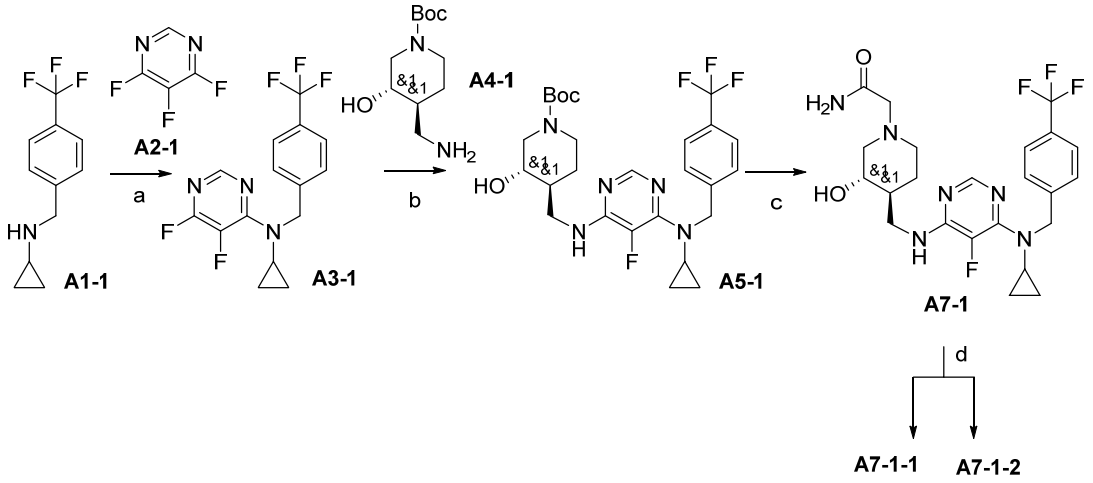
La amina secundaria **A1** se hizo reaccionar con **A2** (a temperatura ambiente o ligeramente por encima, 30 °C) junto con una base adecuada (tal como DIEA, TEA o K_2CO_3) a ta. Después de que la reacción se diera por finalizada, el intermedio **A3** se trató y se purificó mediante cromatografía (CC flash o HPLC) o se utilizó como crudo. Posteriormente, se disolvió el intermedio **A3**, una base (tal como DIEA, TEA o Cs_2CO_3) y la amina primaria **A4** en un disolvente (tal como DMSO o mezclas de DMSO-H_2O, H_2O, H_2O-EtOH) y la temperatura se incrementó hasta 70 – 100 °C tn o hasta que la reacción se dio por finalizada. A continuación, el tratamiento y la purificación proporcionaron el intermedio **A5**, el cual se sometió a una desprotección. El intermedio formado tras la desprotección del boc **A6** se utilizó directamente en la mayoría de los casos, como la sal de piperidinio correspondiente (HCl o TFA), en la alquilación con 2-bromoacetamidas **A8** y una base adecuada tal como DIEA, Na_2CO_3 o K_2CO_3 a ta o calentando hasta 100°C. Los productos **A7** se purificaron en primer lugar mediante métodos cromatográficos estándar.

En los casos en que los productos **A7** fueron una mezcla de estereoisómeros, estos se sometieron a menudo (pero no siempre) a una resolución quiral (cromatografía) para obtener los estereoisómeros individuales como productos finales.

Todos los compuestos en la **Tabla A** se sintetizaron empleando esta metodología, en intervalos desde 2 µmol hasta aprox. escala de 1 mol.

Ejemplo A7-1

Síntesis de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida A7-1 y separación quiral en A7-1-1 y A7-1-2

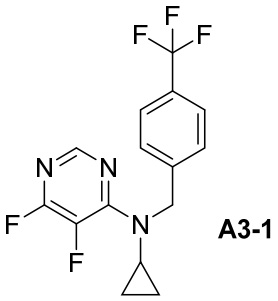


a) DIEA, DMSO, ta, tn. b) DIEA, DMSO, 80 °C, tn. c) i) HCl, dioxano, 60 min. ii) DIEA, 2-bromoacetamida. d) Cromatografía quiral.

Esquema A7-1

Síntesis de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, A7-1

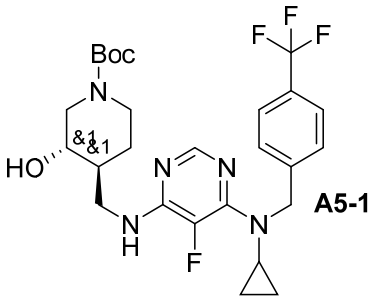
***N*-Ciclopropil-5,6-difluoro-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)pirimidin-4-amina, A3-1**



A DMSO anhidro (7 mL), se añadió **A2-1** (375 mg, 2.8 mmol), **A1-1** (737 mg, 3.1 mmol) y DIEA (1.5 mL) y la reacción se agitó durante tn. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre LiCl ac. (40 mL, al 5%) y se extrajo tres veces con EA. A continuación, la fase de EA combinada se lavó dos veces con LiCl ac. (al 5%) y una vez con salmuera, y posteriormente se secó (Na_2SO_4). Su filtración, seguida de concentración a presión reducida, proporcionó un crudo, que se purificó posteriormente mediante CC flash (EA:Hept) para proporcionar **A3-1** (832 mg).

LCMS: MS calcd.: 329; MS experimental: 330 ($[M+1]^+$).

***rac*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-1**

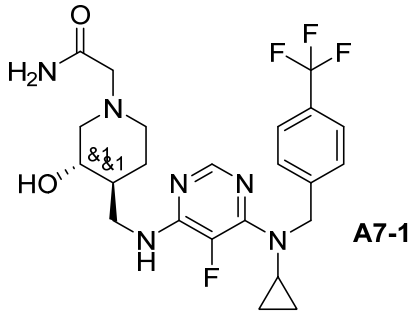


A5-1

El compuesto **A3-1** (828 mg, 2.5 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (8 mL) seguido de **A4-1** (750 mg, 3.26 mmol) y DIEA (2.2 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante tn. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se vertió sobre LiCl ac. (40 mL, al 5%) y se extrajo tres veces con EA. A continuación, la fase de EA combinada se lavó dos veces con LiCl ac. (al 5%) y salmuera, y a continuación se secó (Na_2SO_4). Su filtración, seguida de concentración a presión reducida, proporcionó un crudo, que se purificó a continuación mediante CC flash (EA:Hept) para proporcionar **A5-1** (1.28 g).

LCMS: MS calcd.: 539; MS experimental: 540 ($[M+1]^+$).

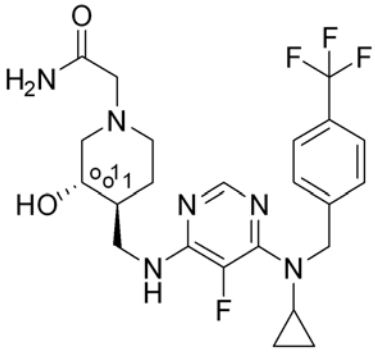
***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, A7-1**



A7-1

El compuesto **A5-1** (1.27 g, 2.35 mmol) se añadió a HCl en dioxano (2 M, 10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 60 min y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una solución de DIEA (3.3 mL) en DCM (30 mL) en un baño de hielo. Posteriormente, se añadió 2-bromoacetamida (0.39 g, 2.8 mmol) y se permitió que la reacción alcanzara la ta y a continuación se agitó durante tn. La reacción se concentró a presión reducida. Posteriormente, se añadió $NaHCO_3$ ac.(sat.) a la suspensión densa resultante y a continuación la mezcla resultante se extrajo tres veces con EA. La fase de EA combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y se purificó, CC flash (MeOH:DCM), para proporcionar **A7-1** (1.0 g, 2.0 mmol, 71% en 4 pasos).

***rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, A7-1-1 y A7-1-2**

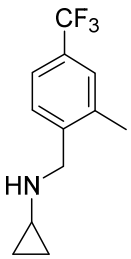
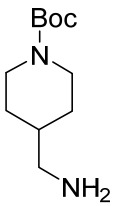
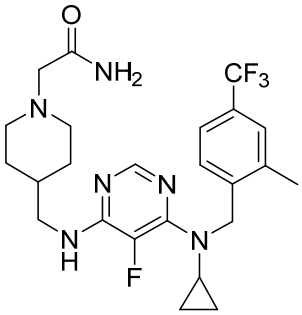


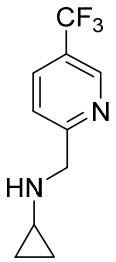
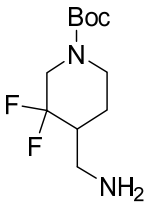
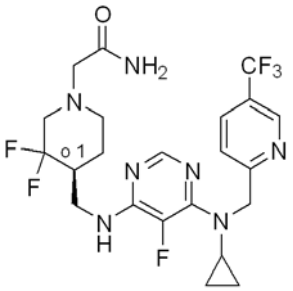
A7-1-1
A7-1-2

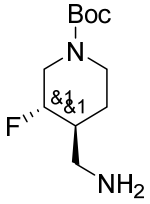
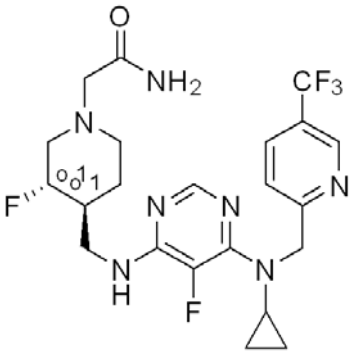
A continuación, el compuesto **A7-1** (0.95 g) se sometió a cromatografía quiral, para proporcionar los compuestos ópticamente puros: **A7-1-1** (380 mg) como el 1.er isómero eluido y **A7-1-2** (365 mg) como el 2.º isómero eluido.

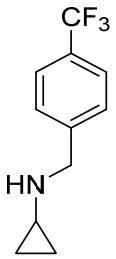
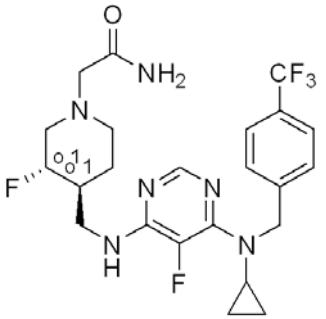
El **Método general A** se utilizó para preparar los siguientes números de ejemplos utilizando los materiales de partida indicados (Tabla A).

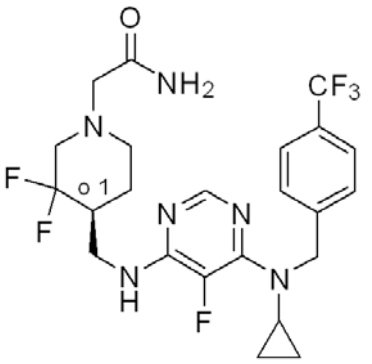
Tabla A:

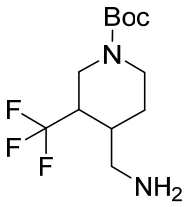
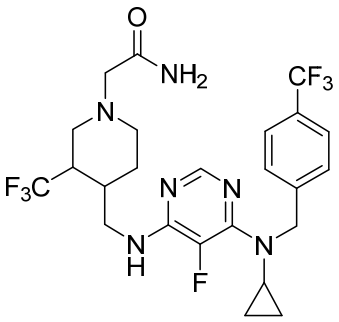
A1	**A4**	**A7**
A1-2  *N*-(2-metil-4-(trifluorometil)bencil)ciclopropanamina	**A4-2**  4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-2**  2-(4-(((6-(ciclopropil(2-metil-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

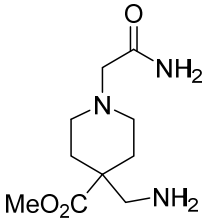
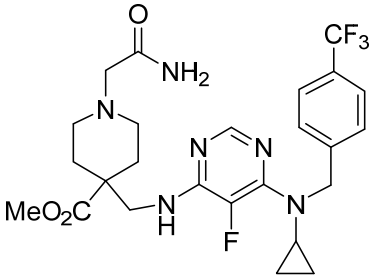
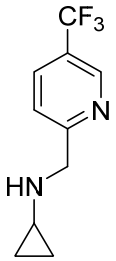
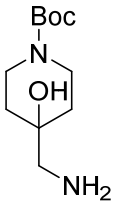
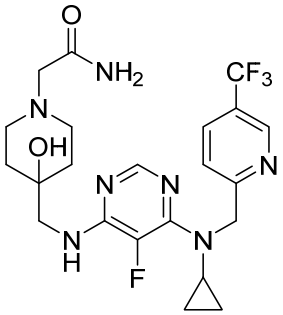
A1-3  *N*-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)ciclopropanamina	**A4-3**  4-(aminometil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-3-1**  *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-3	**A4-3**	**A7-3-2** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

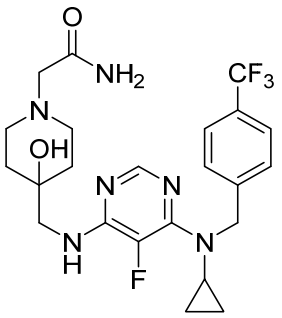
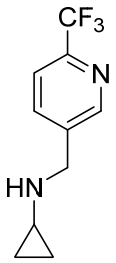
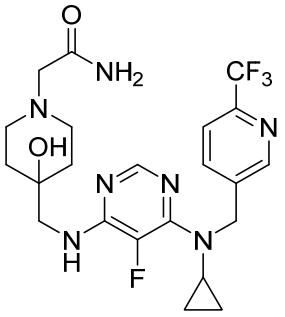
A1-3	**A4-4**  *rac*-(3*R*,4*R*)-4-(aminometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-4-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido
A1-3	**A4-4**	**A7-4-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida, 2.° isómero eluido

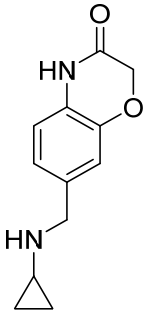
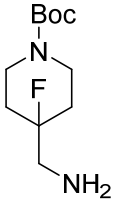
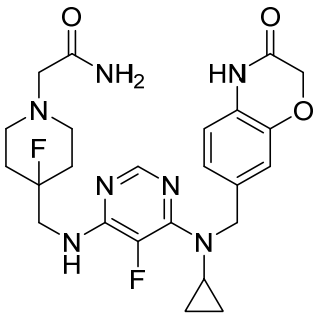
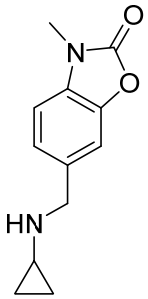
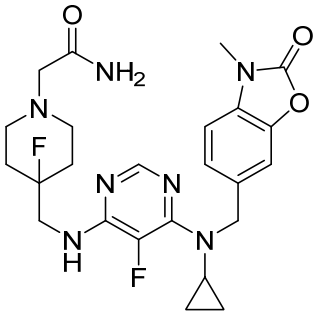
A1-1  *N*-(4-(trifluorometil)bencil)ciclopropanamina	**A4-4**	**A7-5-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-1	**A4-4**	**A7-5-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-fluoropiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

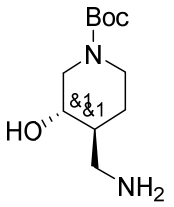
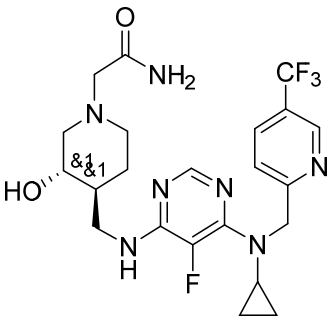
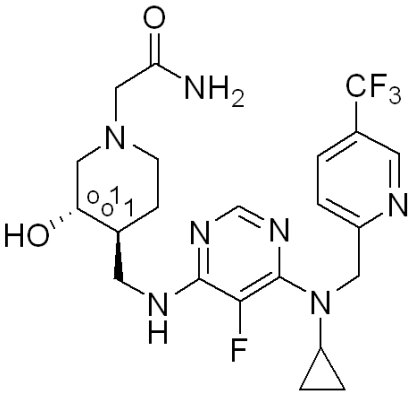
A1-1	**A4-3**	**A7-6-1**  *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-1	**A4-3**	**A7-6-2** *rel*-(*R*)-2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

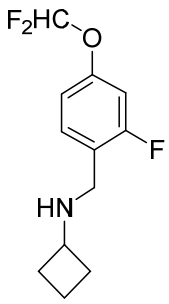
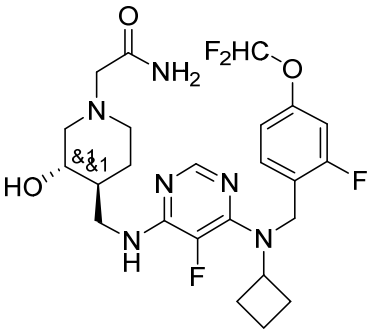
A1-1	**A4-5**  4-(aminometil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-7-1**  2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-1	**A4-5**	**A7-7-2** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A1-1	**A4-5**	**A7-7-3** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida 3.er isómero eluido
A1-1	**A4-5**	**A7-7-4** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamida 4.° isómero eluido

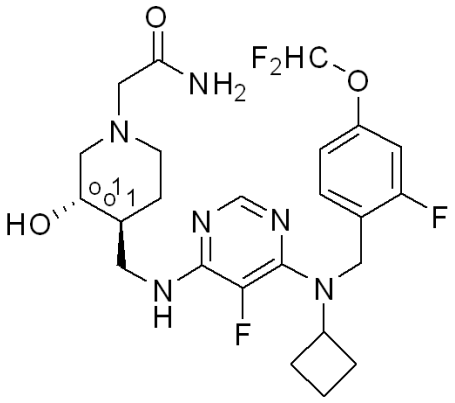
A1-1	**A4-6**  1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(aminometil)piperidin-4-carboxilato de metilo	**A7-8**  1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo
A1-3  *N*-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)ciclopropanamina	**A4-7**  4-(aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-9**  2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

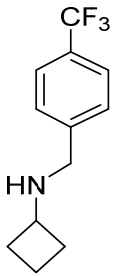
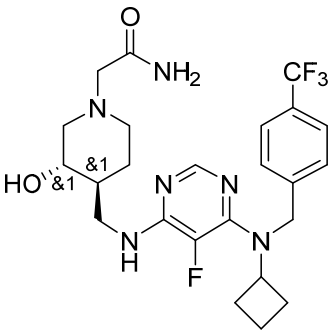
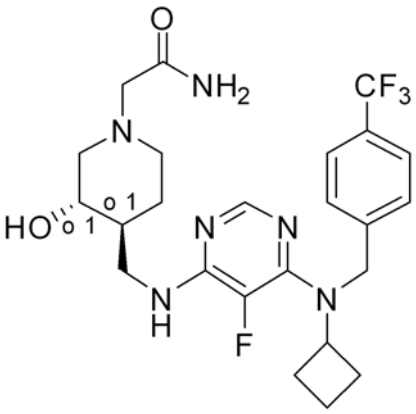
A1-1	**A4-7**	**A7-10**  2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-4  *N*-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)ciclopropanamina	**A4-7**	**A7-11**  2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

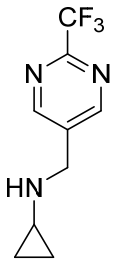
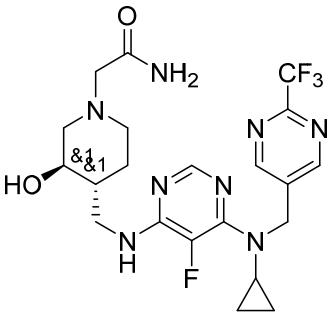
A1-5  7-((ciclopropilamino)metil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona	**A4-8**  4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-12**  2-(4-(((6-(ciclopropil((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)acetamida
A1-6  6-((ciclopropilamino)metil)-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona	**A4-8**	**A7-13**  2-(4-(((6-(ciclopropil((3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazol-6-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)acetamida

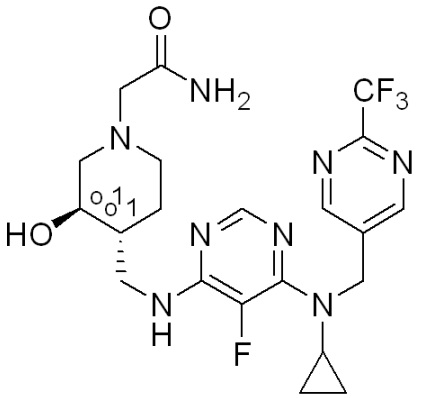
A1-3	**A4-1**  *rac*-(3*R*,4*R*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-14**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-3	**A4-1**	**A7-14-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

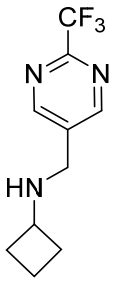
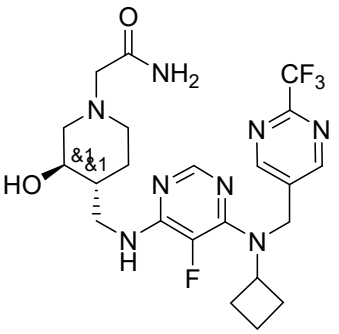
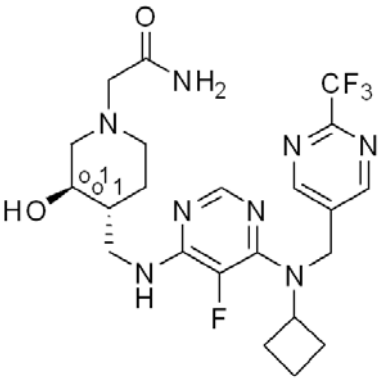
A1-3	**A4-1**	**A7-14-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A1-7  *N*-(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)ciclobutan amina	**A4-1**	**A7-15**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

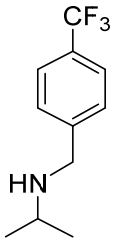
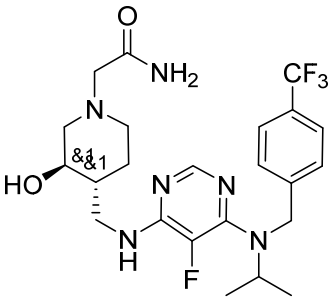
A1-7	**A4-1**	**A7-15-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-7	**A4-1**	**A7-15-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

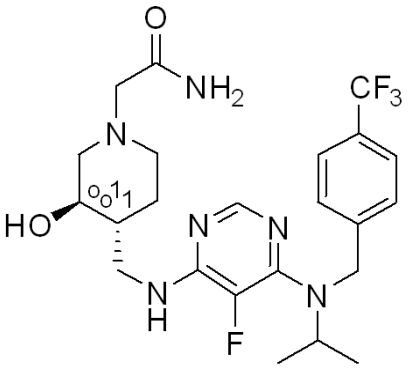
A1-8  *N*-(4-(trifluorometil)bencil)ciclobutanamina	**A4-1**	**A7-16**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-8	**A4-1**	**A7-16-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

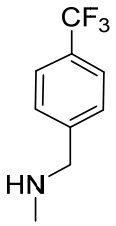
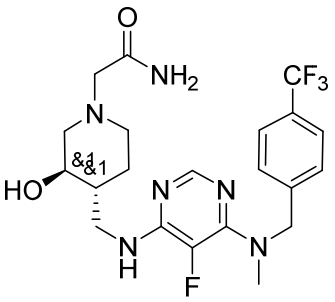
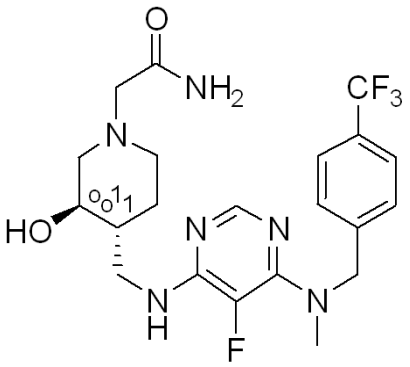
A1-8	**A4-1**	**A7-16-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A1-9  *N*-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-17**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

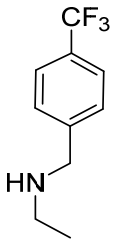
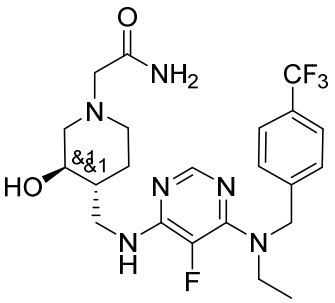
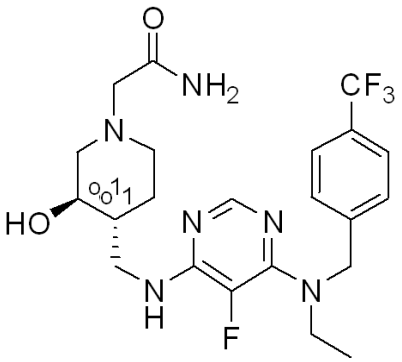
A1-9	**A4-1**	**A7-17-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-9	**A4-1**	**A7-17-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

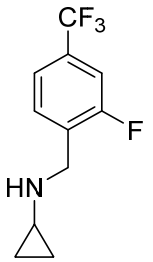
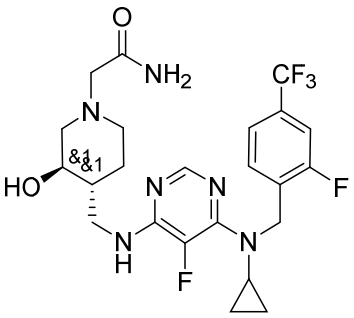
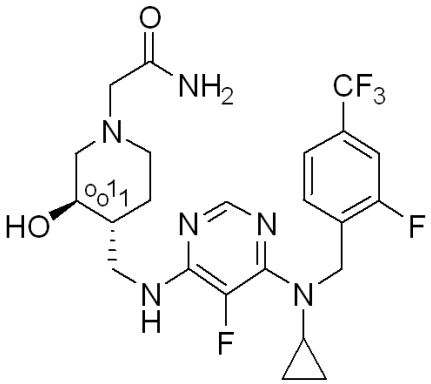
A1-10  *N*-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)ciclobutanamina	**A4-1**	**A7-18**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-10	**A4-1**	**A7-18-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

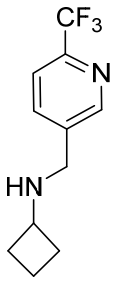
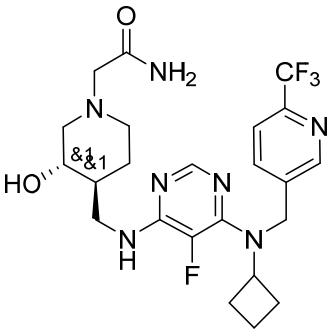
A1-10	**A4-1**	**A7-18-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.˚ isómero eluido
A1-11  *N*-(4-(trifluorometil)bencil)propan-2-amina	**A4-1**	**A7-19**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

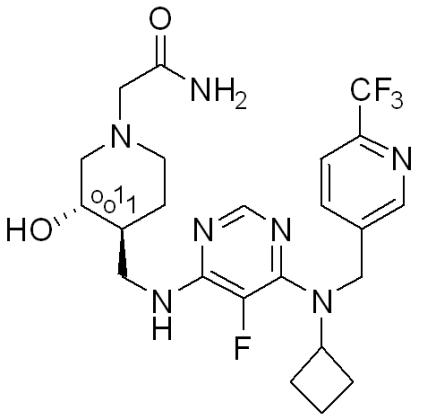
A1-11	**A4-1**	**A7-19-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-11	**A4-1**	**A7-19-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

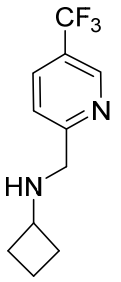
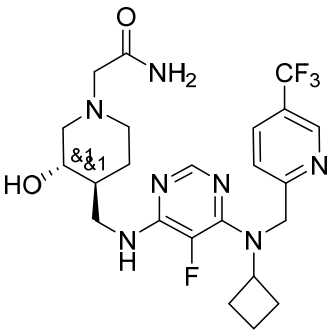
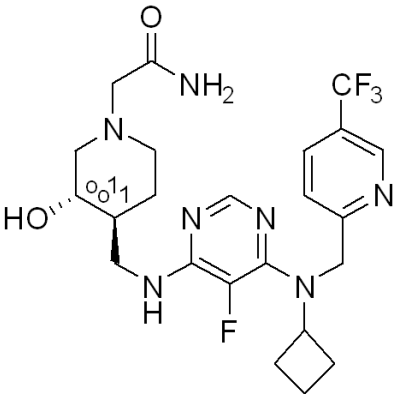
A1-12  *N*-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)metanamina	**A4-1**	**A7-20**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-12	**A4-1**	**A7-20-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-12	**A4-1**	**A7-20-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

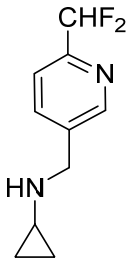
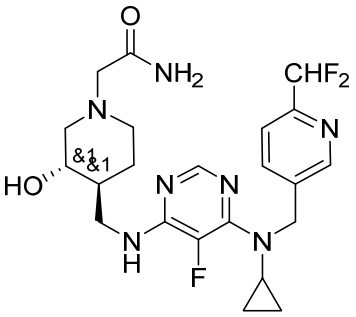
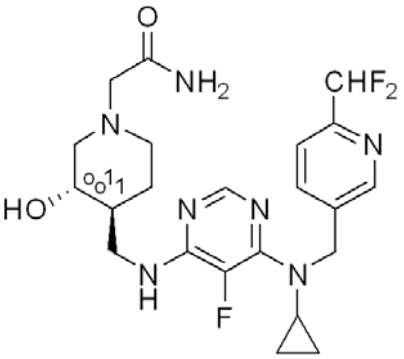
A1-13  *N*-(4-(trifluorometil)bencil)etanamina	**A4-1**	**A7-21**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-13	**A4-1**	**A7-21-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido
A1-13	**A4-1**	**A7-21-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.° isómero eluido

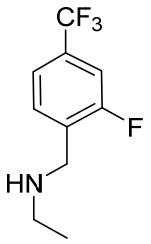
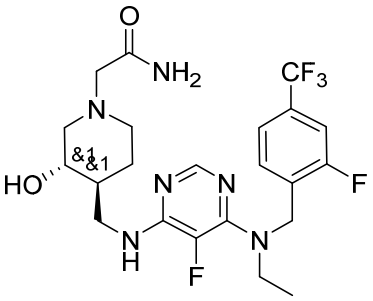
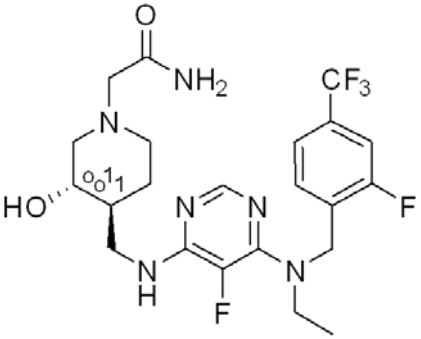
A1-14  *N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-22**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-14	**A4-1**	**A7-22-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.° isómero eluido

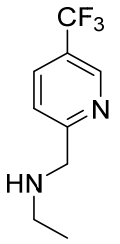
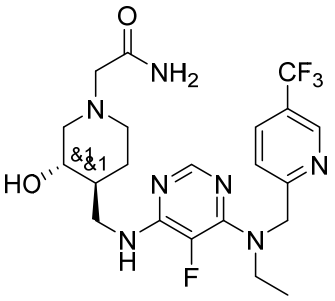
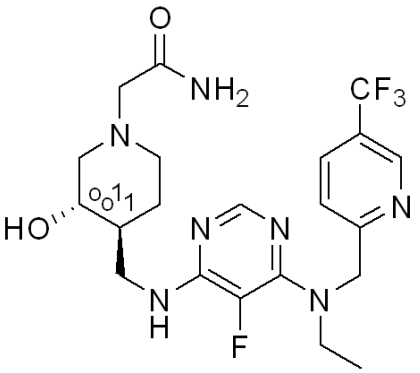
A1-14	**A4-1**	**A7-22-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido
A1-15  *N*-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)ciclobutanamina	**A4-1**	**A7-23**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

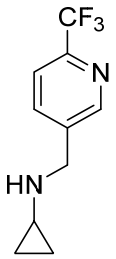
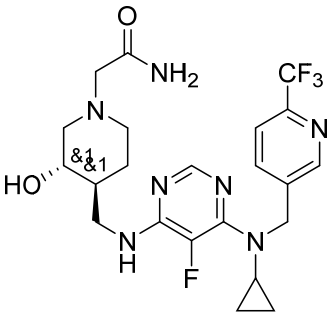
A1-15	**A4-1**	**A7-23-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-15	**A4-1**	**A7-23-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

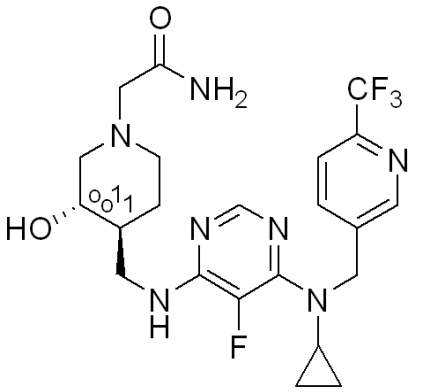
A1-16  *N*-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)ciclobutanamina	**A4-1**	**A7-24**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-16	**A4-1**	**A7-24-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

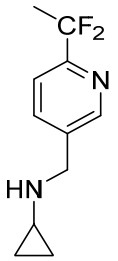
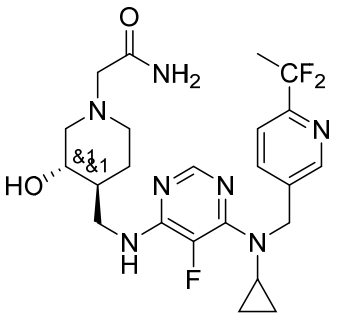
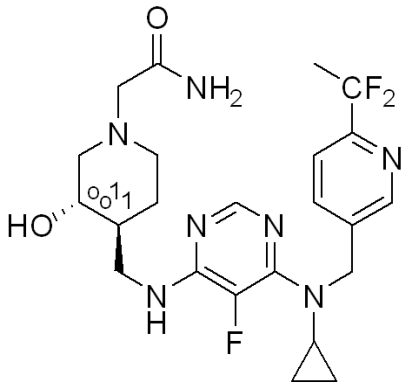
A1-16	**A4-1**	**A7-24-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclobutil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A1-17  *N*-((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-25**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-17	**A4-1**	**A7-25-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

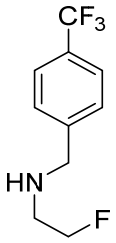
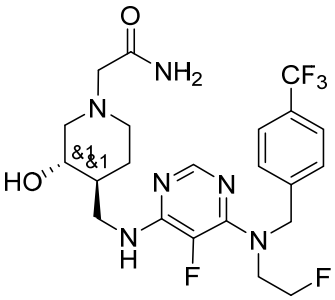
A1-17	**A4-1**	**A7-25-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(difluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.˚ isómero eluido
A1-18  *N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)etanamina	**A4-1**	**A7-26**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-18	**A4-1**	**A7-26-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.˚ isómero eluido

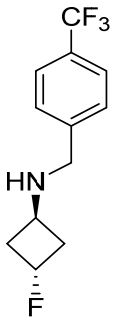
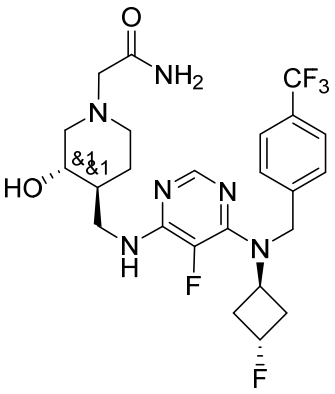
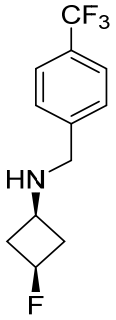
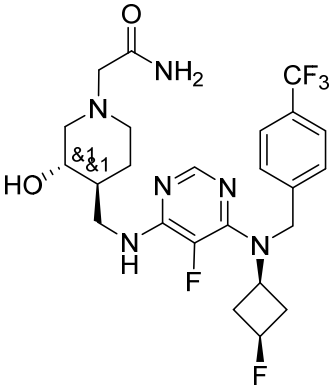
A1-18	**A4-1**	**A7-26-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-19  *N*-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)etanamina	**A4-1**	**A7-27**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-19	**A4-1**	**A7-27-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

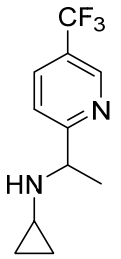
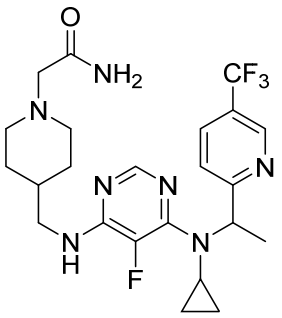
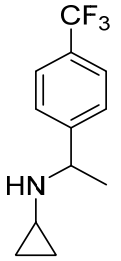
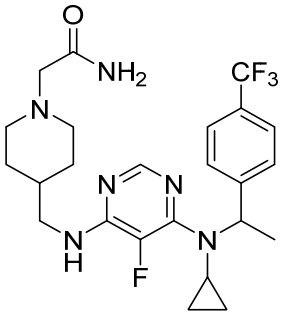
A1-19	**A4-1**	**A7-27-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A1-4  *N*-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-28**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

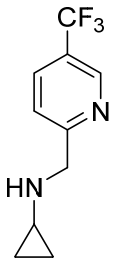
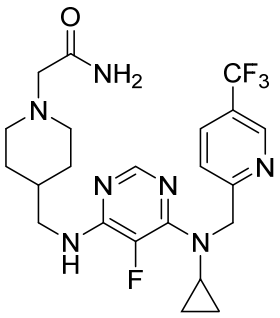
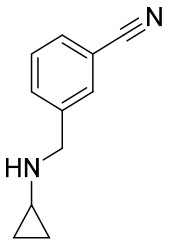
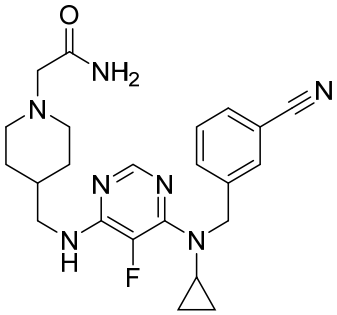
A1-4	**A4-1**	**A7-28-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-4	**A4-1**	**A7-28-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

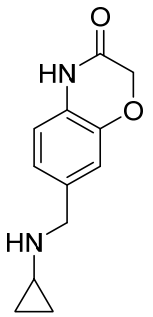
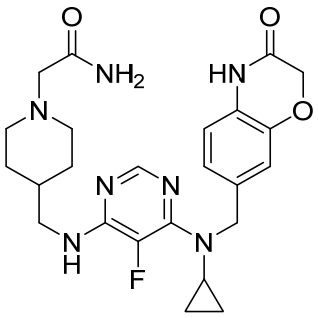
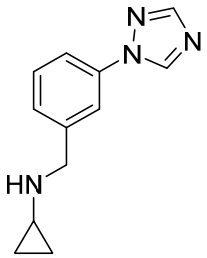
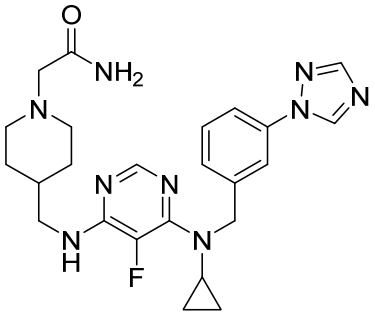
A1-20  *N*-((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-29**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-20	**A4-1**	**A7-29-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

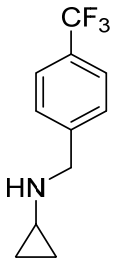
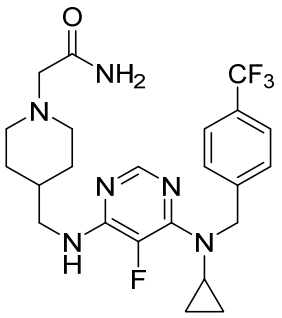
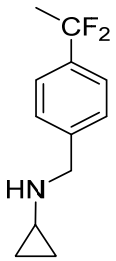
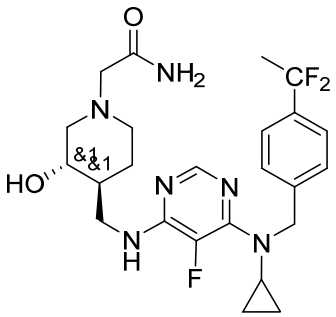
A1-20	**A4-1**	**A7-29-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil((6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A1-21 	**A4-1**	**A7-30**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((2-fluoroetil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

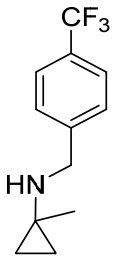
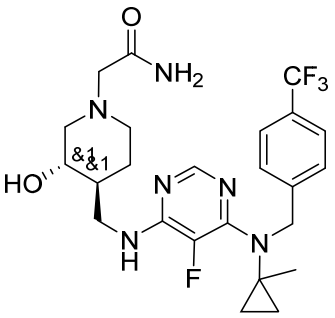
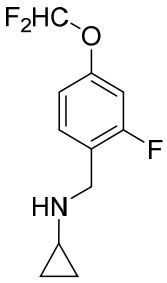
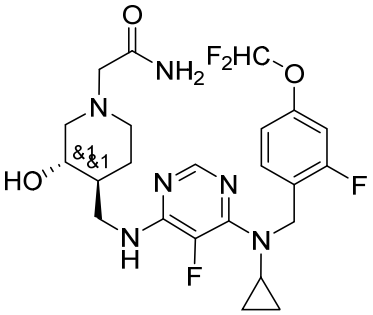
A1-22a  (1*R*,3*R*)-3-fluoro-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)ciclobutan-1-amina	**A4-1**	**A7-31**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*R*,3*S*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
22b  (1*S*,3*S*)-3-fluoro-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)ciclobutan-1-amina	**A4-1**	**A7-32**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((1*S*,3*R*)-3-fluorociclobutil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

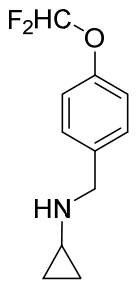
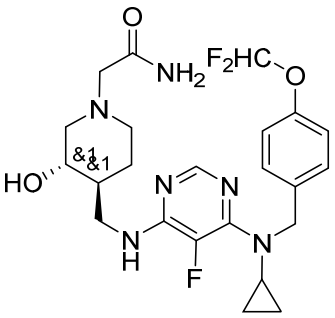
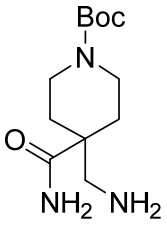
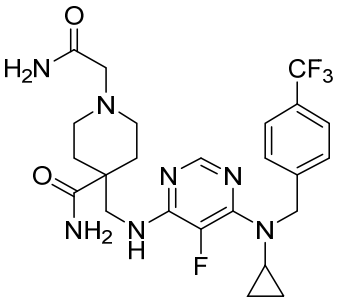
A1-23  *N*-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)ciclopropanamina	**A4-2**	**A7-33**  2-(4-(((6-(ciclopropil(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A1-24  *N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)ciclopropanamina	**A4-2**	**A7-34**  2-(4-(((6-(ciclopropil(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

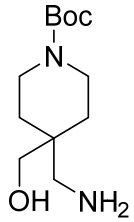
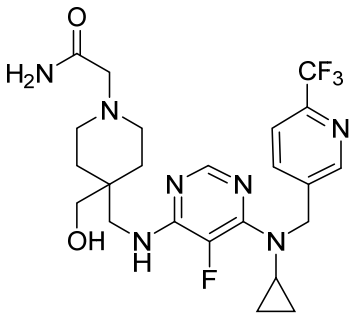
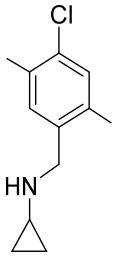
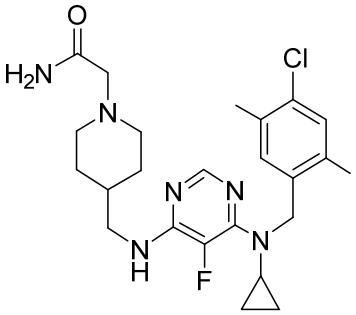
A1-3  *N*-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)ciclopropanamina	**A4-2**	**A7-35**  2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A1-25  3-((ciclopropilamino)metil)benzonitrilo	**A4-2**	**A7-36**  2-(4-(((6-((3-cianobencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

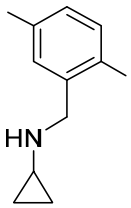
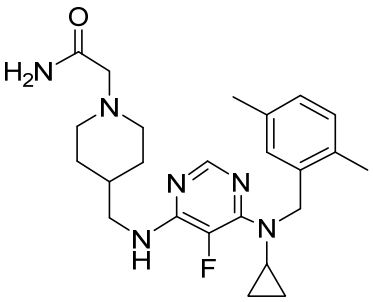
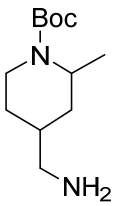
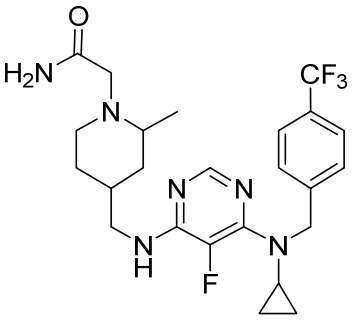
A1-5  7-((ciclopropilamino)metil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona	**A4-2**	**A7-37**  2-(4-(((6-(ciclopropil((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A1-26  *N*-(3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanamina	**A4-2**	**A7-38**  2-(4-(((6-((3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

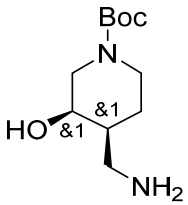
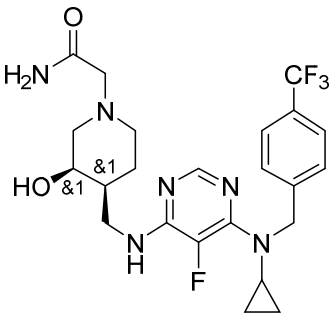
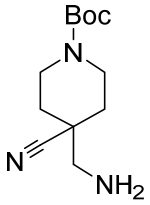
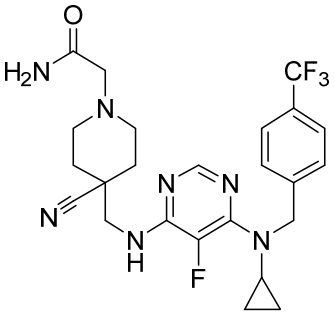
A1-1  *N*-(4-(trifluorometil)bencil)ciclopropanamina	**A4-2**	**A7-39**  2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A1-27  N-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-40**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1-difluoroetil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

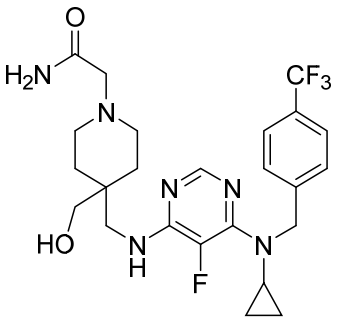
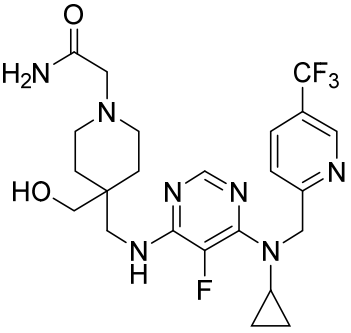
A1-28  1-metil-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)ciclopropan-1-amina	**A4-1**	**A7-41**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((1-metilciclopropil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-29  *N*-(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-42**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

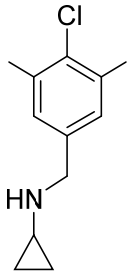
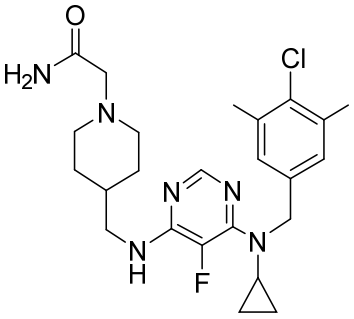
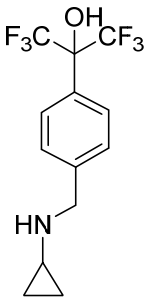
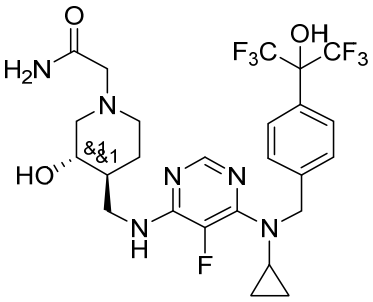
A1-30  *N*-(4-(difluorometoxi)bencil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-43**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-1	**A4-9**  4-(aminometil)-4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-44**  1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxamida

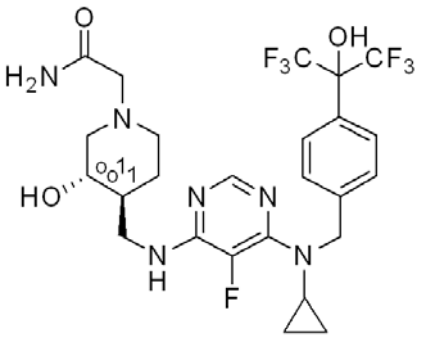
A1-4	**A4-10**  4-(Aminometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-45**  2-(4-(((6-(ciclopropil((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida
A1-31  *N*-(4-cloro-2,5-dimetilbencil)ciclopropanamina	**A4-2**	**A7-46**  2-(4-(((6-((4-cloro-2,5-dimetilbencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

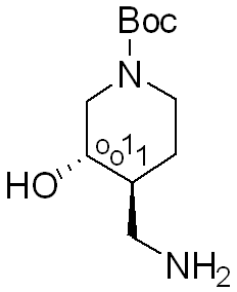
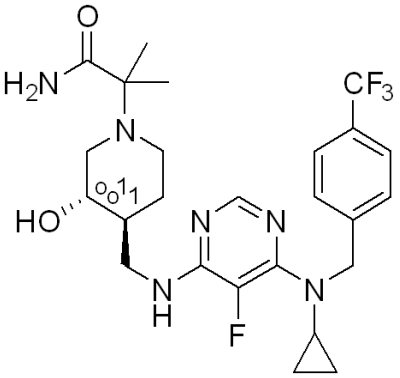
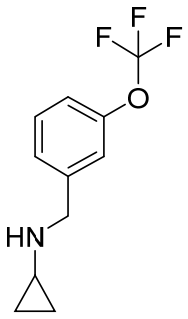
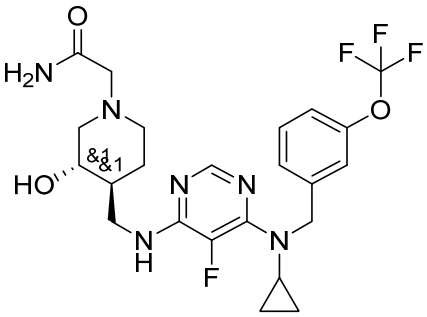
A1-32  *N*-(2,5-dimetilbencil)ciclopropanamina	**A4-2**	**A7-47**  2-(4-(((6-(ciclopropil(2,5-dimetilbencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A1-1	**A4-11**  4-(aminometil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-48**  2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-2-metilpiperidin-1-il)acetamida

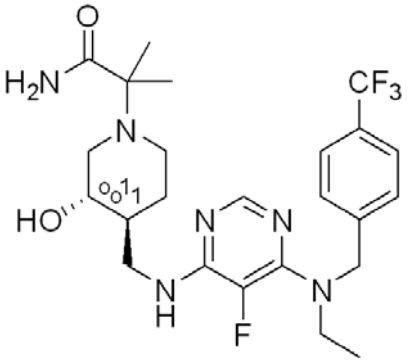
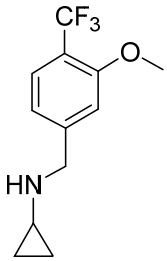
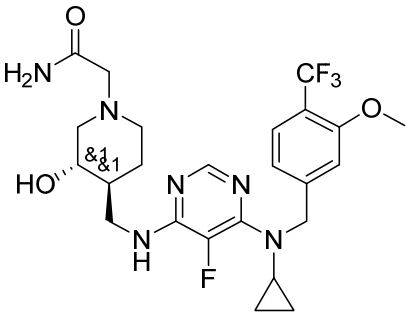
A1-1	**A4-12**  *rac*-(3*R*,4*S*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-49**  *rac*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-1	**A4-13**  4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A7-50**  2-(4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida

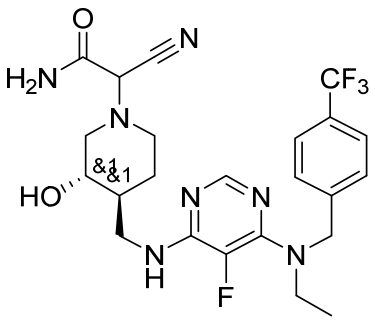
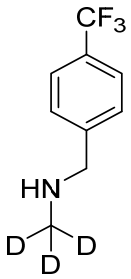
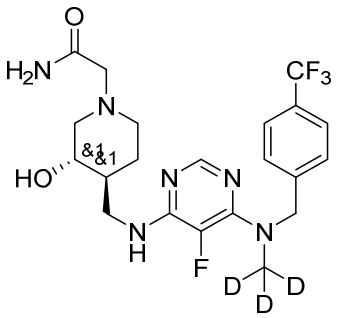
A1-1	**A4-10**	**A7-51**  2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida
A1-3	**A4-10**	**A7-52**  2-(4-(((6-(ciclopropil((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida

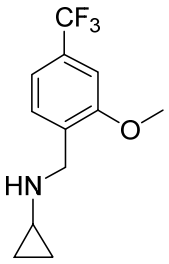
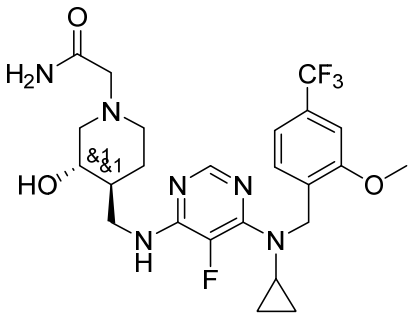
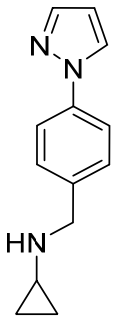
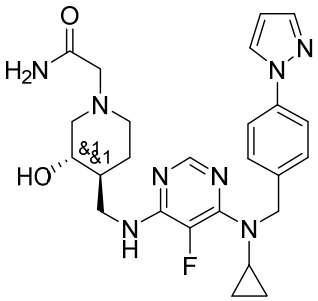
A1-33  *N*-(4-cloro-3,5-dimetilbencil)ciclopropanamina	**A4-2**	**A7-53**  2-(4-(((6-((4-cloro-3,5-dimetilbencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida
A1-34  2-(4-((ciclopropilamino)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol	**A4-1**	**A7-54**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

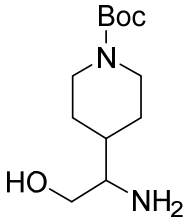
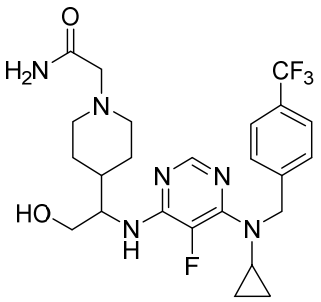
A1-34	**A4-1**	**A7-54-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-34	**A4-1**	**A7-54-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

A1-1	**A4-1"**  *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo Enantioméricamente enriquecida	**A7-55"**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida Enantioméricamente enriquecida
A1-35  *N*-(3-(trifluorometoxi)bencil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-56**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

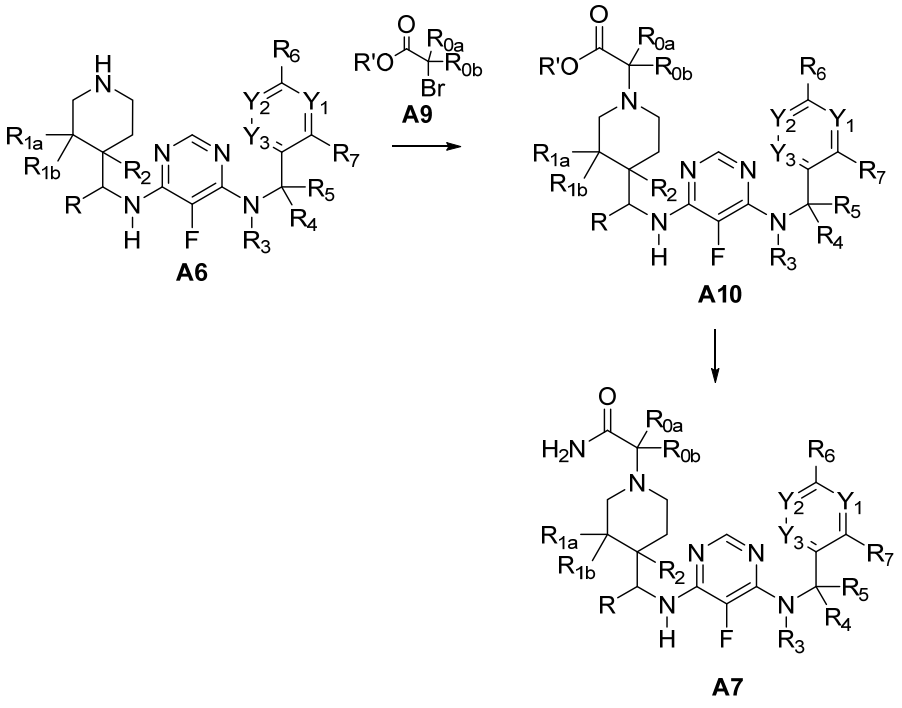
A1-13	**A4-1"** Enantioméricamente enriquecida	**A7-57"**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropanamida Enantioméricamente enriquecida
A1-36  *N*-(3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-58**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

A1-13	**A4-1**	**A7-59**  *rac*-2-ciano-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-37  *N*-(4-(trifluorometil)bencil)metan-d_3-amina	**A4-1**	**A7-60**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((metil-d_3)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

A1-40  *N*-(2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-61**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-66  *N*-(4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)ciclopropanamina	**A4-1**	**A7-86**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(ciclopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

A1-1	A4-14	A7-87
	 4-(1-amino-2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	 2-(4-(1-((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetamida

Método general 2A - Síntesis con bromoacetamidas sustituidas



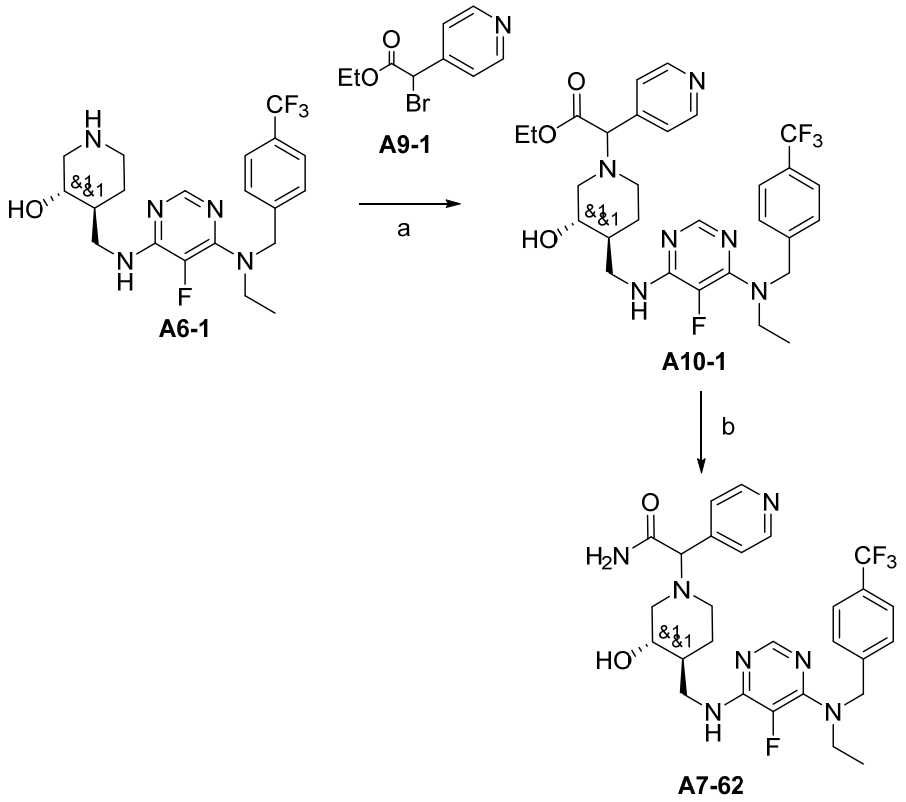
A6 **A9** **A10** **A7**

A7 también se ha obtenido mediante la alquilación de **A6** con **A9,** para obtener **A10**, seguida de la aminólisis posterior (NH_3 en MeOH) para proporcionar **A7.** Sin embargo, además del procedimiento de alquilación descrito anteriormente, la alquilación puede requerir una temperatura elevada (de hasta 100 °C).

Cuando **A7** fue una mezcla de estereoisómeros, estos se sometieron a menudo (pero no siempre) a una resolución quiral (cromatografía) para obtener los estereoisómeros individuales como productos finales.

Ejemplo A7-62

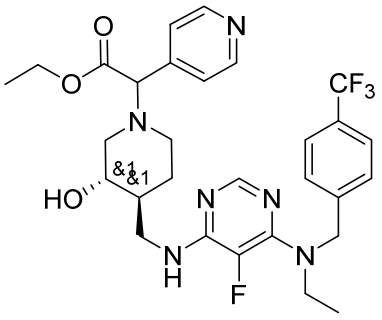
Síntesis de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida, A7-62



a) DIEA, DMF. b) NH_3, MeOH.

Esquema A7-62

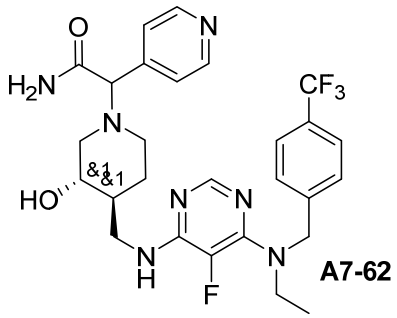
***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetato de etilo, A10-1**



A10-1

Se añadió DIEA (0.89 mL, 5.1 mmol) y 2-bromo-2-(4-piridil)acetato de etilo (229 mg, 0.94 mmol) a su vez a una solución de **A6-1** (425 mg, 0.85 mmol) en DMF (11 mL) y la reacción se agitó durante tn a ta. La reacción se desactivó con H_2O (60 mL) y a continuación se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante CC flash (DCM:MeOH = de 100:0 a 93:7) para proporcionar **A10-1** (218 mg, 0.37 mmol).

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida, A7-62.**



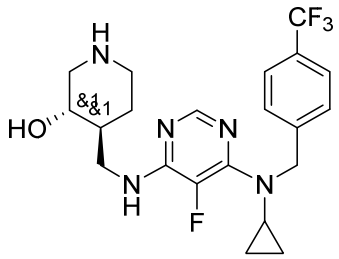
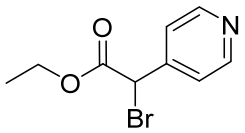
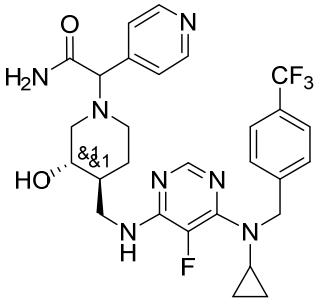
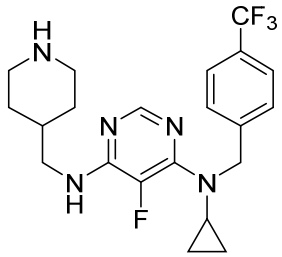
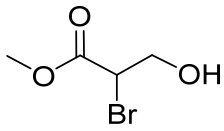
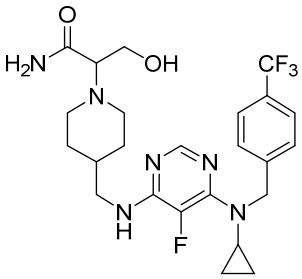
A7-62

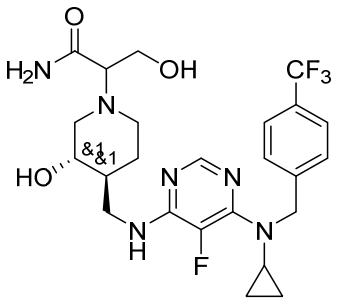
Se disolvió **A10-1** (218 mg, 0.37 mmol) en amoniaco 7 N en MeOH (10 mL) y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 45 h en un matraz cerrado. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía; en primer lugar, una columna C18 (H_2O:MeOH = de 100:0 a 0:100) y posteriormente el material purificado se sometió a CC flash (DCM:MeOH = de 10:0 a 9:1) para proporcionar **A7-62** (18 mg, 32 µmol).

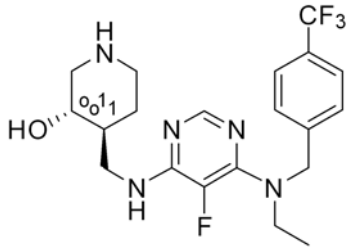
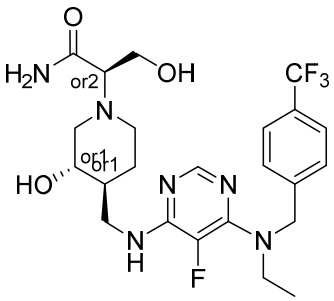
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de acuerdo con el **Método general 2A**.

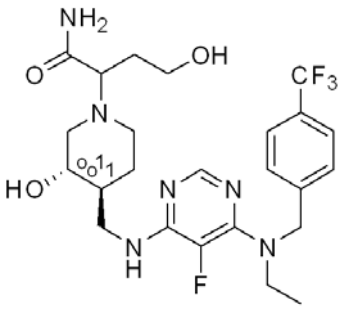
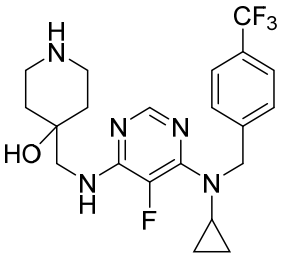
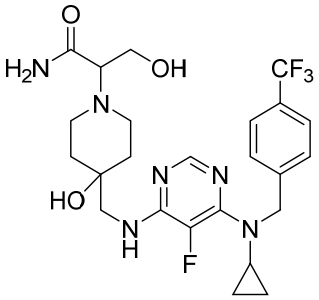
Tabla 2A:

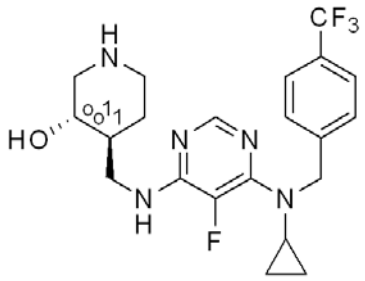
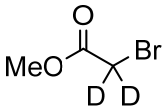
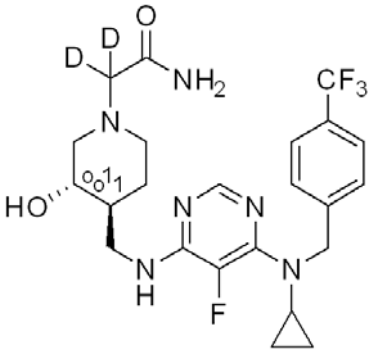
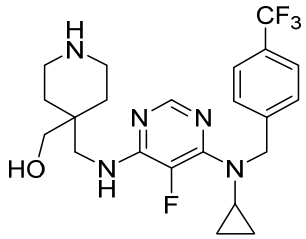
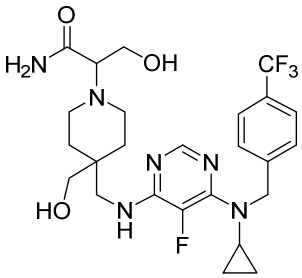
A6	**A9**	**A7**

A6-2  *rac*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3-ol	**A9-1**  2-bromo-2-(piridin-4-il)acetato de etilo	**A7-63**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida
A6-5  N^4-ciclopropil-5-fluoro-N^6-(piperidin-4-ilmetil)-N^4-(4-(trifluorometil)bencil)pirimidin-4,6-diamina	**A9-2**  2-bromo-3-hidroxipropanoato de metilo	**A7-64**  2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida

A6-2	A9-2	A7-65
		 *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida

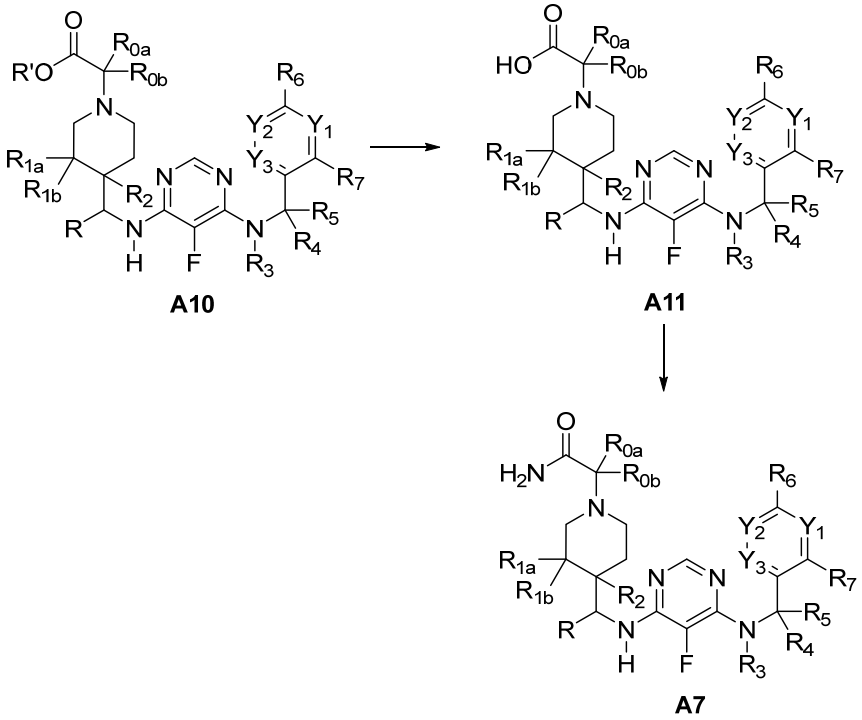
A6-1"  *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3-ol Enantioméricamente enriquecida	**A9-2**	**A7-66-1**  *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida 1.er isómero mayoritario eluido
A6-1"	**A9-2**	**A7-66-2** *rel*-(*R*)-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida o *rel*-(*R*)-2-((3*S*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida 2.º isómero mayoritario eluido

A6-1"	**A9-3**  3-bromodihidrofuran-2(3*H*)-ona	**A7-67"**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-hidroxibutanamida Enantioméricamente enriquecida
A6-6  4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-ol	**A9-2**	**A7-68**  2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida

A6-2"  *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3-ol Enantioméricamente enriquecida	**A9-4** 	**A7-69"**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida-2,2-d_2 Enantioméricamente enriquecida
A6-7  (4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-il)MeOH	**A9-2**	**A7-70**  2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-3-hidroxipropanamida

Para los compuestos A7-66-1 y A7-66-2, solo se aislaron los 2 isómeros mayoritarios.

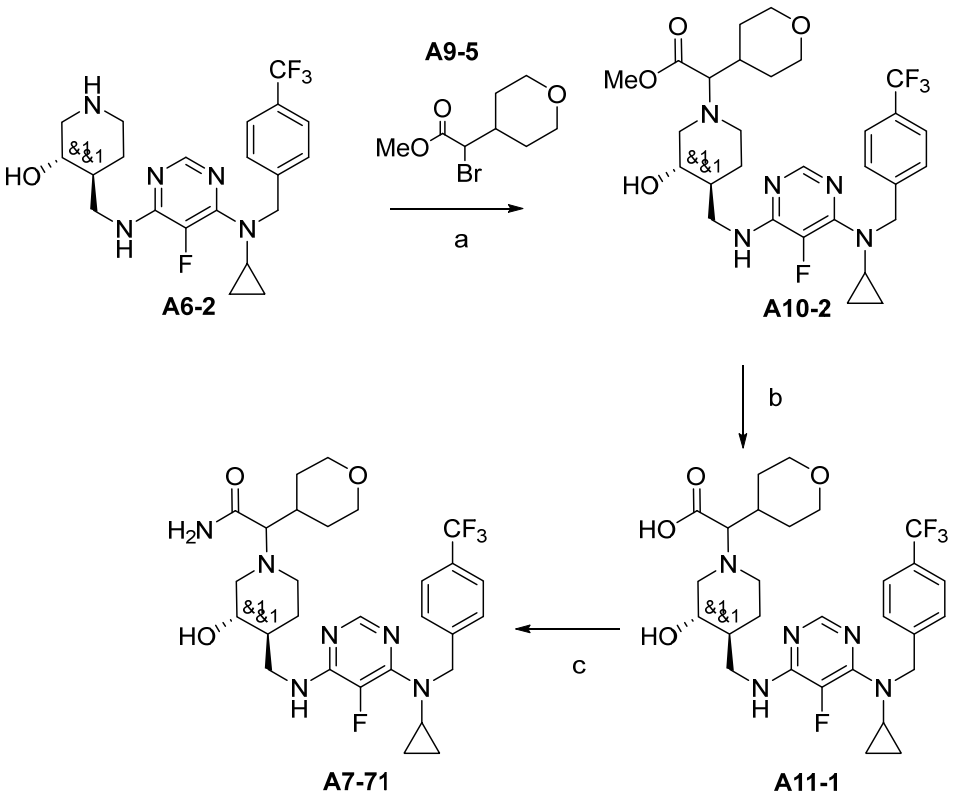
Método general 3A - Síntesis con bromoacetamidas sustituidas



A7 también se ha sintetizado a partir de **A10** mediante la hidrólisis del éster (con una base adecuada tal como LiOH o NaOH) para proporcionar **A11** (o la sal metálica correspondiente) seguida de una reacción de acoplamiento con NH_3 (empleando reactivos de acoplamiento estándar tales como HATU).

Ejemplo A7-71

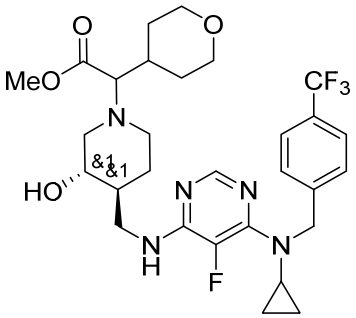
Síntesis de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida, A7-71



a) DIEA, DMF. b) LiOH, THF/MeOH (1/1). c) NH_3, TEA, HATU, THF.

Esquema A7-71

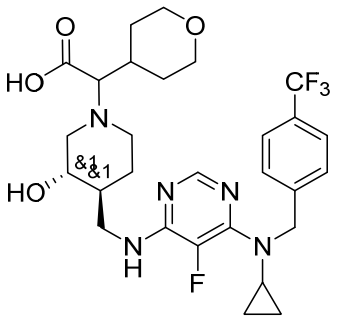
***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetato de metilo, A10-2**



Se añadió DIEA (0.82 ml, 4.7 mmol) y 2-bromo-2-tetrahidropiran-4-ilacetato de metilo (383 mg, 1.61 mmol) a su vez a una solución del intermedio **A6-2** (400 mg, 0.78 mmol) en DMF (8.5 mL) y la reacción se agitó durante 24 h a 60 °C. La reacción se desactivó con H_2O (60 mL) y a continuación se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. A

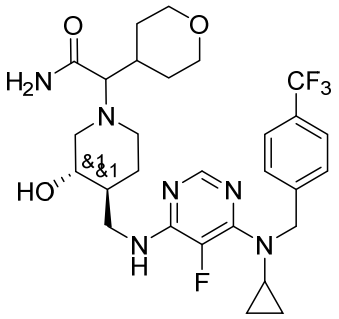
continuación, el residuo se purificó mediante CC flash (DCM:MeOH = de 100:0 a 95:5) para proporcionar **A10-2** (131 mg, 0.22 mmol).

Ácido *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acético, A11-1



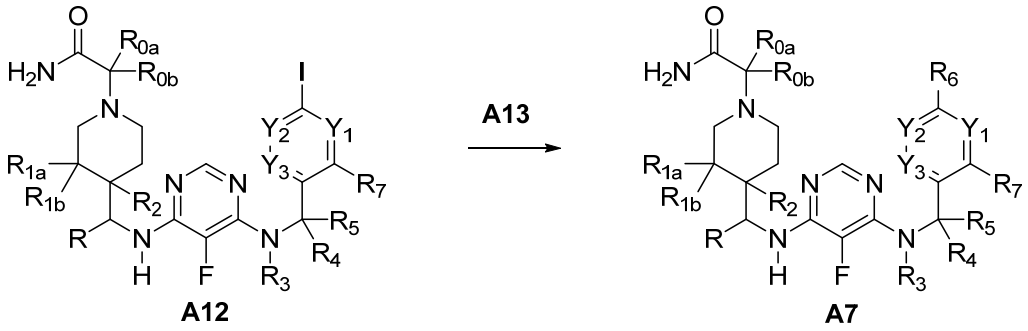
Se disolvió **A10-2** (131 mg, 0.22 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) y se añadió una solución de LiOH monohidratado (33 mg, 079 mmol) y la mezcla se agitó durante tn a 60 °C. Se evaporó el disolvente y se obtuvieron 125 mg de crudo. Este crudo se purificó utilizando una columna C18 (H_2O:MeOH = de 100:0 a 0:100) para proporcionar **A11-1** (34 mg, 0.058 mmol).

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida, A7-71**



Se disolvió **A11-1** (34 mg, 0.058 mmol) en DMF (0.5 mL) y se añadió una solución de amoniaco 0.4 M en THF (22 µL, 0,18 mmol), HATU (33 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (40 µL, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó durante tn a ta. El tratamiento se llevó a cabo añadiendo H_2O y extrayendo con EA (3x20 mL). La fase orgánica se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, para proporcionar 7 mg de crudo. El crudo se purificó mediante CC flash (DCM:MeOH = de 100:0 a 90:10) para proporcionar **A7-71** (2.8 mg, 0.005 mmol).

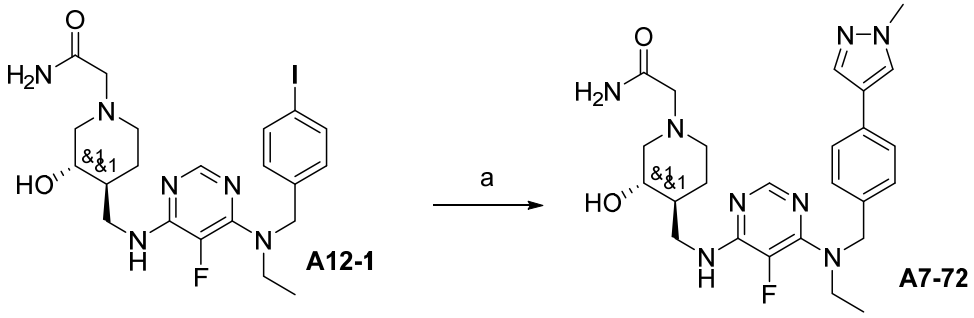
Método general 4A



Cuando **R6** fue un anillo heterocíclico, el intermedio yodado **A12**, sintetizado como se ha expuesto en el **Método general A** a partir de la correspondiente yodobencilamina, se sometió o bien a un acoplamiento de Suzuki (junto con Pd y ésteres o ácido borónico) o a un acoplamiento de Buchwald estándar (junto con Cu y un anillo heterocíclico que contenía nitrógeno) para obtener **A7**.

Ejemplo A7-72

Síntesis de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, A7-72



a) Acoplamiento de Suzuki estándar

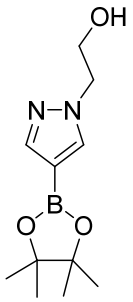
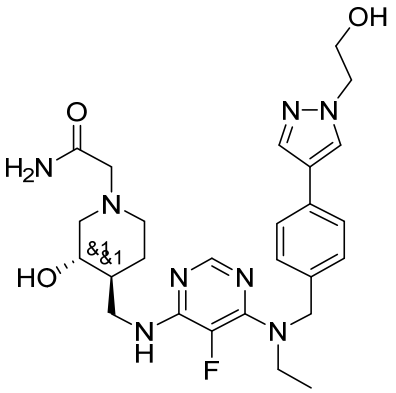
Esquema A7-72

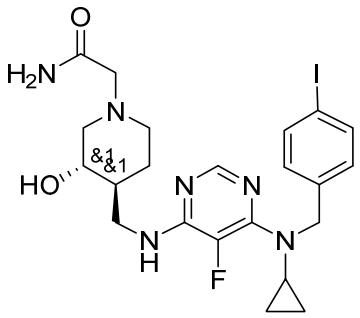
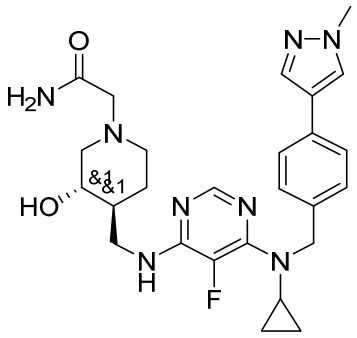
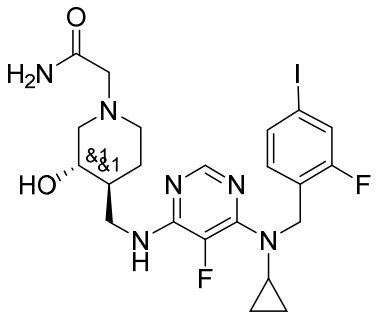
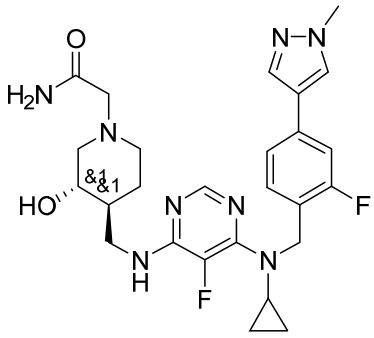
En atmósfera de N_2, se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol **A13-1** (17 mg, 82 µmol), Cs_2CO_3 2 M (111 µL, 0.22 mmol) y [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con DCM (6 mg, 7 µmol), a una solución de **A12-1** (40 mg, 74 µmol) en dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. Se añadió H_2O y el producto se extrajo con EA (x3). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en primer lugar mediante CC flash (MeOH:DCM = 1:9) y a continuación mediante una columna C18 (H_2O:MeOH = de 100:0 a 0:100) para proporcionar **A7-72** (8 mg, 16 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 496.6; MS experimental: 497 ($[M+1]^+$).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el **Método 4A,** como el ejemplo **A7-72,** utilizando los materiales de partida indicados (Tabla 4A).

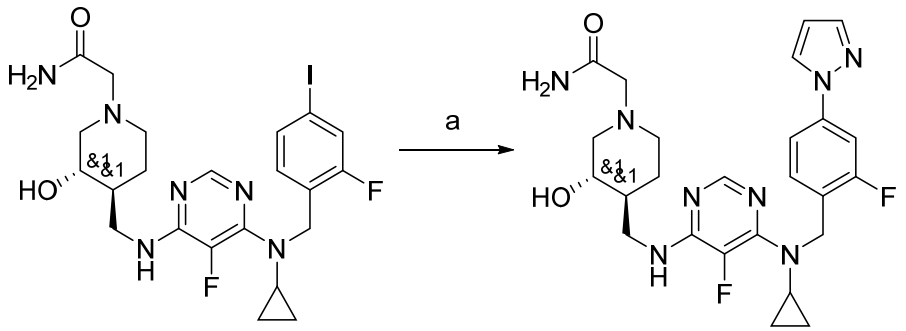
Tabla 4A:

A13	**A12**	**A7**
A13-2  2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etan-1-ol	**A12-1**	**A7-73**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

A13-1	**A12-2**	**A7-74**
		
	rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-yodobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida	*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A13-1	**A12-3**	**A7-75**
		
	rac-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-yodobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida	*rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

Ejemplo A7-76

Síntesis de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, A7-76



A12-3 **A7-76**

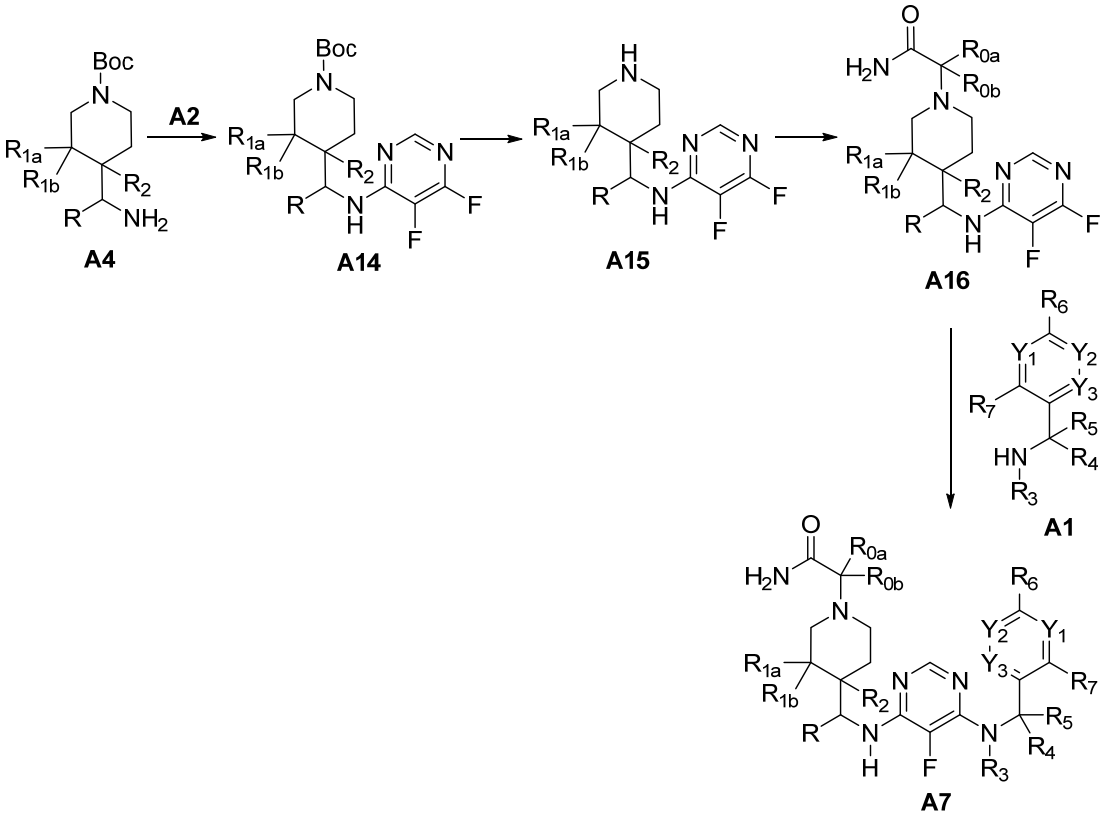
a) Acoplamiento de Buchwald estándar

Esquema A7-76

En atmósfera de N_2, se añadió 1*H*-pirazol (30 mg, 0.44 mmol), K_2CO_3 (38 mg, 0.27 mmol), *trans*-1,2-ciclohexan-1,2-diamina (6.6 µL, 55 µmol) y CuI (2.6 mg, 14 µmol) a una solución de **A12-3** en NMP (2 mL). La mezcla de reacción se agitó hasta refujo durante tn. Se añadió una cantidad adicional de todos los reactivos y la mezcla se calentó hasta reflujo durante un día más. Se añadió H_2O y el producto se extrajo con EA (x3). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante CC flash (MeOH:DCM = 15:85) y a continuación mediante una columna C18 (H_2O:MeOH = de 100:0 a 0:100) para proporcionar **A7-76** (35 mg, 68 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 512.6; MS experimental: 513 ($[M+1]^+$).

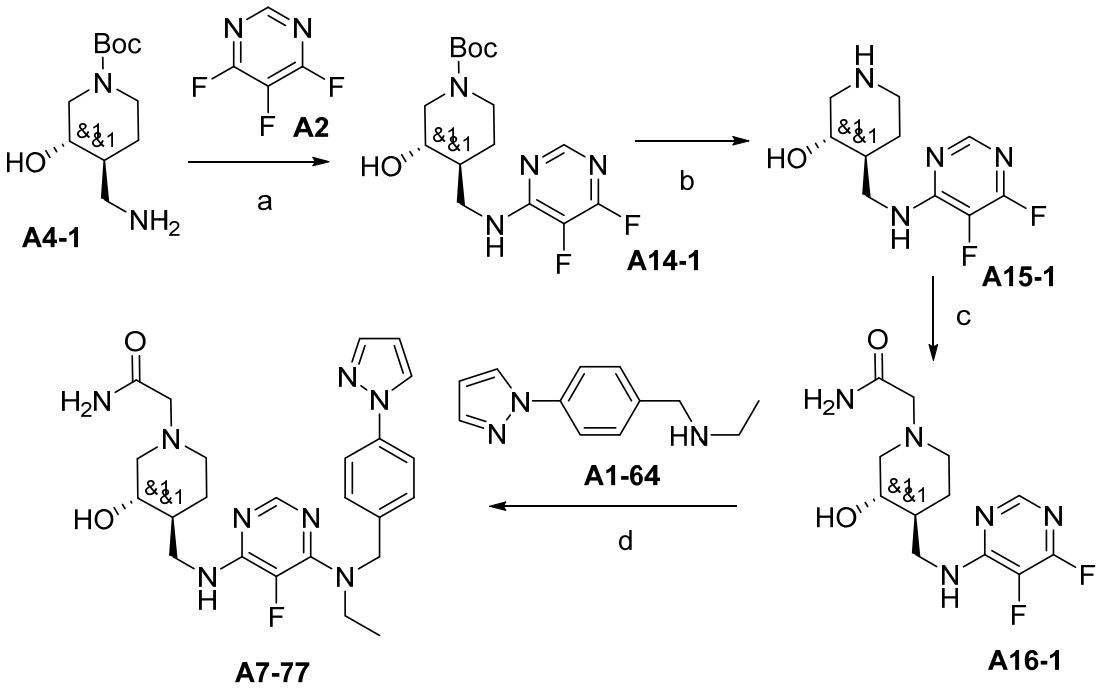
Método general 5A: de izquierda a derecha



La amina primaria **A4** se hizo reaccionar con **A2** (a temperatura ambiente o ligeramente por encima, es decir, 30 °C) junto con una base adecuada (tal como DIEA, TEA o K_2CO_3). Después de que la reacción se diera por finalizada, el intermedio **A14** se trató y se purificó mediante cromatografía (CC flash o HPLC) o se utilizó como crudo. La desprotección del intermedio **A14** en medio ácido (TFA o HCl) a ta proporcionó el intermedio **A15**, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso de alquilación con 2-bromoacetamida y una base adecuada (tal como DIEA, TEA o Cs_2CO_3). A continuación, el intermedio **A16** obtenido se agitó con la amina secundaria **A1** en un disolvente (tal como DMSO o mezclas de DMSO-H_2O, H_2O, H_2O-etanol) y a una temperatura de 70 – 150 °C durante tn o hasta que la reacción se dio por finalizada. A continuación, el tratamiento y la purificación proporcionaron los compuestos finales deseados **A7**.

Ejemplo A7-77

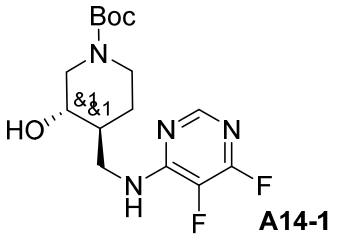
Síntesis de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida



A) DIEA, DMSO. B) TFA, DCM. c) DIEA, DMF, 2-bromoacetamida. d) DIEA, DMSO

Esquema A7-77

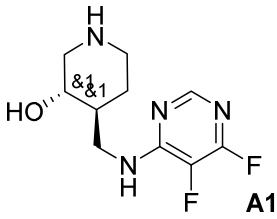
***rac*-(3*R*,4*R*)-4-(((5,6-difluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**, **A14-1**



Se disolvió **A2** (367 µL, 4.0 mmol) en DMSO (17 mL) y se añadió DIEA (2.09 mL, 12.0 mmol) y **A4-1** (970 mg, 4.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante tn. El crudo se vertió sobre H_2O y se extrajo con EA (2x). La fase orgánica se lavó con H_2O (2x) y salmuera. A continuación, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar **A14-1** (1.38 g, 4.0 mmol).

LCMS: MS calcd.: 344; MS experimental: 345 ($[M+1]^+$).

***rac*-(3*R*,4*R*)-4-(((5,6-Difluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3-ol, A15-1**

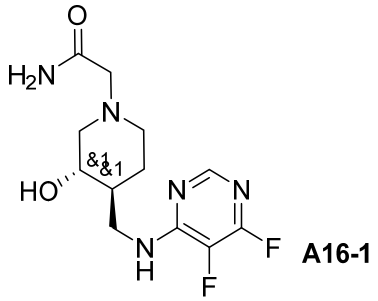


A15-1

Se disolvió **A14-1** (1.47 g, 4.27 mmol) en DCM (8.5 mL) y se añadió TFA (3.3 mL, 43.1 mmol). Esta mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se añadió ciclohexano dos veces y se evaporó. **A15-1** (1.04 g, 4.27mmol) se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 244; MS experimental: 245 ($[M+1]^+$).

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5,6-Difluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, A16-1**

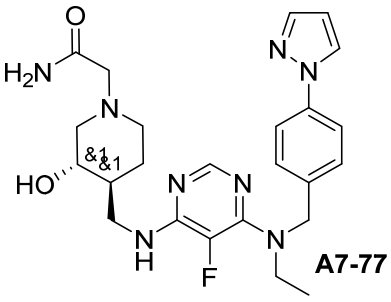


A16-1

Se disolvió **A15-1** (1.04 g, 4.27 mmol) en DMF (56 mL), se añadió DIEA (4.5 mL, 25.77 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. A continuación, se añadió 2-bromoacetamida (650 mg, 4.71 mmol) y la mezcla se agitó durante tn a ta. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y se hizo pasar a través de una columna de intercambio iónico SCX de 15 g. Se hicieron pasar 50 mL adicionales de MeOH a través de la columna, seguidos de 40 mL de una solución 3.5 M de NH_3 en MeOH con el fin de liberar el producto de la columna. Tras la evaporación de los disolventes, se obtuvo **A16-1** (981 mg, 3.2 mmol).

LCMS: MS calcd.: 301; MS experimental: 302 ($[M+1]^+$).

***rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1*H*-Pirazol-1-il)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, A7-77**



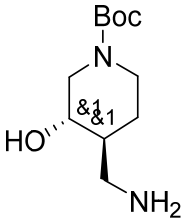
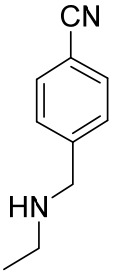
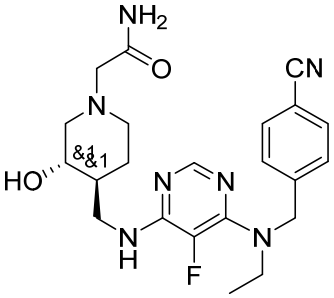
A7-77

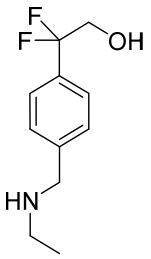
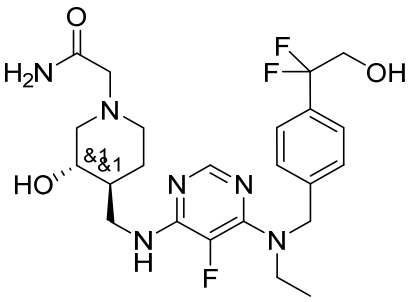
Se disolvió **A16-1** (90 mg, 0.30 mmol) en DMSO (0.8 mL) y se añadió DIEA (160 µL, 0.92 mmol) y *N*-[(4-pirazol-1-ilfenil)metil]etanamina **A1-64** (63 mg, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. El crudo se vertió sobre H_2O y se extrajo con EA (2x). La fase orgánica se lavó con H_2O (2x) y salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar 115 mg de material crudo. El residuo crudo se purificó mediante CC flash (DCM:MeOH = de 100:0 a 90:10) para proporcionar **A7-77** (53 mg,0.11 mmol).

LCMS: MS calcd.: 482; MS experimental: 483 ($[M+1]^+$).

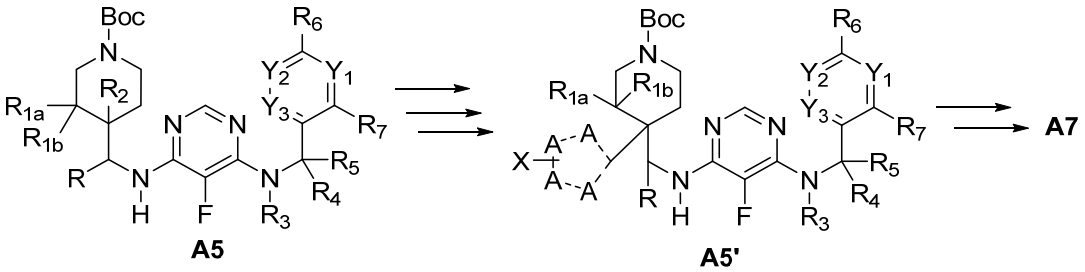
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el **Método general 5A** utilizando los materiales de partida indicados (**Tabla 5A**).

Tabla 5A:

A4	**A1**	**A7**
A4-1  *rac*-(3*R*,4*R*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo	**A1-38**  4-((etilamino)metil)benzonitrilo	**A7-78**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

A4-1	A1-39	A7-79
	 2-(4-((etilamino)metil)fenil)-2,2-difluoroetan-1-ol	 *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

Método general 6A – Transformación de R_2 en un anillo heterocíclico de 5 miembros

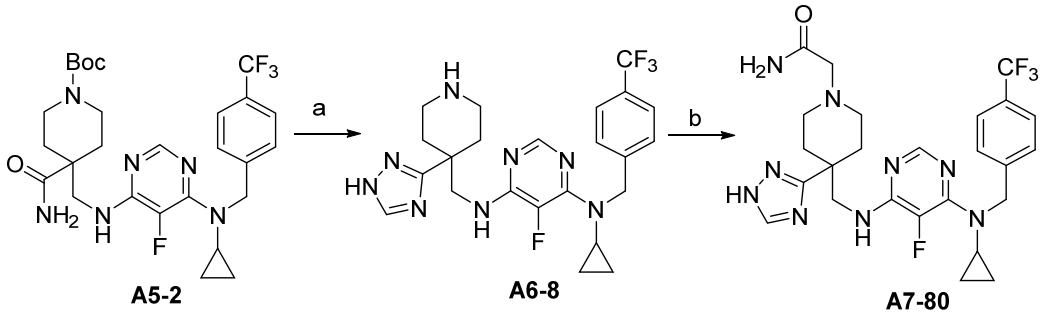


A5 **A5'** **A7**

Cuando el grupo R2 en **A5** fue un grupo carboxamido, ciano o éster, el grupo R2 se ha transformado, en los ejemplos que se describen a continuación, en un anillo heterocíclico de 5 miembros. Posteriormente, los compuestos se transformaron a partir de **A5'** en los productos finales **A7**, empleando el procedimiento de desprotección-alquilación, tal como se ha descrito en el **Método general A.**

Ejemplo A7-80

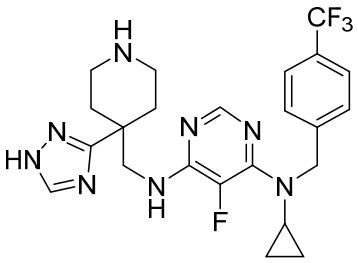
Síntesis de 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-80



a) i) DMF-DMA ii) $NH_2NH_2.2HCl$, NaOH, Dioxano iii) AcOH. b) i) HCl, dioxano. ii) 2-Bromoacetamida, DIEA.

Esquema A7-80

***N*⁴-((4-(1*H*-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-4-il)metil)-*N*⁶-ciclopropil-5-fluoro-*N*⁶-(4-(trifluorometil)bencil)pirimidin-4,6-diamina, A6-8**

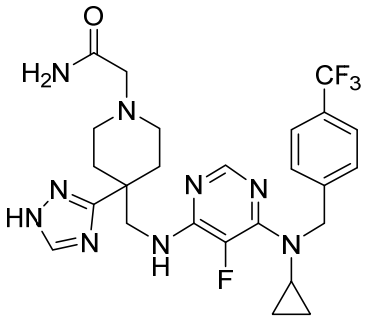


A6-8

Se añadió DMF-DMA (0.35 mL, 2.5 mmol) a 4-carbamoil-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **A5-2** (61 mg, 0.11 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 110 °C durante aproximadamente 2 h. Se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida para obtener el intermedio de tipo amidina correspondiente. Se añadió diclorhidrato de hidrazina (57 mg, 0.54 mmol) en una solución ac. de NaOH 5 M (0.15 mL, 0.75 mmol) a una solución de este intermedio de tipo amidina en 1,4-dioxano (0.3 mL). Se añadió AcOH glacial (1.6 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 min a ta y a continuación a 90 °C durante 5 h. A continuación, se añadieron 0.8 mL de HCl 4 M en dioxano para desproteger totalmente el grupo Boc y la mezcla se agitó durante 1 h a ta. El tratamiento se llevó a cabo añadiendo H_2O (20 mL) y lavando con EA (20 mL). La fase ac. se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Esta fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar **A6-8** (36 mg, 0.07 mmol).

LCMS: MS calcd.:490.5; MS experimental: 491 ($[M+1]^+$).

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-80



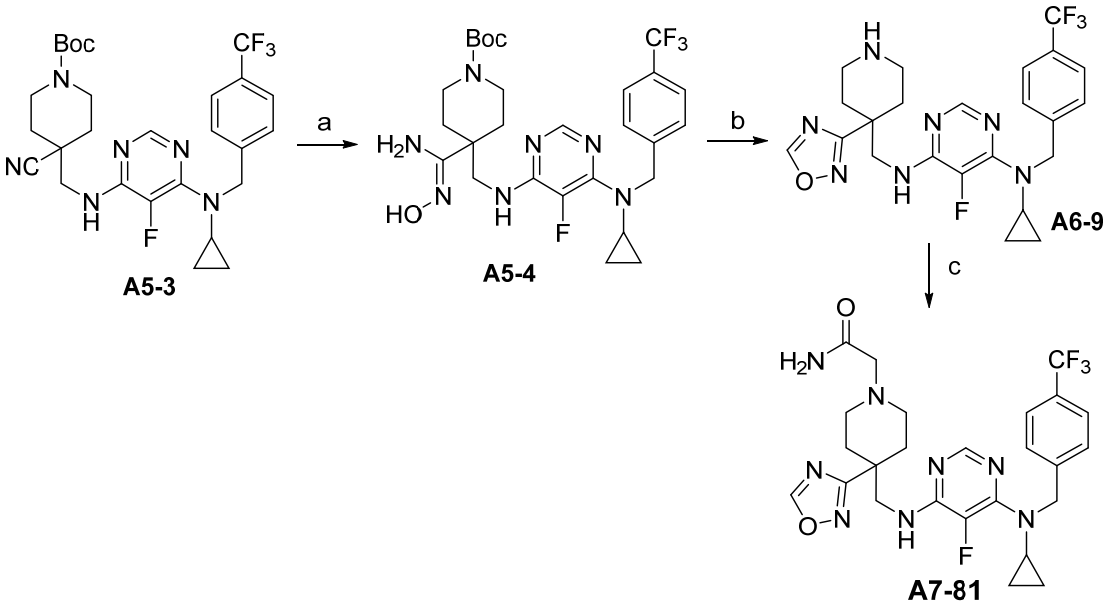
A7-80

Este compuesto se preparó mediante la alquilación de **A6-8** con 2-bromoacetamida siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del ejemplo **A7-1**.

LCMS: MS calcd.:547.6; MS experimental: 548 ($[M+1]^+$).

Ejemplo A7-81

Síntesis de 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida

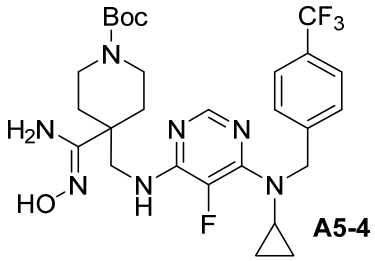


A5-3 **A5-4** **A6-9** **A7-81**

a) Clorhidrato de hidroxilamina, $NaHCO_3$, MeOH. b) i) $CH(OEt)_3$, $BF_3 \cdot Et_2O$, ii) HCl/dioxano. c) 2-bromoacetamida, DIEA.

Esquema A7-81

(*Z*)-4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-4

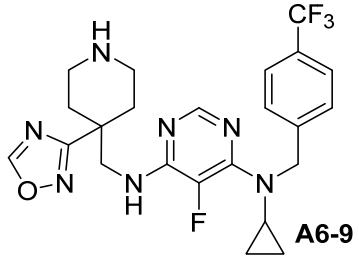


A5-4

Una suspensión de 4-ciano-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **A5-3** (50 mg, 0.09 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (26 mg, 0.37 mmol) y $NaHCO_3$ (38 mg, 0.45 mmol) en MeOH (0.5 mL) se calentó hasta 75 °C durante tn para formar el correspondiente intermedio de tipo amidoxima. El tratamiento se llevó a cabo filtrando la reacción con DCM y a continuación el filtrado se lavó con H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar **A5-4** (37 mg, 0.06mmol).

LCMS: MS calcd.: 581.6; MS experimental: 582 ($[M+H]^+$).

***N*^{4}-((4-(1,2,4-Oxadiazol-3-il)piperidin-4-il)metil)-*N*^{6}-ciclopropil-5-fluoro-*N*^{6}-(4-(trifluorometil)bencil)pirimidin-4,6-diamina, A6-9**

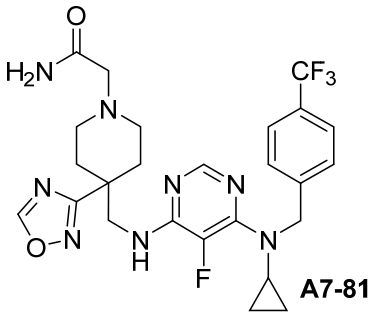


A6-9

A una solución de **A5-4** (37 mg, 0.06 mmol) en ortoformiato de trietilo (100 µL, 0.6 mmol), se añadió $BF_3 \cdot Et_2O$ (5 µL, 0.04 mmol) en atmósfera de N_2 y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 90 min. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y se añadió HCl 4 N en dioxano (0.5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora a ta. Después de este periodo, la reacción se concentró de nuevo y el correspondiente intermedio de tipo oxadiazol se utilizó directamente en el siguiente paso de la síntesis.

LCMS: MS calcd.: 491.5; MS experimental: 492 ($[M+1]^+$).

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-81



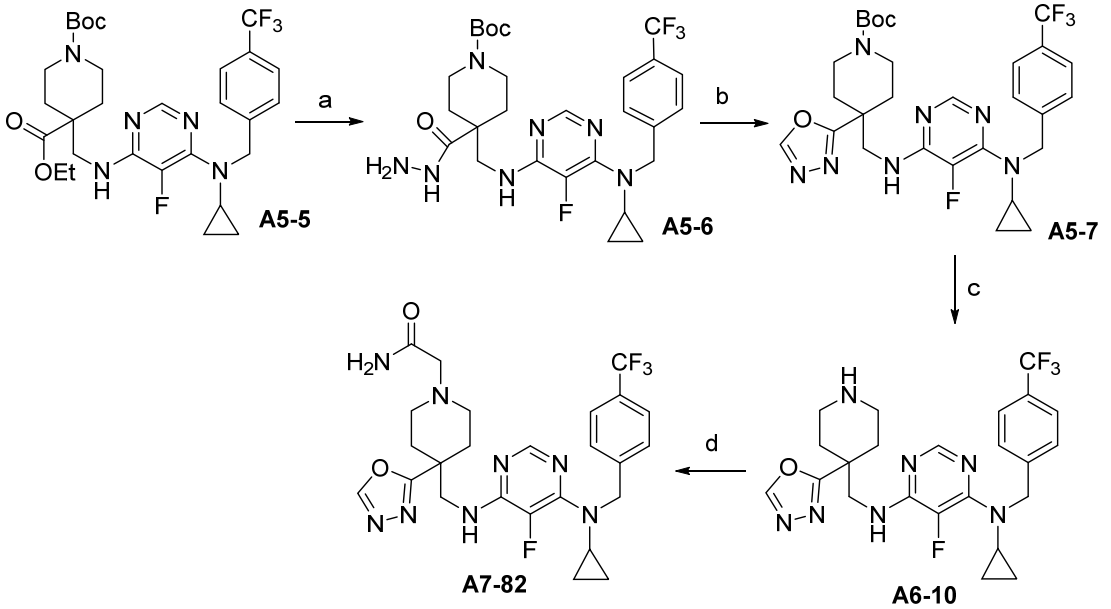
A7-81

Este compuesto se preparó mediante la alquilación de **A6-9** con 2-bromoacetamida siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del ejemplo **A7-1**.

LCMS: MS calcd.: 548.5; MS experimental: 549 ($[M+1]^+$).

Ejemplo A7-82

Síntesis de 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-82

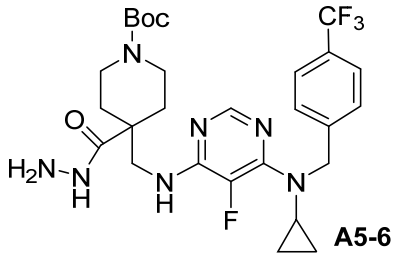


A5-5 **A5-6** **A5-7** **A6-10** **A7-82**

a) Hidrazina hidratada, EtOH. b) $CH(OMe)_3$. c) TFA, DCM. d) DIEA, 2-bromoacetamida.

Esquema A7-82

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidrazinocarbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-6

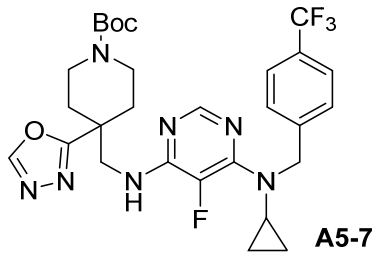


A5-6

La mezcla de 4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 4-etilo **A5-5** (356 mg, 0.60 mmol) e hidrazina hidratada (0.6 mL, 10 mmol) en EtOH (1 mL) se calentó hasta 120 °C durante 18 h en un microondas. Se evaporó el disolvente y se añadió Et_2O (30 mL), se lavó con NaOH ac. 2 N (30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar **A5-6** (258 mg, 0.11mmol).

LCMS: MS calcd.: 581.6; MS experimental: 582 ($[M+H]^+$).

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-7

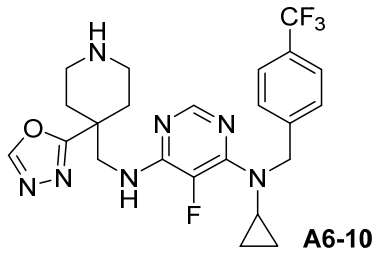


A5-7

Una mezcla de **A5-6** (258 mg, 0.11 mmol) y $CH(OMe)_3$ (0.24 mL, 2.2 mmol) se calentó hasta 125 °C en un tubo sellado durante tn. A continuación, se añadió EA (30 mL) y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (30 mL), H_2O (30 mL) y salmuera (30 mL). Después de secar (Na_2SO_4) y evaporar, se obtuvo un crudo de 217 mg. Este crudo se purificó mediante CC flash (Hex:EA = de 100:0 a 50:50). La recolección de las fracciones que contenían el producto proporcionó **A5-7** (9 mg, 0.015 mmol).

LCMS: MS calcd.: 591.6; MS experimental: 592 ($[M+H]^+$).

***N*^{4}-((4-(1,3,4-Oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)metil)-*N*^{6}-ciclopropil-5-fluoro-*N*^{6}-(4-(trifluorometil)bencil)pirimidin-4,6-diamina, A6-10**

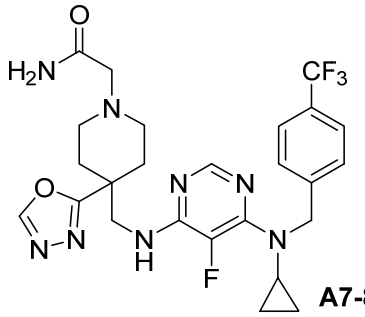


A6-10

Se disolvió **A5-7** (9 mg, 0.015 mmol) en DCM (50 µL) y se añadió TFA (12 µL) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. A continuación, la reacción se concentró a sequedad para proporcionar **A6-10**.

LCMS: MS calcd.:491.5; MS experimental: 492 ([M+1]$^+$).

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-82



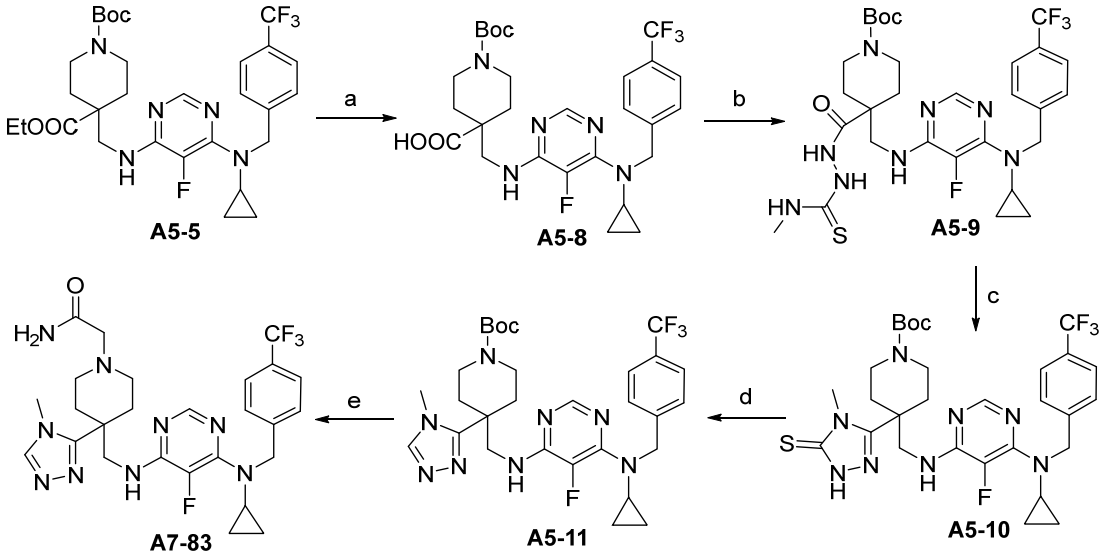
A7-82

Este compuesto se preparó mediante la alquilación del intermedio anterior con 2-bromoacetamida siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del ejemplo **A7-1**.

LCMS: MS calcd.:548.5; MS experimental: 549 ([M+1]$^+$).

Ejemplo A7-83

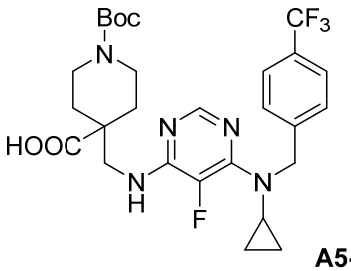
Síntesis de 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-83



a) i) NaOH, EtOH. ii) EDC.HCl, HOBt, *N*-metilhidrazinocarbotioamida, DCM. iii) NaOH, EtOH. iv) H_2O_2, DCM. b) i) TFA, DCM, ii) DIEA, 2-bromoacetamida.

Esquema A7-83

Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-carboxílico, A5-8

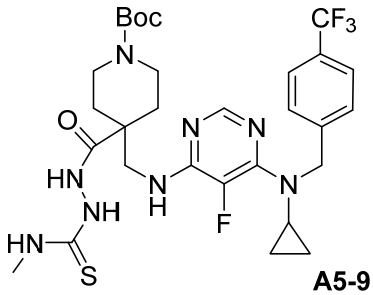


A5-8

Se añadió NaOH 2 N (1.6 mL, 3.2 mmol) a una solución de **A5-5** (181 mg, 0.30 mmol) en EtOH (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Se eliminó el disolvente orgánico, se añadió H_2O y la solución se acidificó con HCl 2 N hasta un pH de 3. El producto se extrajo con DCM (x3). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O, se secó (cartucho separador de fases) y se concentró al vacío. Se obtuvo **A5-8** (168 mg, 0.29 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 567.6; MS experimental: 568 ($[M+1]^+$).

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(2-(metilcarbamotioil)hidrazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-9

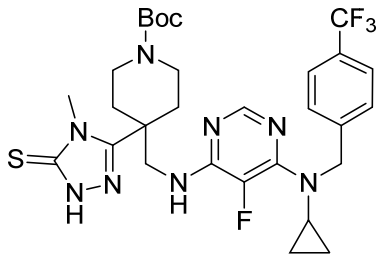


A5-9

Se añadió EDC.HCl (85 mg, 0.44 mmol), HOBt (60 mg, 0.44 mmol) y *N*-metilhidrazinocarbotioamida (47 mg, 0.45 mmol) a una solución de **A5-8** (168 mg, 0.29 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadió *N*-metilhidrazinocarbotioamida adicional (47 mg, 0.45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. La mezcla se diluyó con DCM y la fase orgánica se lavó con H_2O, se secó (cartucho separador de fases) y se eliminó el disolvente al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante CC flash (MeOH:DCM = 1:9) para proporcionar **A5-9** (121 mg, 0.18 mmol) como un sólido.

LCMS: MS calcd.: 654.7; MS experimental: 655 ($[M+1]^+$).

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(4-metil-5-tioxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-10

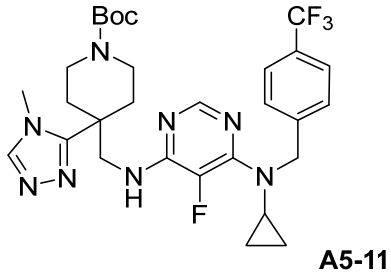


A5-10

Se disolvió **A5-9** (114 mg, 0.17 mmol) en EtOH (1.8 mL) y se añadió NaOH 8 N (0.55 mL, 4.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante tn a 80°C. Se añadió H_2O a la mezcla de reacción y se añadió HCl 2 N hasta que el pH fue de 4. El producto se extrajo con DCM (x3), la fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó (cartucho separador de fases) y se eliminó el disolvente al vacío. El producto **A5-10** (98 mg, 0.15 mmol) se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 636.7; MS experimental: 637 ($[M+1]^+$).

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-11

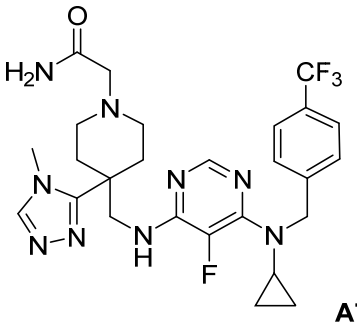


A5-11

Se añadió una solución al 35% de H_2O_2 (50 µL, 64 µmol) en AcOH (280 µL) a una solución enfriada con hielo de **A5-10** en DCM (1.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se eliminó el disolvente al vacío, el crudo se diluyó con H_2O y se añadió NaOH 2 N hasta un pH de 12. El producto se extrajo con DCM (x3), la fase orgánica combinada se lavó con H_2O, se secó (cartucho separador de fases) y se eliminó el disolvente al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante CC flash (MeOH:DCM = 1:9) para proporcionar **A5-11** (39 mg, 64 µmol) como un sólido.

LCMS: MS calcd.: 604.6; MS experimental: 605 ($[M+1]^+$).

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-83



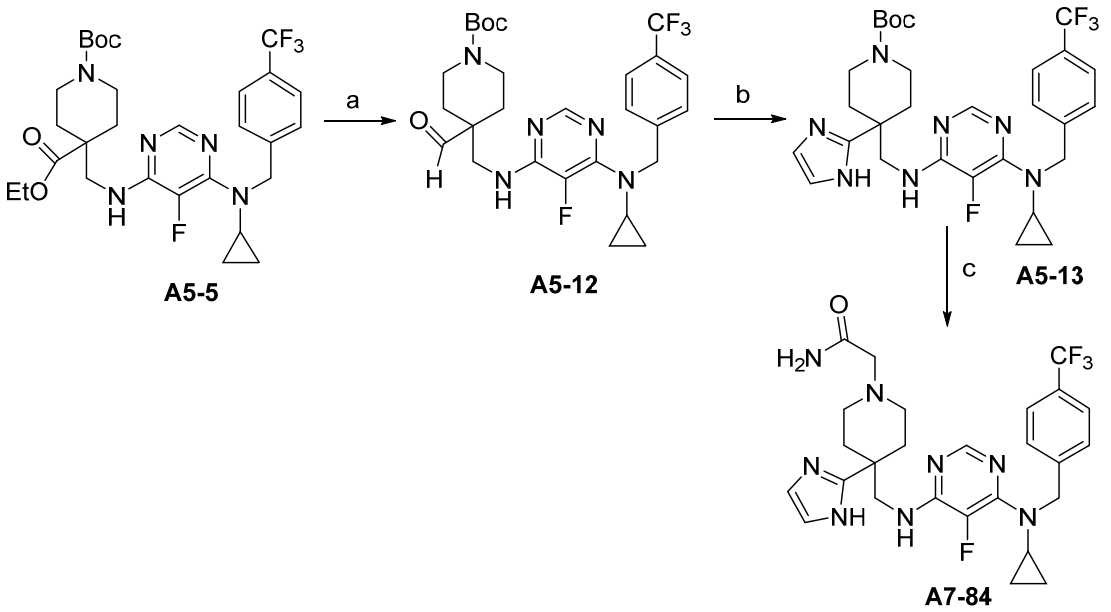
A7-83

Este compuesto se preparó en primer lugar mediante la desprotección de Boc y a continuación mediante la alquilación con 2-bromoacetamida siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del ejemplo **A7-1**.

LCMS: MS calcd.: 561.6; MS experimental: 562 ($[M+1]^+$).

Ejemplo A7-84

Síntesis de 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-84

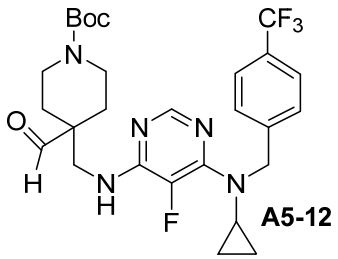


A5-5 **A5-12** **A5-13** **A7-84**

a) $LiAlH_4$, THF. b) Glioxal, NH_4OH, MeOH. c) i) TFA, DCM, ii) DIEA, 2-bromoacetamida

Esquema A7-84

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-12

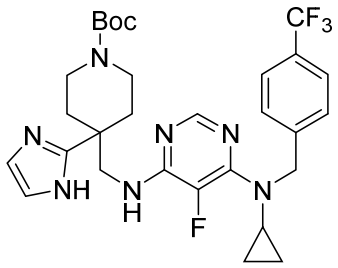


A5-12

Se añadió $LiAlH_4$ 1 M en THF (1.1 mL, 1,1 mmol) gota a gota a una suspensión de **A5-5** (520 mg, 0.87 mmol) en THF (8 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h y a continuación se desactivó mediante la adición de H_2O (0.15 mL), NaOH 2 N (0.75 mL) y H_2O (2.25 mL). La suspensión se filtró a través de Celite® y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante CC flash (Hex:EA = de 100:0 a 0:100) para proporcionar **A5-12** (340 mg, 0.61 mmol) como un sólido.

LCMS: MS calcd.: 551.6; MS experimental: 552 ($[M+1]^+$).

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-13

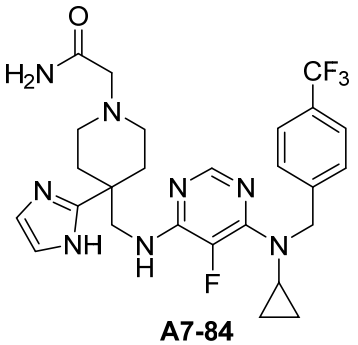


A5-13

Se añadió glioxal monohidratado (213 mg, 2.79 mmol) a una solución de **A5-12** (141 mg, 0.26 mmol) en MeOH (7.5 mL) y NH_4OH al 32% p/p (3.75 mL, 63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Se añadió una cantidad adicional de NH_4OH al 32% p/p (2 mL, 34 mmol) y glioxal monohidratado (150 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 días. Se eliminó el disolvente al vacío, se añadió H_2O y el producto se extrajo con EA (x3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CC flash (Hex:EA = de 100:0 a 0:100) para proporcionar **A5-13** (25 mg, 0.04 mmol) como un sólido.

LCMS: MS calcd.: 589.6; MS experimental: 590 ($[M+1]^+$).

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-84



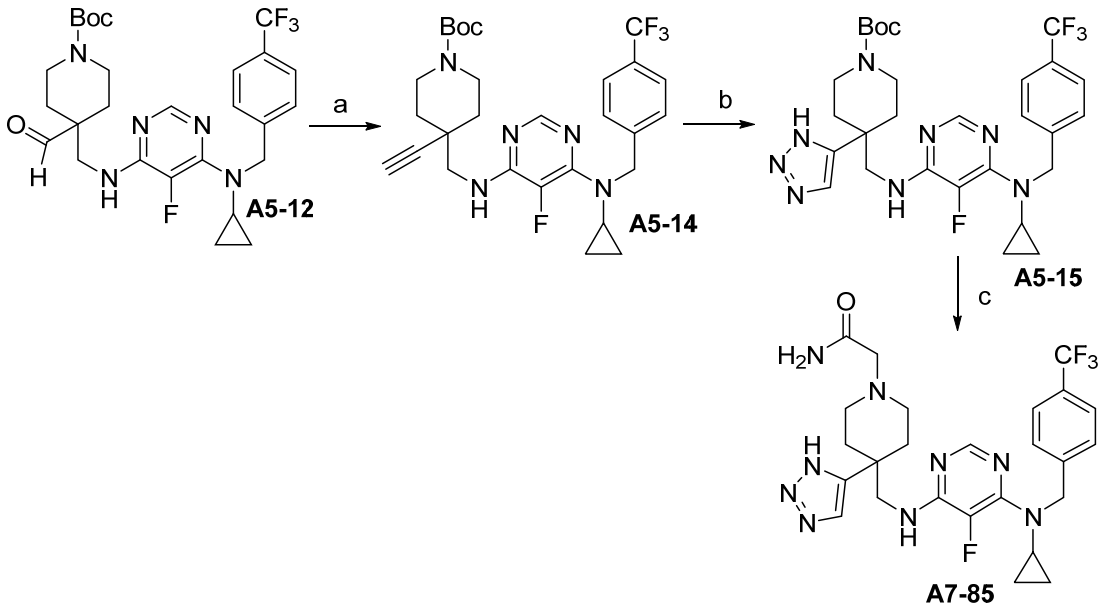
A7-84

Este compuesto se preparó en primer lugar mediante la desprotección de Boc y a continuación mediante la alquilación con 2-bromoacetamida siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del ejemplo **A7-1**.

LCMS: MS calcd.: 546.6; MS experimental: 547 ($[M+1]^+$).

Ejemplo A7-85

Síntesis de 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-85

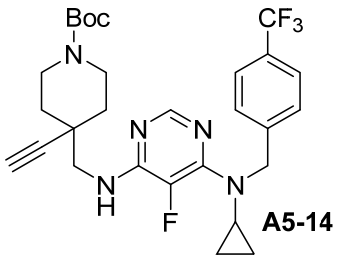


A5-12 **A5-14** **A5-15** **A7-85**

a) (1-Diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo, K_2CO_3, MeOH. b) CuI, azidotrimetilsilano, DMF. c) i) TFA, DCM, ii) DIEA, 2-bromoacetamida

Esquema A7-85

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-etinilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-14

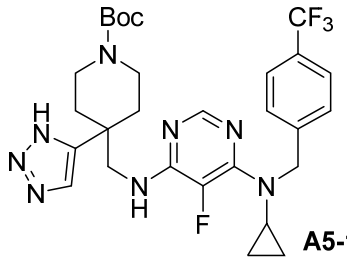


A5-14

Se añadió K_2CO_3 (66 mg, 0.48 mmol) a una solución enfriada con hielo de **A5-12** (100 mg, 0.18 mmol) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (36 µL, 0.239 mmol) en MeOH (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante tn a ta. La mezcla se diluyó con H_2O y el producto se extrajo con EA (x3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CC flash (Hex:EA = de 100:0 a 0:100) para proporcionar **A5-14** (78 mg, 0.14 mmol) como un sólido.

LCMS: MS calcd.: 547.6; MS experimental: 548 ($[M+1]^+$).

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A5-15

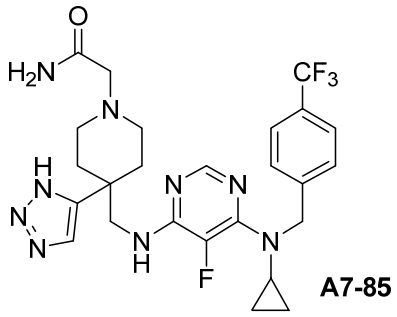


A5-15

En atmósfera de N_2, se añadió CuI (1.1 mg, 5.8 µmol) a una solución de **A5-14** (75 mg, 0.14 mmol) en DMF (1 mL) y MeOH (0.11 mL). A continuación, se añadió azidotrimetilsilano (28 µL, 0.21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante tn a 100 °C. Se añadió azidotrimetilsilano (15 µL, 0.11 mmol) adicional y la mezcla de reacción se calentó durante tn a 100°C. La mezcla se diluyó con EA y la fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CC flash (MeOH:DCM = 1:9) para proporcionar **A5-15** (18 mg, 0.03 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 590.6; MS experimental: 591 ($[M+1]^+$).

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piperidin-1-il)acetamida, A7-85



A7-85

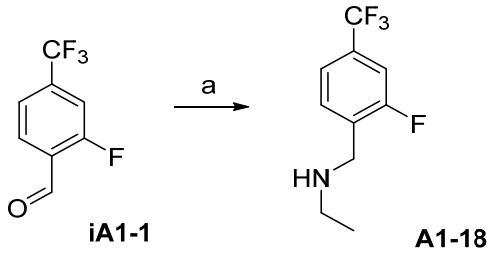
Este compuesto se preparó en primer lugar mediante la desprotección de Boc y a continuación mediante la alquilación con 2-bromoacetamida siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del ejemplo **A7-1**.

LCMS: MS calcd.: 547.6; MS experimental: 548 ($[M+1]^+$).

Síntesis de aminas bencílicas A1

Los bloques estructurales **A1** o bien se pudieron adquirir de proveedores comerciales o se sintetizaron mediante aminación reductiva como se expone a continuación.

Síntesis de *N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)etanamina, A1-18



iA1-1 **A1-18**

a) $EtNH_2$, $MgSO_4$, $NaBH_4$, DCM

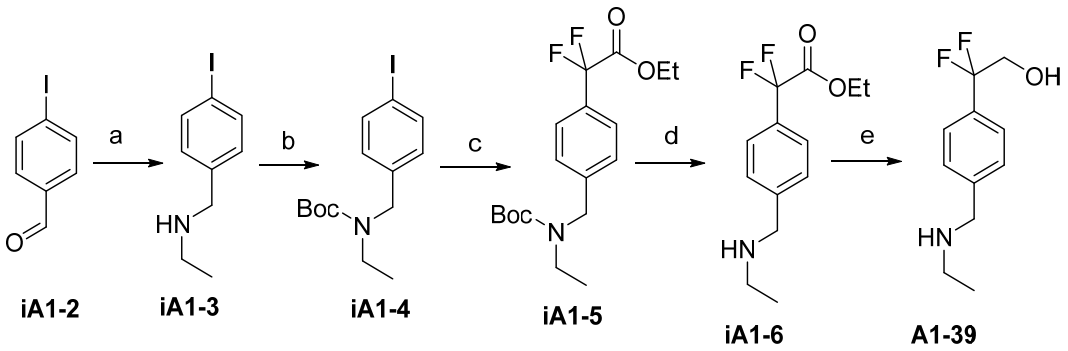
Esquema A1-18

Se añadió $MgSO_4$ anhidro (375 mg, 3.12 mmol) a una solución del compuesto 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído **iA1-1** (200 mg, 1.04 mmol) y $EtNH_2$ (0.52 mL, 1.04 mmol) en DCM (8 mL). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y a continuación se añadió $NaBH_4$ (119 mg, 3.12 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó durante tn. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener **A1-18** crudo (267 mg, 1.04 mmol) como un aceite incoloro. El producto **A1-18** crudo se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 221; MS experimental: 222 ($[M+1]^+$).

A1-34 y **A1-65** se prepararon mediante aminación reductiva a partir de la alquilamina correspondiente y 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzaldehído. Este aldehído se preparó tal como se describe en la Sol. Int. de PCT 2013011033, enero de 2013, de Michael *et al.*

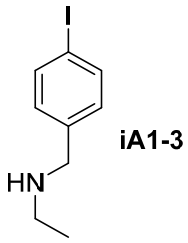
Síntesis de 2-(4-((etilamino)metil)fenil)-2,2-difluoroetan-1-ol, A1-39



a) $EtNH_2$, $NaBH_3CN$, AcOH, MeOH. b) Boc_2O, TEA, MeOH. c) 2-Bromo-2,2-difluoroacetato de etilo, Cu, DMSO. d) TFA, DCM. e) $LiAlH_4$, THF.

Esquema A1-39

***N*-(4-Yodobencil)etanamina, iA1-3**

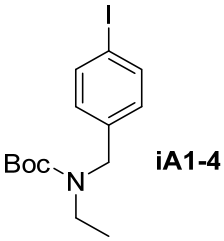


iA1-3

Se disolvió 4-yodobenzaldehído **iA1-2** (2 g, 8.6 mmol) en MeOH (90 mL) y se añadió $EtNH_2$ (4.8 mL, 2 M en MeOH), AcOH (0.5 mL, 8.7 mmol) y $NaBH_3CN$ (650 mg, 10.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante tn. Posteriormente, se añadió HCl (10 mL, 2 M) gota a gota y, cuando dejó de burbujear, se añadió H_2O y se evaporó el MeOH a presión reducida. El residuo ac. se extrajo con DCM (x2). El pH de la fase ac. se hizo básico con NaOH 2 N y se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica de la extracción básica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar **iA1-3** (980 mg, 3.75 mmol).

LCMS: MS calcd.: 261; MS experimental: 262 ([M+1]+).

Etil(4-yodobencil)carbamato de *tert*-butilo, iA1-4



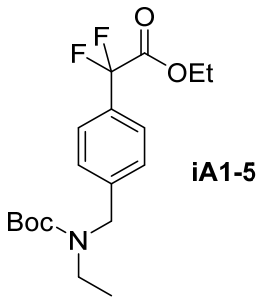
iA1-4

Se suspendió **iA1-3** (980 mg, 3.75 mmol) en MeOH (30 mL) y se añadió TEA (1.0 mL, 7.2 mmol) seguida de Boc_2O (1 g, 4.6 mmol). Esta mezcla se agitó a ta durante 18 h. A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en

DCM y se lavó con H_2O (x3) y salmuera (x1), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar **iA1-4** (1.16 g, 3.2 mmol).

LCMS: MS calcd.: 361; MS experimental: 362 ([M+1]+).

2-(4-(((*tert*-Butoxicarbonil)(etil)amino)metil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo, iA1-5

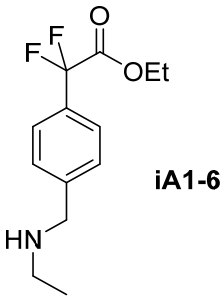


iA1-5

Se suspendió **iA1-4** (400 mg, 1.1 mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.3 mL, 2.3 mmol) y Cu (250 mg, 3.9 mmol) en DMSO (8 mL) en un tubo sellado y se calentó hasta 60 °C. La reacción se vertió sobre una solución saturada de NH_4Cl (100 mL) y se añadió H_2O (50 mL). Esta fase ac. se extrajo con EA (x3) y la fase de EA combinada se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo (650 mg) se purificó mediante CC flash (Hex:EA = de 100:0 a 90:10) para proporcionar **iA1-5** (365 mg, 1.0 mmol).

LCMS: MS calcd.: 357; MS experimental: 358 ($[M+1]^+$).

2-(4-((Etilamino)metil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo, iA1-6

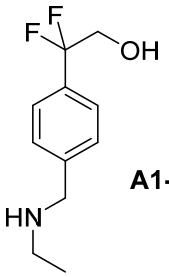


iA1-6

Se disolvió **iA1-5** (365 mg, 1.0 mmol) en DCM (10 mL) y a continuación se añadió TFA (2 mL, 26.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante un par de horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo se suspendió en H_2O y se hizo más básico añadiendo Na_2CO_3 en porciones y a continuación la fase ac. se extrajo con Et_2O (x2). Esta fase orgánica combinada se lavó con H_2O (x1), se secó con $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar **iA1-6** (136 mg, 0.53 mmol).

LCMS: MS calcd.: 257; MS experimental: 258 ($[M+1]^+$).

2-(4-((Etilamino)metil)fenil)-2,2-difluoroetan-1-ol, A1-39

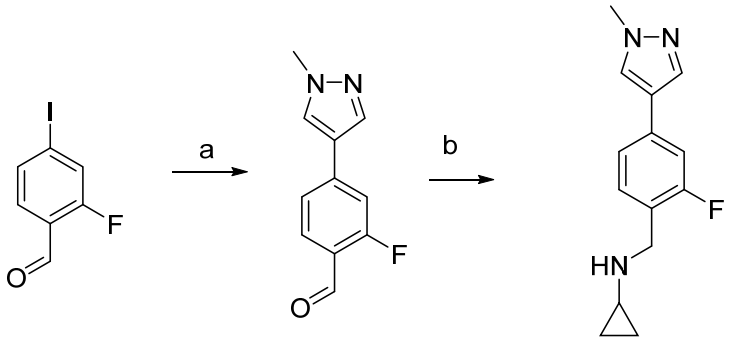


A1-39

Una suspensión de $LiAlH_4$ (80 mg, 2.1 mmol) en THF (4 mL) se enfrió con un baño de hielo y a continuación se añadió gota a gota una solución de **iA1-6** (136 mg, 0.53 mmol) en THF (2 mL). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la ta y se agitó durante 2 h más. Se añadió lo siguiente a esta mezcla gota a gota y por turnos: H_2O (0.2 mL), NaOH (2 N, 0.2 mL) y finalmente H_2O (0.6 mL). Después de una filtración a través de Celite®, el filtrado se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **A1-39** (92 mg, 0.43 mmol).

LCMS: MS calcd.: 215; MS experimental: 216 ($[M+1]^+$).

Síntesis de *N*-(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)ciclopropanamina, A1-67:

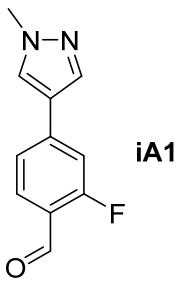


iA1-7 **iA1-8** **A1-67**

a) 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, $PdCl_2$dppf, DCM, $NaHCO_3$, dioxano. b) Ciclopropanamina, $NaBH_4$, MeOH.

Esquema A1-67

2-Fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzaldehído, iA1-8



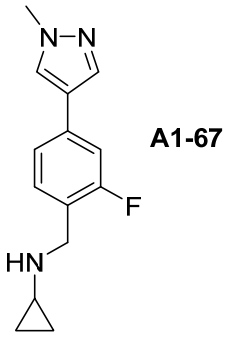
iA1-8

Se disolvió 2-fluoro-4-yodobenzaldehído **iA1-7** (1.05 g, 4.20 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1.75 g, 8.41 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y se

añadió $NaHCO_3$ (6.3 mL, 13 mmol, 2 M). Se hizo burbujear N_2 a través de la solución y a continuación se añadió $PdCl_2$dppf.DCM. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante tn. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite®, se lavó con EA y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante CC flash (Hex:Et_2O) para proporcionar **iA1-8** (826 mg, 4.05 mmol).

LCMS: MS calcd.: 204; MS experimental: 205 ($[M+1]^+$).

***N*-(2-Fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)ciclopropanamina, A1-67**



A1-67

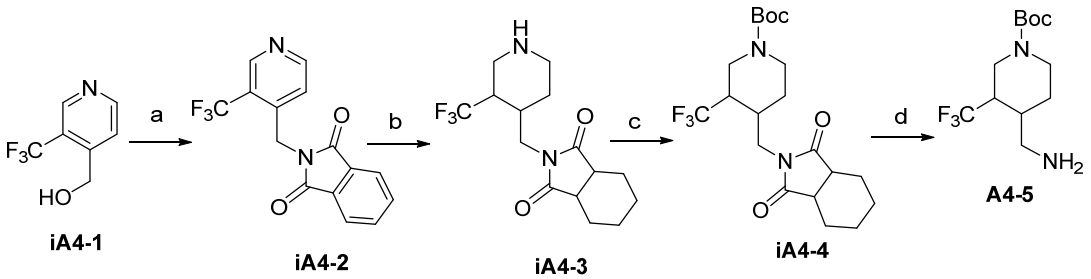
Se añadió ciclopropanamina (310 µL, 4.47 mmol) a una solución de **iA1-8** (826 mg, 4.05 mmol) en MeOH (30 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tn, se enfrió hasta 0 °C y a continuación se añadió $NaBH_4$ (306 mg, 8.09 mmol) y a continuación se agitó a ta durante 4 h. Se eliminó el disolvente al vacío, se añadió H_2O y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con H_2O, salmuera, se secó a través de un cartucho separador de fases y se concentró para proporcionar **A1-67** (806 mg, 3.29 mmol).

LCMS: MS calcd.: 245; MS experimental: 256 ($[M+1]^+$).

Síntesis de piperidinas protegidas con Boc, A4:

Los bloques estructurales **A4** o bien se pudieron adquirir de proveedores comerciales o se sintetizaron como se expone a continuación.

Síntesis de 4-(aminometil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A4-5

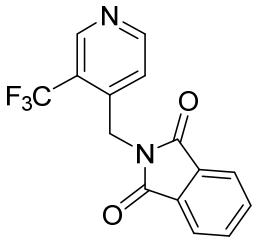


iA4-1 **iA4-2** **iA4-3** **iA4-4** **A4-5**

a) Ftalimida, DCM, Ph_3P, DIAD. b) PtO_2, H_2, AcOH. c) TEA, DCM, Boc_2O. d) Hidrazina, EtOH.

Esquema A4-5

2-((3-(Trifluorometil)piridin-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona, iA4-2

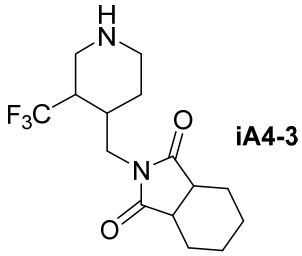


iA4-2

Con agitación y a 0 °C, se añadió DIAD (1.20 g, 5.97 mmol) a una solución de (3-(trifluorometil)piridin-4-il)MeOH (**iA4-1)** (0.70 g, 3.98 mmol), ftalimida (0.70 g, 4.77 mmol) y Ph_3P (1.56 g, 5.97 mmol) en DCM (50 mL). Posteriormente, la reacción se agitó a ta durante 4 h antes de desactivarla con H_2O. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las fases orgánicas y combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y el residuo se purificó mediante CC flash (EA:PE=1:5) para proporcionar **iA4-2** crudo (1.2 g) como un sólido blanco, que contenía la ftalimida. Este material crudo se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 306; MS experimental: 307 ($[M+1]^+$).

2-((3-(Trifluorometil)piperidin-4-il)metil)hexahidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, iA4-3

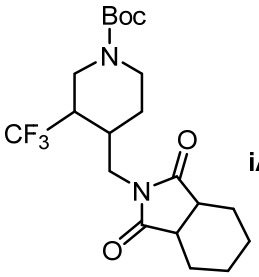


iA4-3

A ta se añadió PtO_2 (0.2 g) a una solución de **iA4-2** (1.2 g, 3.9 mmol) en AcOH (5 mL) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 días en atmósfera de H_2 (60 psi). Posteriormente, el pH se ajustó hasta 8-9 con NH_4OH a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4) y finalmente se concentraron para proporcionar **iA4-3** (1.4 g) como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 318; MS experimental: 319 ($[M+1]^+$).

4-((1,3-Dioxooctahidro-2*H*-isoindol-2-il)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (iA4-4)

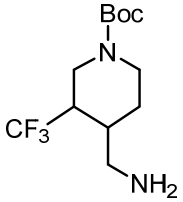


iA4-4

A ta se añadió Boc_2O (1.02 g, 4.68 mmol) a una solución de **iA4-3** (1.4 g, 3.9 mmol) y TEA (0.78 g, 7.8 mmol) en DCM (20 mL). La reacción se agitó a ta durante 2 y a continuación se añadió H_2O. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar **iA4-4** (1.7 g) como un aceite amarillo. Este material se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 418; MS experimental: 363 ($[M+1]^+$).

4-(Aminometil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (A4-5)

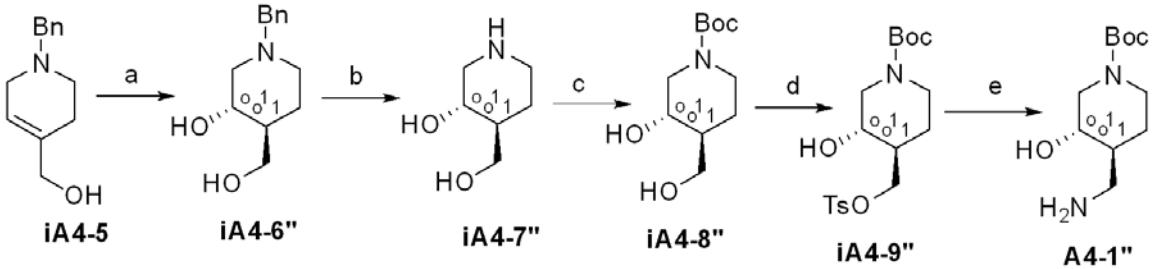


A4-5

A ta se añadió hidrazina hidratada (al 85%, 6 mL) a una solución de **iA4-4** (crudo 1.4 g, 3.9 mmol) en EtOH (10 mL). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 3 h y a continuación se añadió H_2O (10 mL). Se evaporó el EtOH y la mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar **A4-5** (0.9 g) como un aceite marrón, el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 282; MS experimental: 227 ($[M+1]^+$).

Síntesis de *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo enantioméricamente enriquecido, A4-1"

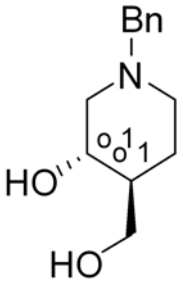


iA4-5 **iA4-6"** **iA4-7"** **iA4-8"** **iA4-9"** **A4-1"**

a) complejo de (+)-alpine-boramine TMEDA, $BF_3.Et_2O$, Et_2O/THF a continuación H_2O_2, NaOH. b) Pd/C, HCO_2NH_4, MeOH. c) Boc_2O, DCM/MeOH. d) TsCl, piridina. e) NH_3.

Esquema A4-1"

***rel*-(3*R*,4*R*)-1-Bencil-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol, iA4-6"**



iA4-6"

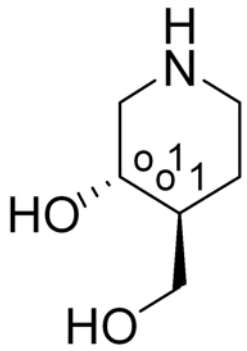
En atmósfera inerte (Ar) y a ta, se añadió $BF_3 \cdot Et_2O$ (12 mL, 97.2 mmol) gota a gota a una solución agitada del complejo de (+)-alpine-boramine TMEDA (20.28 g, 48.7 mmol) en una mezcla de Et_2O anhidro (150 mL) y THF anhidro (32 mL). Después de 2 h y 15 min, se añadió una solución de **iA4-5** (7.6 g, 37.0 mmol) en THF (32 mL) gota a gota a la suspensión blanca durante aprox. 15 min y la reacción se agitó a ta durante 2.5 h y a continuación a 55 °C durante tn. La reacción se enfrió en un baño de hielo y a continuación se añadió H_2O (7.6 mL) gota a gota, seguida de NaOH (5 M, 12 mL) y una solución ac. de H_2O_2 (al 35%, 19,2 mL) y finalmente NaOH ac. (al 50%,48 mL). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite, 60 °C) durante 4 h y a continuación se enfrió hasta ta. Se añadió una solución ac. de K_2CO_3 (sat., 80 mL) y la mezcla se extrajo con EA (3 x 400 mL). La fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para obtener un aceite (26 g). El material crudo se disolvió en EA (220 mL) y se extrajo con HCl (5 M, 2 x 110 mL). La fase ac. ácida combinada se lavó con EA (200 mL), se enfrió en un baño de hielo y a continuación se añadió K_2CO_3 sólido (aprox. 101 g) en porciones hasta que el pH de la fase ac. se mantuvo muy básico. Posteriormente, la fase ac. básica se extrajo con EA (4 x 200 mL) y la fase de EA combinada se secó y se concentró al vacío para obtener **iA4-6"** (8.08 g, 36 mmol).

MS calcd.: 221; MS experimental: 222 ($[M+1]^+$).

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1.16 – 1.31 (m, 1H), 1.42 – 1.61 (m, 2H), 1.79 – 1.88 (m, 1H), 1.90 – 1.99 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 2.91 – 3.00 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.59 – 3.74 (m, 3H), 7.17 – 7.34 (m, 5H).

El análisis de HPLC (Chiralpak ID, gradiente: 1-45% de iIPA (+ 0.2% de DEA) en CO_2 durante 17 min) mostró una mezcla de enantiómeros 88:12 (76% ee).

***rel*-(3*R*,4*R*)-4-(Hidroximetil)piperidin-3-ol, iA4-7"**



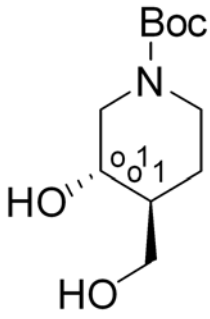
iA4-7"

Se añadió formiato de amonio (6.91 g, 109.6 mmol) y Pd/C (al 10%, 0.711 g, 0.67 mmol) a una solución de **iA4-6"** (8.08 g, 36.5 mmol) en MeOH (110 mL) y la reacción se agitó y se calentó a reflujo (temp. del baño de aceite 80 °C). Se añadieron porciones adicionales de Pd/C (al 10%, 0.711 g, 0.67 mmol) después de 30 min y otra vez después de 60 min. Después de 3.5 h, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite®. La masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con MeOH y el filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener **iA4-7"** (4.70 g, 35.8 mmol).

MS calcd.: 131; MS experimental: 132 ($[M+1]^+$).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.98 – 1.13 (m, 1H), 1.20 – 1.33 (m, 1H), 1.59 – 1.69 (m, 1H), 2.07 – 2.18 (m, 1H), 2.24 – 2.36 (m, 1H), 2.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.25 – 3.36 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 4.32 (s a, 1H), 4.49 (s a, 1H).

***rel*-(3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, iA4-8"**



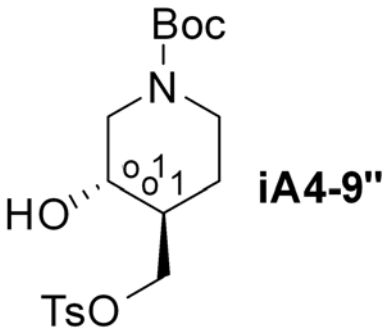
iA4-8'

Se añadió gota a gota una solución de Boc_2O (7.82 g, 35.8 mmol) en DCM (20 mL) a una solución agitada enfriada (baño de hielo) de **iA4-7"** (4.70 g, 35.8 mmol) en una mezcla de DCM (30 mL) y MeOH (12 mL). Después de agitar durante tn, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante CC flash (MeOH:DCM = de 0:100 a 5:95) para proporcionar **iA4-8"** (7.96 g) como un aceite incoloro.

MS calcd.: 231; MS experimental: 232 ([M+1]$^+$).

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1.07 – 1.21 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.53 – 1.62 (m, 2H), 1.64 – 1.75 (m, 1H), 2.47 – 2.58 (m, 1H), 2.59 – 2.73 (m, 1H), 3.49 – 3.60 (m, 1H), 3.65 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.83 (m, 1H), 3.98 – 4.31 (m, 2H).

***rel*-(3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, iA4-9"**



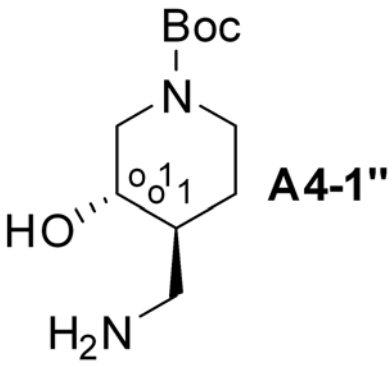
iA4-9"

Se añadió TsCl (7.22 g, 37.9 mmol) en porciones (durante 10 min) a una solución agitada de **iA4-8"** (7.96 g, 34.4 mmol) en piridina anhidra (17 mL) en un baño de hielo. Se permitió que la mezcla alcanzara la ta durante 3 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con HCl ac. (1 M), $NaHCO_3$ ac. (al 4%), salmuera, se secó y se concentró para obtener un aceite amarillo espeso. Este residuo se purificó mediante CC flash (EA:Hex = de 0:100 a 40:60) para proporcionar **iA4-9"** (8.49 g, 22 mmol) como un sólido blanco.

MS calcd.: 385; MS experimental: 386 ([M+1]$^+$).

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1.36 – 1.42 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.62 – 1.73 (m, 2H), 2.42 – 2.54 (m, 4H), 2.55 – 2.71 (m, 1H), 3.40 – 3.52 (m, 1H), 3.93 – 4.14 (m, 2H), 4.15 – 4.32 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 – 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

***rel*-(3*R*,4*R*)-4-(Aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A4-1"**



A4-1"

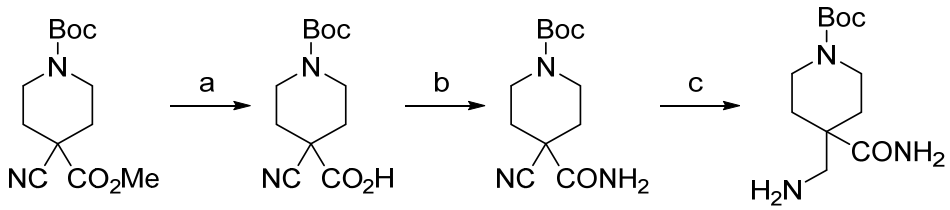
Se disolvió **iA4-9"** (52 mg, 0.14 mmol) en NH_3 (al 32% p, 0.82 mL, 14 mmol) en un tubo que soporta la presión y la reacción se calentó durante tn a 80 °C. Después de enfriar hasta ta,

se añadió H_2O y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con H_2O, se secó a través de un cartucho separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar **A4-1"** (27 mg, 0.12 mmol) como un sólido blanco.

MS calcd.: 230; MS experimental: 231 ($[M+1]^+$).

Este intermedio enantioméricamente enriquecido se utilizó a continuación para la síntesis de los correspondientes intermedios **A6**, que posteriormente proporcionaron los correspondientes compuestos finales **A7** siguiendo los procedimientos experimentales descritos anteriormente.

Síntesis de 4-(aminometil)-4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A4-9

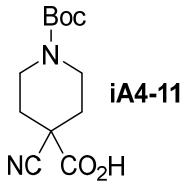


iA4-10 **iA4-11** **iA4-12** **A4-9**

a) LiOH, THF. b) NH_3, HATU, DMF. c) PtO_2, AcOH.

Esquema A4-9

Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-carboxílico, iA4-11.

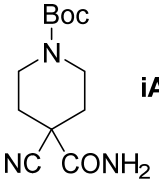


iA4-11

Se disolvió 4-cianopiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 4-metilo, **iA4-10,** (500 mg, 1.9 mmol) en THF (7 mL) y se añadió una solución de LiOH (180 mg, 7.2 mmol) en H_2O (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante tn. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (20 mL) y a continuación se lavó con H_2O (3x10 mL). La fase ac. se acidificó con ácido cítrico (1 N, 10 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar **iA4-11** (503 mg, 1.98 mmol).

LCMS: MS calcd.: 254; MS experimental: 253 ($[M+1]^+$).

4-Carbamoil-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, iA4-12.

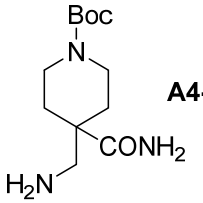


iA4-12

Se disolvió **iA4-11** (500 mg, 1.9 mmol) en DMF (10 mL) y se añadió DIEA (1.0 mL, 5.7 mmol), seguida de la adición de NH_3 (6 mL, solución 0.5 M) y HATU (900 mg, 2.4 mmol). Esta mezcla se agitó a ta durante 18 h, a continuación se diluyó con EA (100 mL) y se lavó con H_2O (2x25 mL). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar **iA4-12** (700 mg, 2.76 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1.46 (s, 9H), 1.95 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.07 (td, J = 13.2, 12.6, 4.4 Hz, 2H), 3.11 – 3.25 (m, 2H), 3.72 (dtd, J = 13.3, 6.7, 4.2 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H).

4-(Aminometil)-4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A4-9

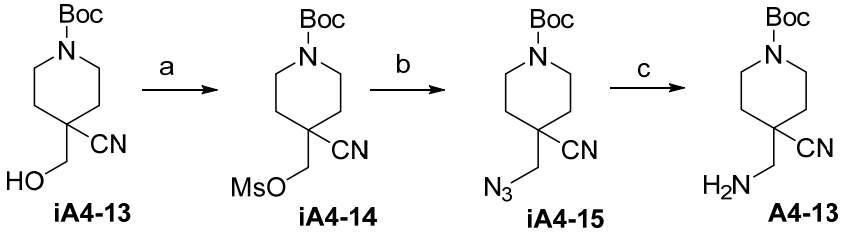


A4-9

Se añadió PtO_2 (45 mg, 0.2 mmol) a una solución de **iA4-12** (480 mg, 1.9 mmol) en AcOH (10 mL). Esta mezcla se hidrógeno a 15 Psi en un aparato Parr durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **A4-9** (390 mg, 1.5 mmol) como un aceite.

LCMS: MS calcd.: 257; MS experimental: 258 ($[M+1]^+$).

Síntesis de 4-(aminometil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A4-13

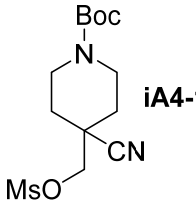


iA4-13 **iA4-14** **iA4-15** **A4-13**

a) MsCl, TEA, DCM. b) NaN_3, DMF. c) H_2, Pd/C, EtOH.

Esquema A4-13

4-Ciano-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, iA4-14



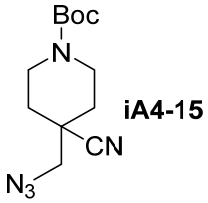
iA4-14

Se añadió TEA (726 µL, 5mmol) y cloruro de metanosulfonilo (193 µL, 2.5mmol) a una solución de 4-ciano-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **iA4-13** (500 mg, 2 mmol) en 20 mL de DCM anhidro y la reacción se agitó a ta durante 2 h. Posteriormente, se añadió

DCM (20 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (30 mL), salmuera (30 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar **iA4-14** (642 mg, 2.02 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 318.4; MS experimental: 319 ($[M+1]^+$).

4-(Azidometil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, iA4-15

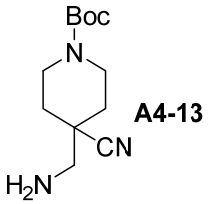


iA4-15

Se añadió NaN_3 (840 mg, 13 mmol) a una solución de **iA4-14** (0.42 g, 1.3 mmol) en DMF (0.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 días. Se añadió más NaN_3 (420 mg) y la reacción se agitó a 100 °C durante 15 h más. A continuación, la mezcla de reacción se trató con Et_2O (30 mL) y H_2O (30 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener **iA4-15** (0.34 g, 1.28 mmol).

LCMS: MS calcd.: 265.3; MS experimental: 266 ($[M+1]^+$).

4-(Aminometil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, A4-13



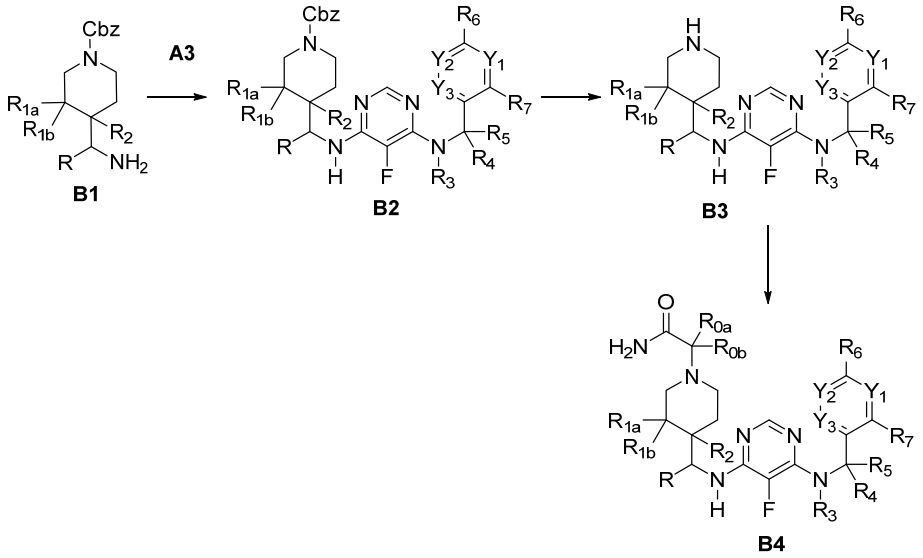
A4-13

Una solución de **iA4-15** (26 mg, 0.097 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió a Pd/C (al 10%, 3 mg) y se trató con H_2 (1 atm) y la mezcla de reacción se agitó durante tn. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar **A4-13** (20 mg, 0.08 mmol).

LCMS: MS calcd.: 239.3; MS experimental: 240 ($[M+1]^+$).

Método general B - Síntesis a partir de piperidinas protegidas con Cbz

Esquema general B

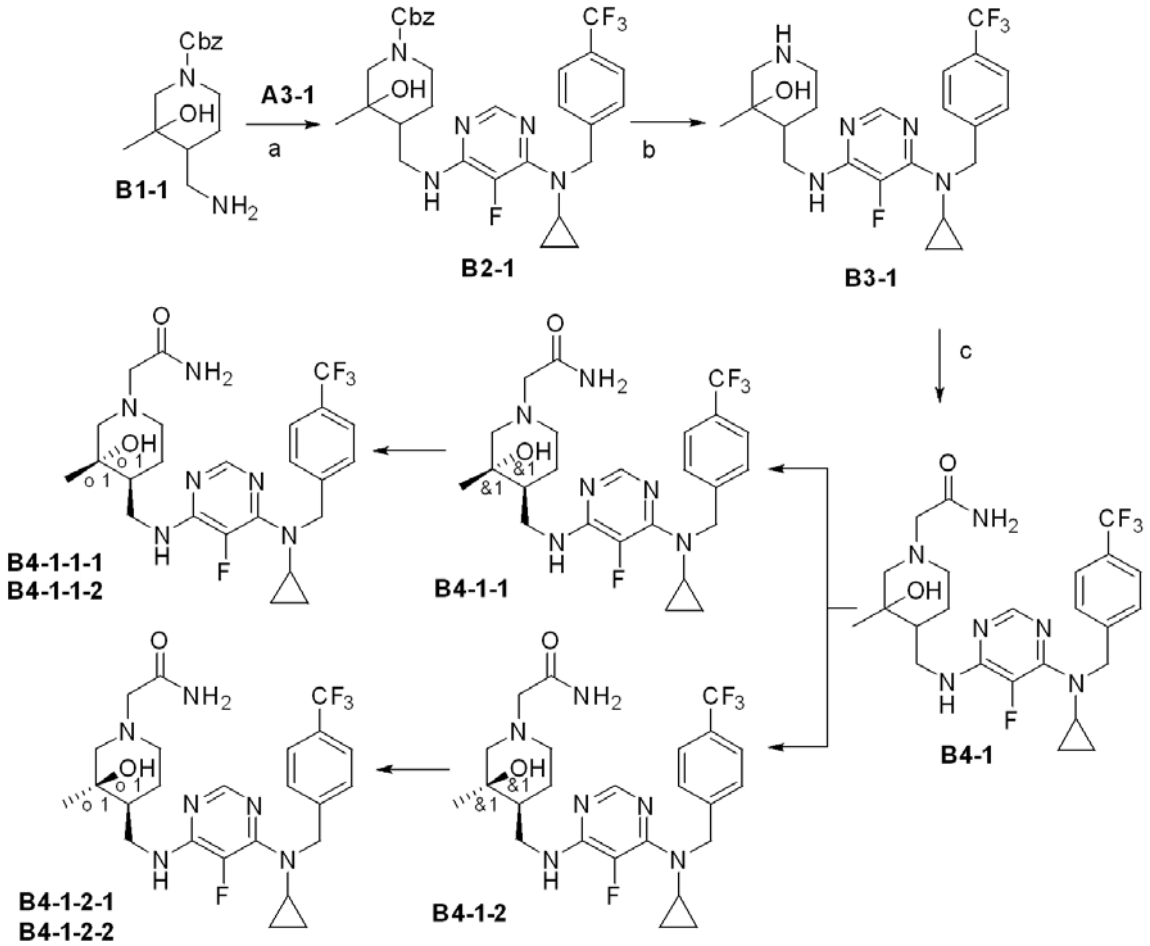


Se disolvió el intermedio **A3**, una base (tal como DIEA, TEA o K_2CO_3) y la amina primaria **B1** en un disolvente (tal como DMSO o mezclas de DMSO-H_2O, H_2O, H_2O-EtOH) y a continuación la temperatura se incrementó hasta 70 – 100 °C durante tn o hasta que la reacción se dio por finalizada. Posteriormente, el tratamiento y la purificación proporcionaron el intermedio **B2**. La siguiente desprotección de Cbz proporcionó entonces **B3**, que se utilizó a menudo sin purificación adicional en la alquilación con 2-bromoacetamida y una base adecuada, tal como K_2CO_3, DIEA, TEA, para proporcionar **B4**.

En los casos en que los productos **B4** fueron una mezcla de estereoisómeros, estos se sometieron a menudo (pero no siempre) a una resolución quiral (cromatografía) para obtener los estereoisómeros individuales como productos finales.

Ejemplo B4-1

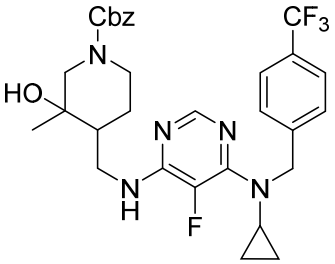
Síntesis de 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida (B4-1) y purificación siguiente de los estereoisómeros B4-1-1 y B4-1-2



a) DIEA, DMSO. b) $Pd(OH)_2$, H_2, MeOH. c) 2-Bromoacetamida, K_2CO_3, DMF.

Esquema B4-1

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (B2-1)



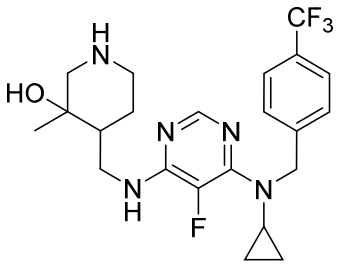
B2-1

A una solución de 4-(aminometil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (173 mg, 0.62 mmol) y **A3-1** (205 mg, 0.62 mmol) en DMSO (6 mL), se añadió DIEA (241 mg, 1.87 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 2 h con irradiación de microondas. Después de

enfriar hasta ta, se añadió H_2O (60 mL) y la mezcla se extrajo con EA (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante TLC prep. (MeOH:DCM = 1:20) para proporcionar **B2-1** (267 mg,0.45 mmol) como un sólido blanco, el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS observada 588 ($[M+1]^+$).

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-3-ol (B3-1)

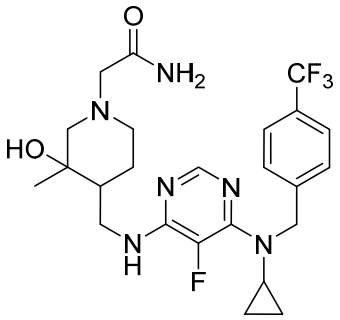


B3-1

Se añadió $Pd(OH)_2$ (90 mg, al 20%) a una solución de **B2-1** (267 mg, 0.46 mmol) en MeOH (10 mL) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de H_2 (1 atm) durante tn. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar **B3-1** (366 mg) como un sólido blanco, el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 453; MS experimental: 454 ($[M+1]^+$).

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)acetamida (B4-1)



B4-1

Se añadió a ta K_2CO_3 (1.12 g, 8.10 mmol) y 2-bromoacetamida (233 mg, 1.62 mmol) a una solución de **B3-1** (366 mg, 0.81 mmol) en DMF (10 mL). La reacción se agitó a 35 °C durante 4 h y a continuación se desactivó mediante la adición de H_2O (80 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 mL) y se concentró al vacío. Los restos (540 mg) se purificaron mediante HPLC prep. para proporcionar dos productos diastereoméricos, **B4-1-1** (140 mg) y **B4-1-2** (130 mg), como sólidos blancos.

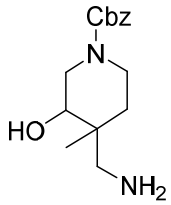
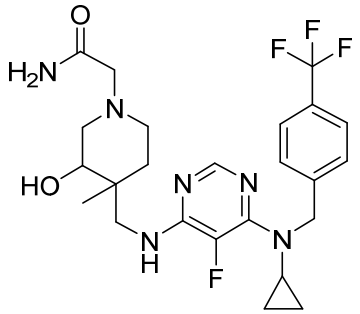
A continuación, **B4-1-1** se sometió a cromatografía quiral para proporcionar **B4-1-1-1** (1.er isómero eluido) y **B4-1-1-2** (2.º isómero eluido). **NUE020138 y NUE020139**

A continuación, **B4-1-2** se sometió a cromatografía quiral para proporcionar **B4-1-2-1** (1.er isómero eluido) y **B4-1-2-2** (2.º isómero eluido). **NUE020698 y NUE020699**

MS calcd.: 510; MS experimental: 511 ([M+1]+).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el **Método general B** utilizando los materiales de partida indicados (Tabla B).

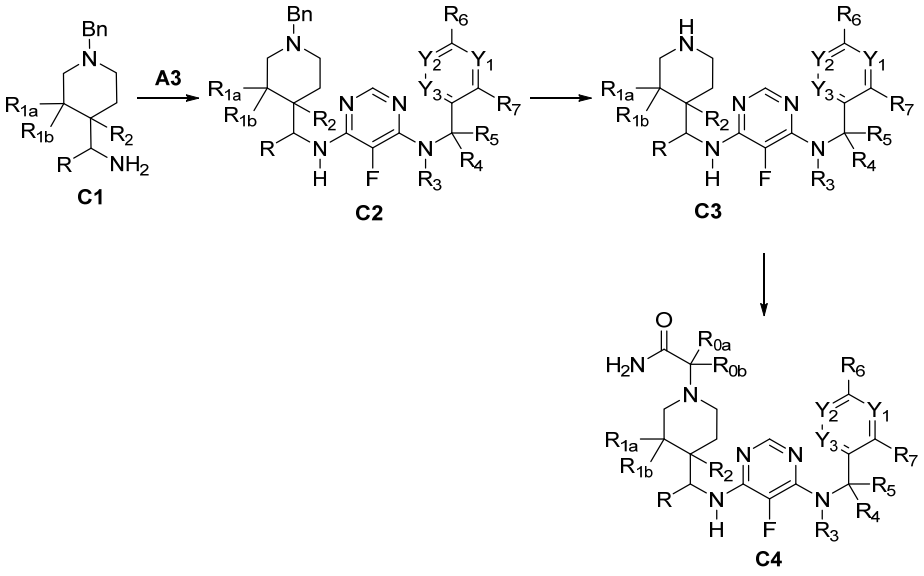
Tabla B:

B1	**B4**
B1-2  4-(aminometil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo	**B4-2-1-1**  2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
B1-2	**B4-2-1-2** 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

Para los compuestos B4-2, solo se aislaron 2 compuestos (enantiómeros).

Método general C:

Esquema general C

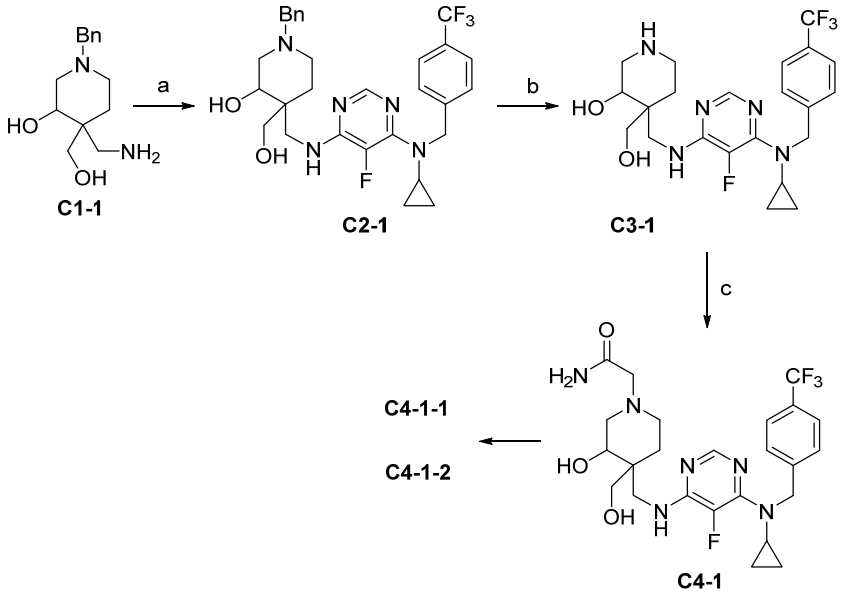


Se disolvió el intermedio **A3**, una base (tal como DIEA, TEA o K_2CO_3) y la amina primaria **C1** en un disolvente (tal como DMSO o mezclas de DMSO-H_2O, H_2O, H_2O-EtOH) y a continuación la temperatura se incrementó hasta 70 – 100 °C durante tn o hasta que la reacción se dio por finalizada. Posteriormente, el tratamiento y la purificación proporcionaron el intermedio **C2**. La siguiente desprotección de Bn en atmósfera de H_2 y utilizando Pd como catalizador proporcionó **C3**, que se utilizó a menudo sin purificación adicional en la alquilación con 2-bromoacetamida y una base adecuada, tal como K_2CO_3, DIEA, TEA, para proporcionar **C4**.

En los casos en que los productos **C4** fueron una mezcla de estereoisómeros, estos se sometieron a menudo (pero no siempre) a una resolución quiral (cromatografía) para obtener los estereoisómeros individuales como productos finales.

Ejemplos C4-1

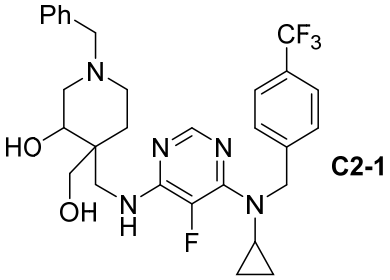
Síntesis de 2-(4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida (C4-1) y aislamiento de dos isómeros (C4-1-1 y C4-1-2)



a) DIEA, **A2-1**, DMSO. b) Pd/C, H_2, EA. e) 2-Bromoacetamida, K_2CO_3.

Esquema C4-1

1-Bencil-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol (C2-1)

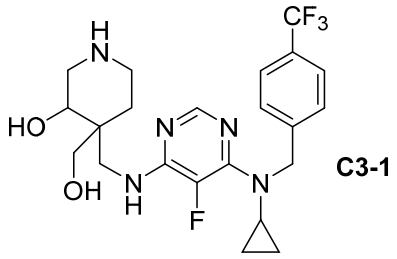


C2-1

Se añadió DIEA (465 mg, 3.6 mmol) y **A3-1** (434 mg, 1.32 mmol) a una solución de **C1-1** (300 mg, 1.2 mmol) en DMSO (5 mL). La reacción se calentó hasta 95 °C durante tn con irradiación de microondas. A continuación, la mezcla se vertió sobre H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante CC flash (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar **C2-1** (432 mg, 64% de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: MS calcd.: 559; MS experimental: 560 ($[M+1]^+$).

4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol (C3-1)

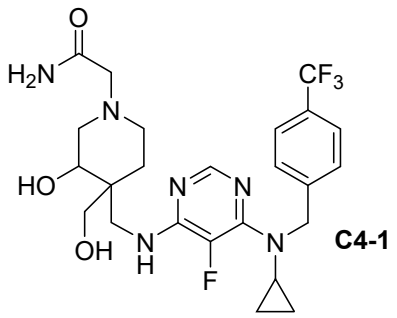


C3-1

Se añadió en primer lugar Pd/C (al 10%, 90 mg) y a continuación varias gotas de HOAc a una solución de **C2-1** (432 mg, 0.77 mmol) en EA (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 (1 atm) durante 2 días. A continuación, la mezcla se filtró, se lavó con EA y se neutralizó el pH con $NaHCO_3$ sat. La mezcla resultante se extrajo con EA, la fase orgánica agrupada se concentró al vacío para proporcionar **C3-1** crudo (247 mg, 68% de rendimiento) como un semisólido marrón, el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 469; MS experimental: 470 ($[M+1]^+$).

2-(4-(((6-(Ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida (C4-1)



C4-1

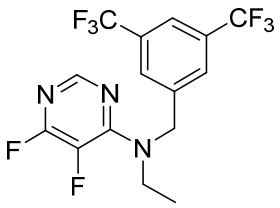
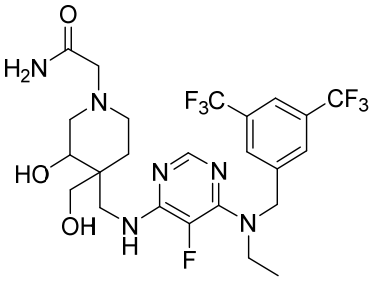
Se añadió 2-bromoacetamida (87 mg, 0.63 mmol) y K_2CO_3 (363 mg, 2.6 mmol) a una solución de **C3-1** (247 mg, 0.52 mmol) en DMF (10 mL) y la reacción se agitó a ta durante tn. La reacción se vertió sobre H_2O (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CC flash (DCM/MeOH = 15/1) para proporcionar **C4-1** (84 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco.

Aislamiento de dos isómeros de C4-1 – C4-1-1 y C4-1-2

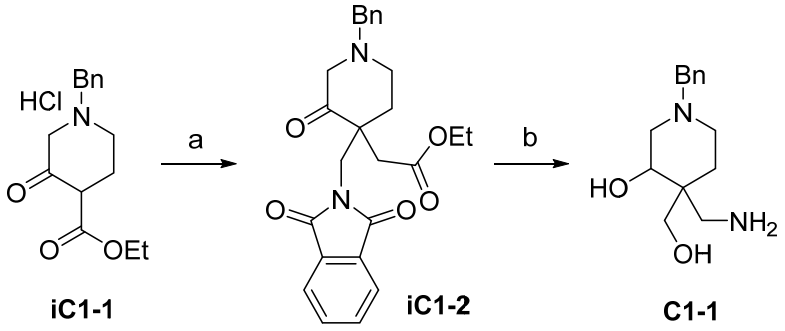
Después de una HPLC quiral prep., se aislaron dos enantiómeros **C4-1-1** (1.er isómero eluido) y **C4-1-2** (2.º isómero eluido) a partir del compuesto racémico **C4-1** como sólidos blancos.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el **Método general C** utilizando los materiales de partida indicados (Tabla C).

Tabla C:

C1	A3	C4
C1-1	A3-3  *N*-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-*N*-etil-5,6-difluoropirimidin-4-amina	C4-2-1  2-(4-(((6-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
C1-1	A3-3	C4-2-2 2-(4-(((6-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

Síntesis de 4-(aminometil)-1-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol, C1-1

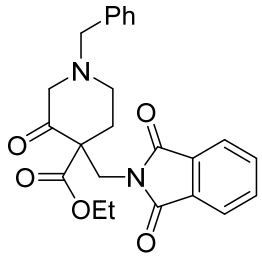


iC1-1 **iC1-2** **C1-1**

a) 2-(Bromometil)ftalimida, *t*BuOK, THF. b) $NaBH_4$, *i*PrOH/H_2O.

Esquema C1-1

1-Bencil-4-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo, iC1-2

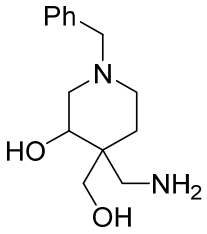


iC1-2

Se añadió el clorhidrato de 1-bencil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo **iC1-1** (5.0 g, 16.8 mmol) a una suspensión enfriada con hielo de *t*BuOK (5.6 g, 50 mmol) en THF (50 mL) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, la reacción se calentó hasta ta y se agitó a esta temperatura durante 60 min. La reacción se enfrió de nuevo antes de la adición de 2-(bromometil)ftalimida (6.3 g, 25.2 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 min, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante tn. La reacción se desactivó con NH_4Cl (sat., 50 mL), se extrajo con EA (3 x 50 mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante CC flash (DCM:MeOH = 20:1), para proporcionar **iC1-2** crudo (2.4 g, 34% de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 420; MS experimental: 421 ($[M+1]^+$).

4-(Aminometil)-1-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol, C1-1



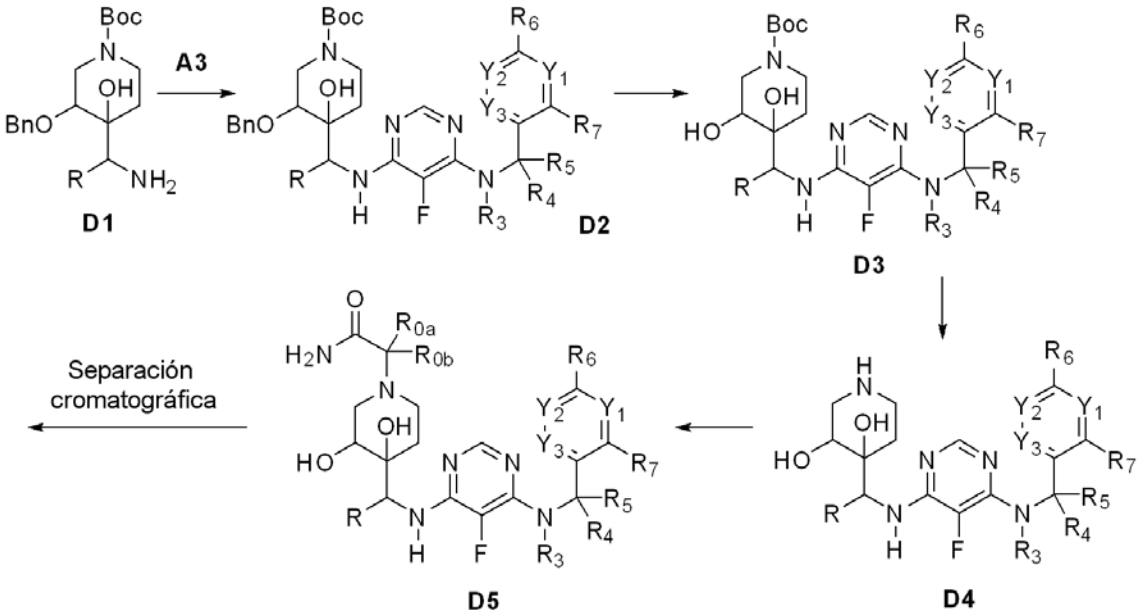
C1-1

Se añadió $NaBH_4$ (1.2 g, 31.4 mmol) a una suspensión de **iC1-2** crudo (2.2 g, 5.2 mmol) en *i*PrOH/H_2O (7/1, 72 mL) a ta. La reacción se agitó a esta temperatura durante 5 h. La reacción se desactivó mediante la adición de HCl conc. hasta que el pH fue de aprox. 1. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó a esta temperatura durante tn. La mezcla se filtró y se lavó con DCM (10 mL). La solución ac. se neutralizó con $NaHCO_3$ sat., se liofilizó y se disolvió en EA (20 mL), se filtró y se lavó con EA (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar **C1-1** (600 mg, 45% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 250; MS experimental: 251 ($[M+1]^+$).

Método general 1D - Síntesis de 1,2-dioles

Esquema general 1D

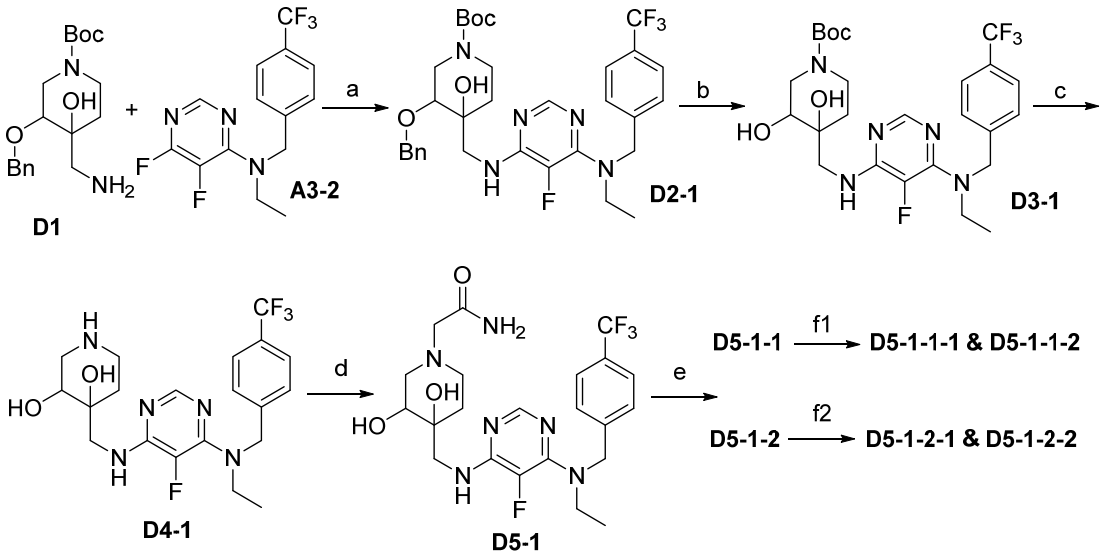


Se disolvió el intermedio **A3**, una base (tal como DIEA, TEA o Cs_2CO_3) y la amina primaria **D1** en un disolvente (tal como DMSO o mezclas de DMSO-H_2O, H_2O, H_2O-etanol) y la temperatura se incrementó hasta 70 – 100 °C durante tn o hasta que la reacción se dio por finalizada. A continuación, el tratamiento y la purificación proporcionaron el intermedio **D2**, el cual se sometió a una desprotección del éster bencílico utilizando Pd/C para producir **D3**. La desprotección del Boc de **D3** (utilizando TFA en DCM) proporcionó el intermedio **D4** como la sal correspondiente. A continuación, el intermedio **D4** se utilizó directamente en la alquilación con la 2-bromoacetamida correspondiente y una base adecuada (en la mayoría de los casos K_2CO_3) en DMF para producir **D5**.

Los diastereómeros (dioles *cis trans*) se separaron utilizando métodos cromatográficos no quirales. Finalmente, los enantiómeros se aislaron utilizando métodos cromatográficos quirales para proporcionar los compuestos finales.

Ejemplo D5-1

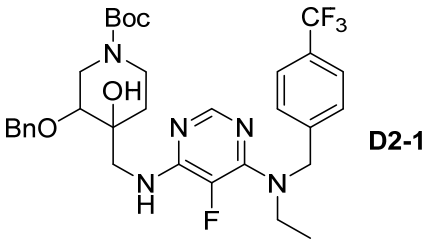
Síntesis y aislamiento de los 4 estereoisómeros de 2-(4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, D5-1-1-1 & **D5-1-1-2** y **D5-1-2-1** & **D5-1-2-2**



a) DIEA, DMSO, ta. b) Pd/C, NH_4HCO_2, MeOH. c) TFA, DCM. d) 2-Bromoacetamida, K_2CO_3, DMF. e) TLC prep.. f1) CHIRALPAK IG. f2) CHIRALPAK IE.

Esquema D5-1

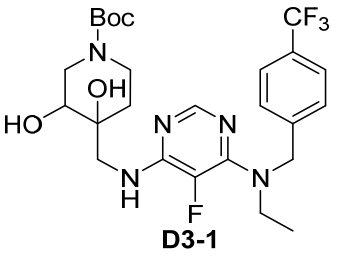
3-(Benciloxi)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, D2-1.



Se añadió DIEA (743 mg, 5.8 mmol) a una solución de **D1** crudo (1.36 g) y **A3-2** (608 mg, 1.9 mmol) en DMSO (12 mL). A continuación, la reacción se agitó a 90 °C durante 2 h con irradiación de microondas. A continuación, la mezcla se vertió sobre H_2O (80 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante CC flash (EA:PE = de 1:5 a 1:2) para obtener **D2-1** (1.3 g, > 100%) como un aceite incoloro.

LCMS: MS calcd.: 633; MS experimental: 634 ($[M+1]^+$).

4-(((6-(Etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, D3-1

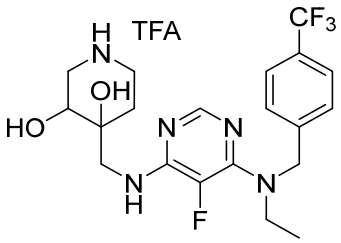


D3-1

Se añadió Pd/C (al 10 %, 1.0 g) a una mezcla de **D2-1** (1.3 g, 1.9 mmol) y NH_4HCO_2 (2.9 g, 46.1 mmol) en MeOH (40 mL). La reacción se calentó a reflujo durante tn, se filtró y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante CC flash (EA:PE = de 1:2 a 1:1.5) para obtener **D3-1** (360 mg, 34%) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 543; MS experimental: 544 ($[M+1]^+$).

Sal de 4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3,4-diol y TFA, D4-1

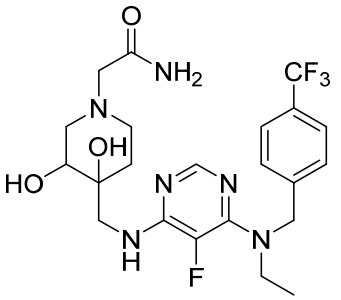


D4-1

Se añadió TFA (4 mL) a una solución de **D3-1** (360 mg, 0.66 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a ta durante 60 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar **D4-1** crudo (830 mg, > 100%) como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 443; MS experimental: 444 ($[M+1]^+$).

2-(4-(((6-(Etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, D5-1



D5-1

Se añadió K_2CO_3 (911 mg, 6.60 mmol) y 2-bromoacetamida (183 mg, 1.33 mmol) a una solución de **D5-1** crudo (830 mg, 0.66 mmol) en DMF (10 mL) y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se desactivó con H_2O (60 mL) y a continuación se extrajo con EA (3 x

30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se purificó de acuerdo con el procedimiento siguiente para obtener los 4 estereoisómeros.

Separación y aislamiento de los estereoisómeros D5-1-1-1, D5-1-1-2, D5-1-2-1 y D5-1-2-2 a partir de D5-1

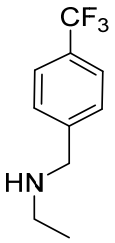
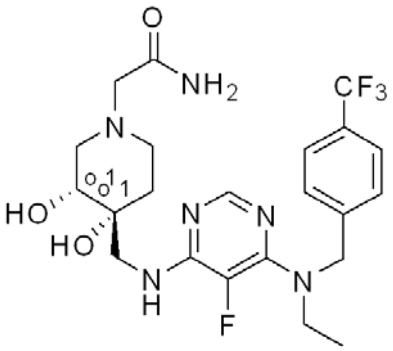
TLC preparativa (MeOH:DCM = 1:10) para proporcionar dos productos **D5-1-1** (60 mg) y **D5-1-2** (90 mg).

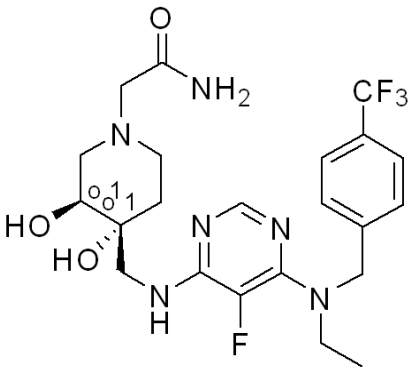
Posteriormente, **D5-1-1** se sometió a una cromatografía quiral (CHIRALPAK IG), la cual proporcionó los enantiómeros **D5-1-1-1** (1.er isómero eluido) (19 mg) y **D5-1-1-2** (2.º isómero eluido) (19 mg) como sólidos blancos.

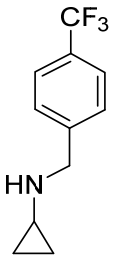
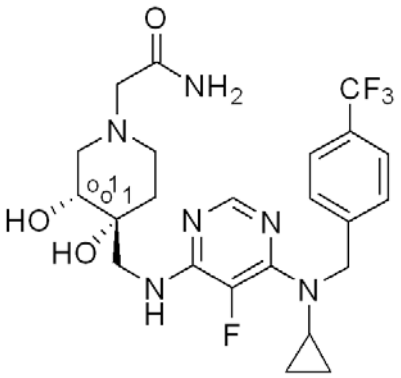
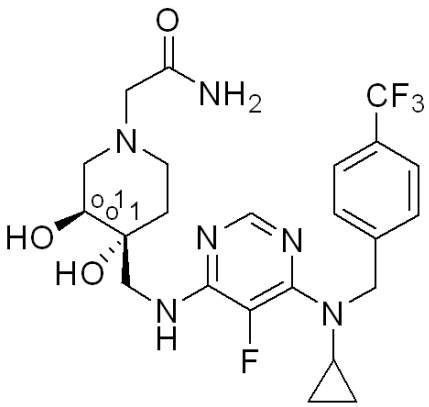
Posteriormente, **D5-1-2** se sometió a una cromatografía quiral (CHIRALPAK IE), la cual proporcionó los enantiómeros **D5-1-2-1** (1.er isómero eluido) (25 mg) y **D5-1-2-2** (2.º isómero eluido) (26 mg) como sólidos blancos.

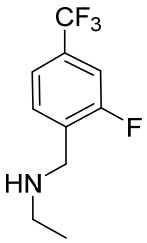
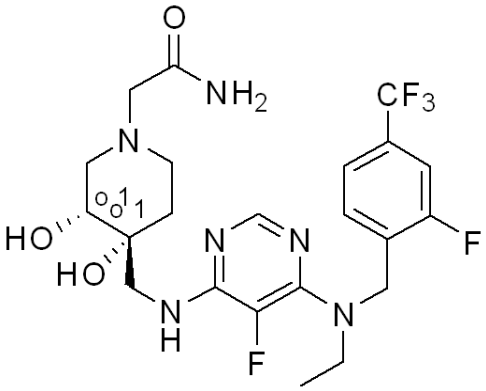
El **Método general 1D** se utilizó para preparar los siguientes números de ejemplos utilizando los materiales de partida indicados (**Tabla D**).

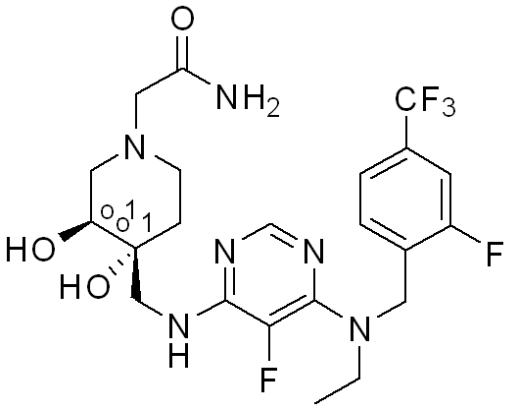
Tabla 1D:

A1	**D5**
A1-13  *N*-(4-(trifluorometil)bencil)etanamina	**D5-1-1-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido

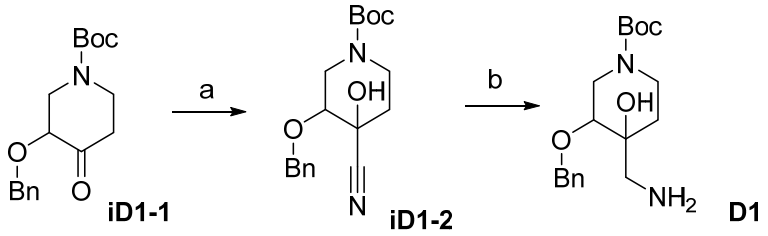
A1-13	**D5-1-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A1-13	**D5-1-2-1**  *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido
A1-13	**D5-1-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.° isómero eluido

A1-1  *N*-(4-(trifluorometil)bencil)ciclopropanamina	**D5-2-1-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-1	**D5-2-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido
A1-1	**D5-2-2-1**  *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida -1.er isómero eluido

A1-1	**D5-2-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida -2.° isómero eluido
A1-18  *N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)etanamina	**D5-3-1-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 1.er isómero eluido
A1-18	**D5-3-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida 2.° isómero eluido

A1-18	**D5-3-2-1**  *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 1.er isómero eluido
A1-18	**D5-3-2-2** *rel*-2-((3*R*,4*S*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida, 2.° isómero eluido

Síntesis de 4-(aminometil)-3-(benciloxi)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, D1

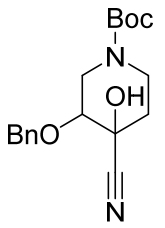


iD1-1 **iD1-2** **D1**

a) KCN, $NaHCO_3$, DCM, H_2O. b) $LiAlH_4$, THF.

Esquema D1

3-(Benciloxi)-4-ciano-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, iD1-2

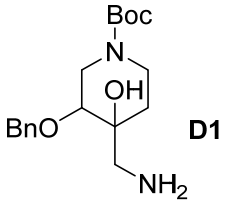


iD1-2

Se añadió una solución de 3-(benciloxi)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.9 g, 6.2 mmol) en DCM (20 mL) a una solución de KCN (1.0 g, 15.6 mmol) y $NaHCO_3$ (2.1 g, 24.9 mmol) en H_2O (20 mL) y se agitó a ta durante tn. Se añadió H_2O (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **iD1-2** (1.7 g, 5.1 mmol) como un aceite incoloro, el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 332; MS experimental: 333 ($[M+1]^+$).

4-(Aminometil)-3-(benciloxi)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, iD1-3



D1

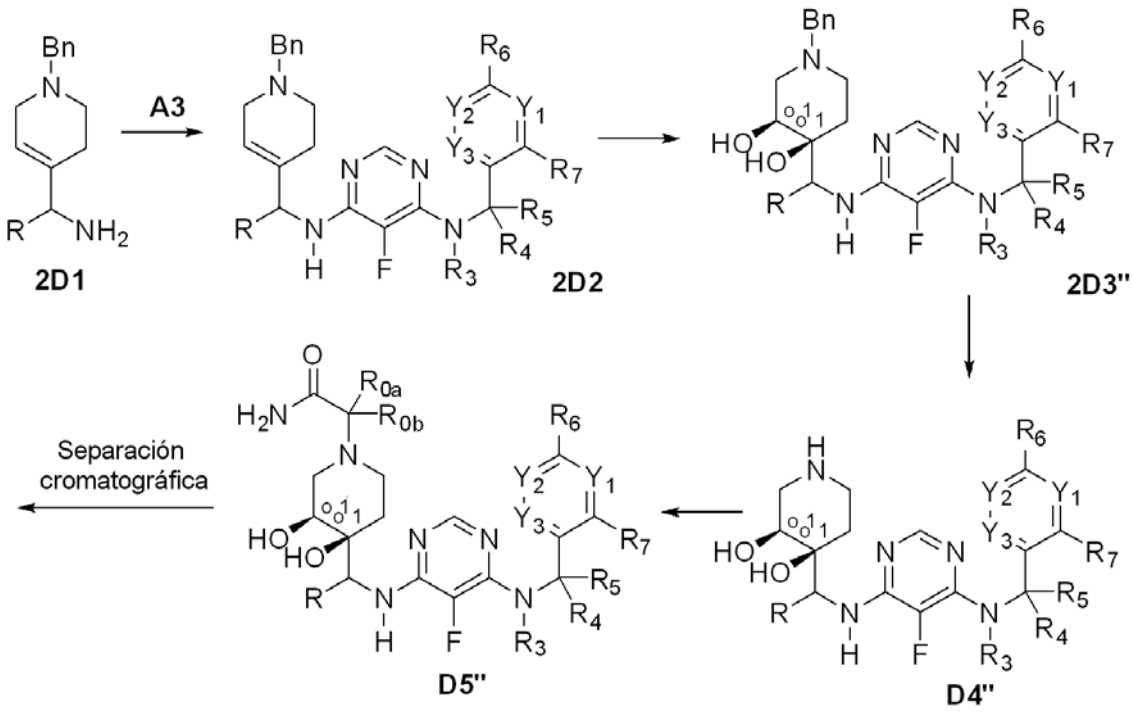
En atmósfera de N_2, se añadió $LiAlH_4$ (390 mg, 10.2 mmol) a una solución de i**D1-2** (1.7 g, 5.1 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante tn y a continuación la mezcla se desactivó mediante la adición de H_2O (0.4 mL), NaOH al 15% (0.4 mL) y a continuación H_2O (1.2 mL). La mezcla se filtró y a continuación se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar i**D1-3** crudo (1.36 g, 4.0 mmol) como un aceite incoloro, el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 336; MS experimental: 337 ($[M+1]^+$).

Método general 2D

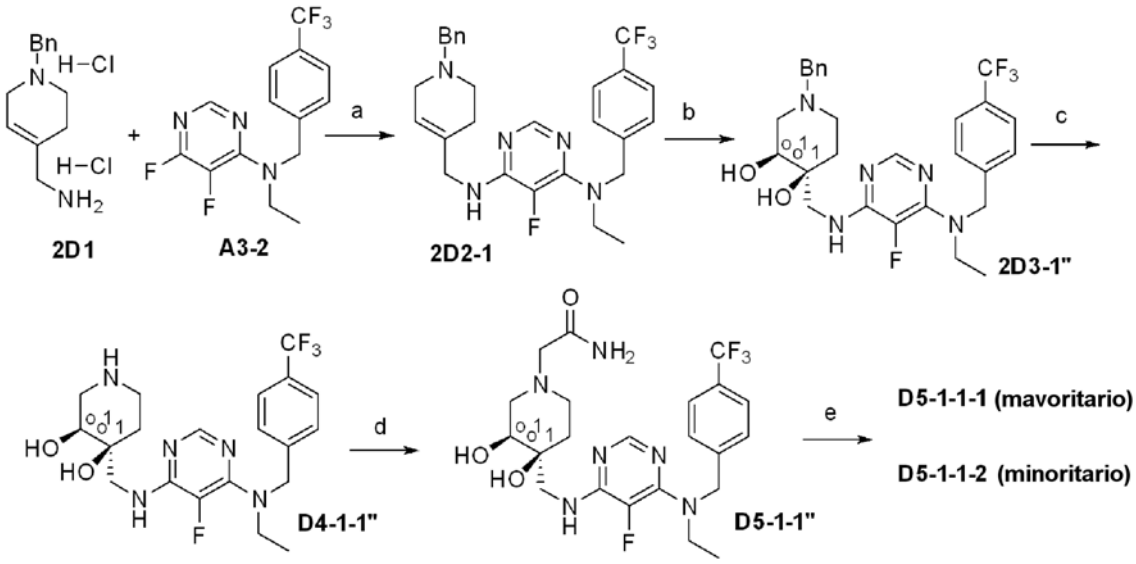
Como alternativa, los 1,2-dioles se sintetizaron de forma enantioméricamente enriquecida empleando una dihidroxilación de Sharpless.

Esquema general 2D



Ejemplo D5-1-1

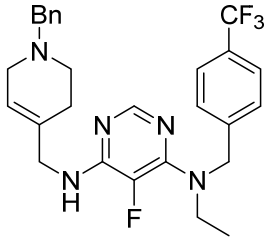
Síntesis de *rel*-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida enantioméricamente enriquecida, D5-1-1", y separación de los dos isómeros D5-1-1-1 y D5-1-1-2.



a) DIEA, DMSO. b) K_2FeCN_6, K_2CO_3, $DHQ_2(PHAL)$, $K_2OsO_2(OH)_4$, $MeSO_2NH_2$, $tBuOH/H_2O$. c) Pd/C, MeOH. d) 2-Bromoacteamida, K_2CO_3, DMF. e) CHIRALPAK IG.

Esquema D5-1-1

N^4-((1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metil)-N^6-etil-5-fluoro-N^6-(4-(trifluorometil)bencil)pirimidin-4,6-diamina, 2D2-1

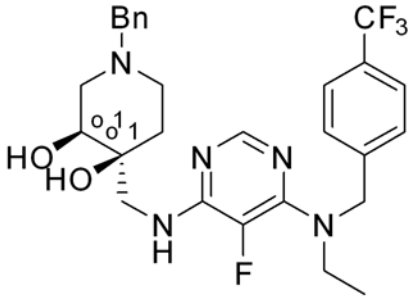


2D2-1

Se añadió *N*-etil-5,6-difluoro-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)pirimidin-4-amina (**A3-2**) (1.3 g, 4.0 mmol) y (1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metanamina (**2D1**) (1.1 g, 4.0 mmol) a una solución de DIEA (2.6 g, 20.0 mmol) en DMSO (20 mL) y la reacción se agitó a 90 °C durante tn. Se añadió H_2O (60 mL) y la mezcla se extrajo con EA (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante CC flash (MeOH:DCM = 1:30) para proporcionar **2D2-1** (1.0 g, 50%) como un aceite amarillo.

LCMS: MS calcd.: 499; MS experimental: 500 ($[M+1]^+$).

***rel*-(3*R*,4*R*)-1-Bencil-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3,4-diol enantioméricamente enriquecido, 2D3-1"**



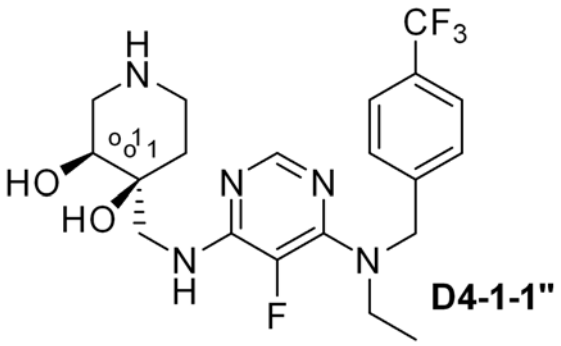
2D3-1"

Se añadió el compuesto **2D2-1** (1.0 g, 2.0 mmol) a una mezcla de *t*-$BuOH/H_2O$ (15 mL/15 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió lo siguiente: $K_3Fe(CN)_6$ (2.0 g, 6.0 mmol), K_2CO_3 (830 mg, 6.0 mmol), $(DHQ)_2PHAL$ (47 mg, 0.06 mmol), $K_2OsO_2(OH)_4$ (22 mg, 0.06 mmol) y $MeSO_2NH_2$ (190 mg, 2.0 mmol). La reacción se agitó a ta durante tn y posteriormente se desactivó mediante la adición de $NaNO_2$ (12 g) y H_2O (30 mL). Después de agitar la mezcla desactivada a ta durante 1 h, esta se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada

se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante CC flash (EA:PE = de 1:2 a 1:1) para proporcionar **2D3-1"** (900 mg, 84%) como un aceite marrón.

LCMS: MS calcd.: 533; MS experimental: 534 ($[M+1]^+$).

***rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(Etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3,4-diol enantioméricamente enriquecido, D4-1-1"**

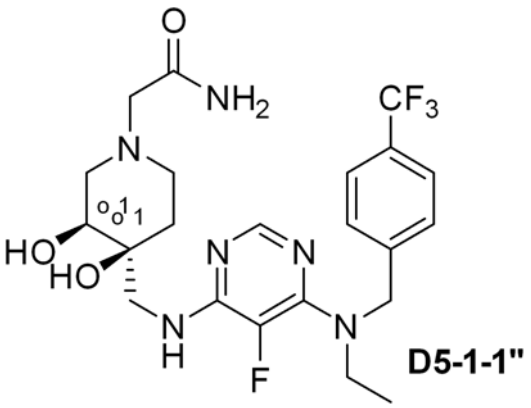


D4-1-1"

Se disolvió el compuesto **2D3-1"** (900 mg, 1.69 mmol) en MeOH (20 mL) y a continuación se añadió Pd/C (480 mg, al 10%). La reacción se agitó en atmósfera de H_2 (1 atm) durante tn. La reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar **D4-1-1"** (526 mg, 70%) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 443; MS experimental: 444 ($[M+1]^+$).

***rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida enantioméricamente enriquecida, D5-1-1", y aislamiento de los enantiómeros D5-1-1-1 (mayoritario) y D5-1-1-2 (minoritario)**



D5-1-1"

Se añadió el compuesto **D4-1-1"** (526 mg, 1.19 mmol), K_2CO_3 (1.6 g, 11.90 mmol) y 2-bromoacetamida (328 mg, 2.37 mmol) a DMF (10 mL). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y a continuación se desactivó mediante la adición de H_2O (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se

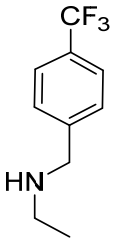
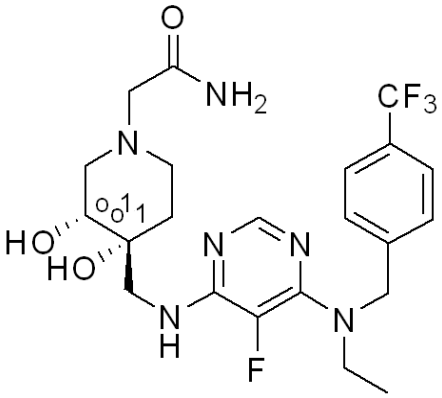
secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante TLC prep. (MeOH:DCM = 1:10) para proporcionar **D5-1-1"** (325 mg, 54%) como un sólido blanco.

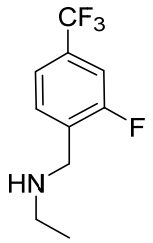
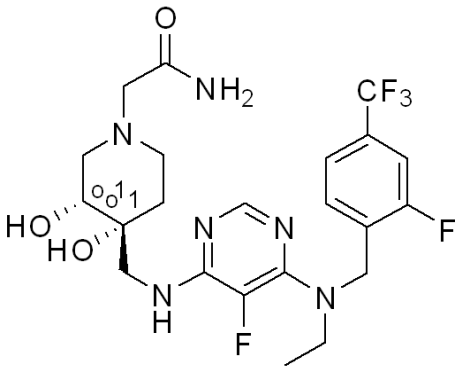
LCMS: MS calcd.: 500; MS experimental: 501 ($[M+1]^+$).

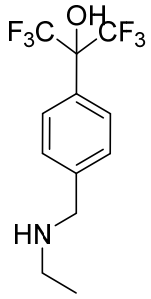
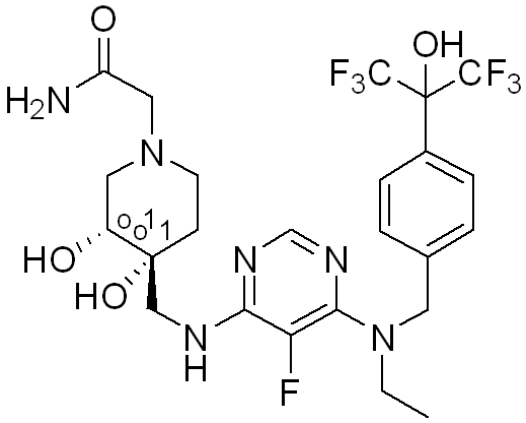
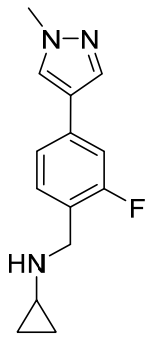
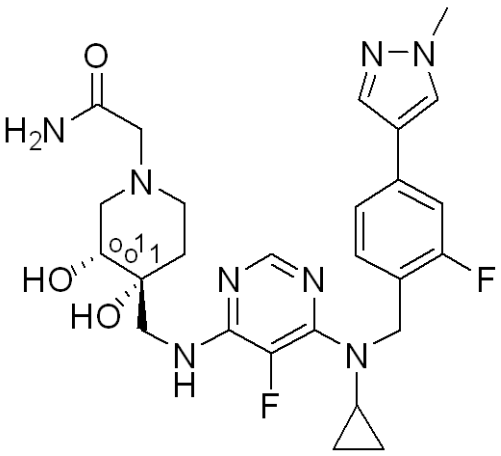
A continuación, se aislaron los enantiómeros de **D5-1-1"** (320 mg), como se ha descrito previamente, para proporcionar *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida **D5-1-1-1** (250 mg, isómero mayoritario) y *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida **D5-1-1-2** (50 mg, isómero minoritario).

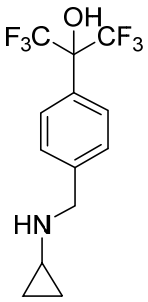
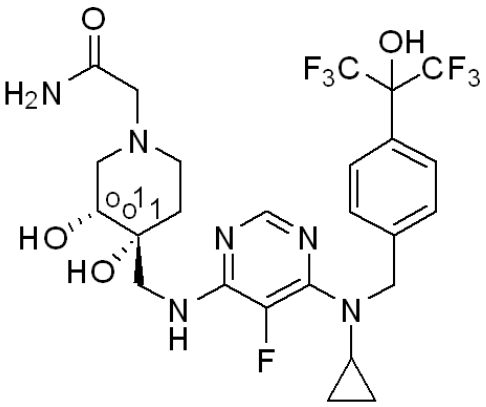
El **Método general 2D** se utilizó para preparar los siguientes números de ejemplos utilizando los materiales de partida indicados (**Tabla 2D**).

Tabla 2D:

A1	**D5**
A1-13  *N*-(4-(trifluorometil)bencil)etanamina	**D5-1-1-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Isómero mayoritario
A1-13	**D5-1-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Isómero minoritario

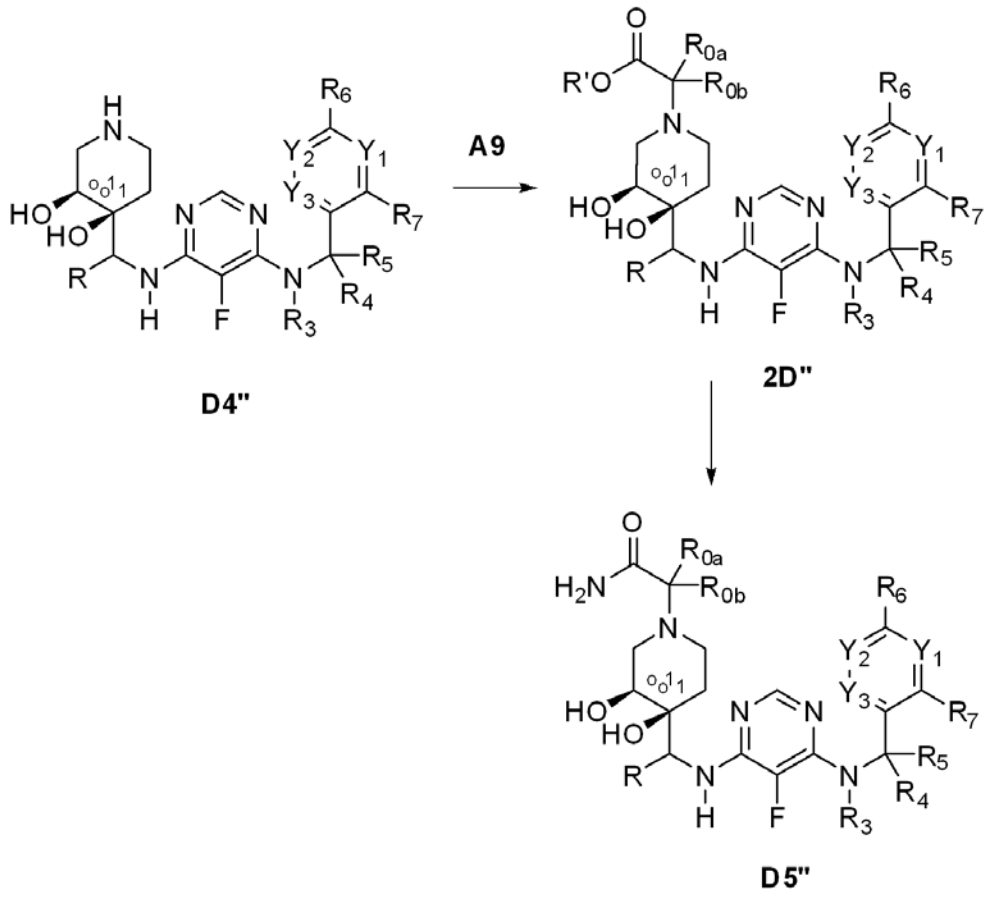
A1-18  *N*-(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)etanamina	**D5-3-1-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Isómero mayoritario
A1-18	**D5-3-1-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Isómero minoritario

A1-65  2-(4-((etilamino)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol	**D5-4"**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Enantioméricamente enriquecida
A1-67  *N*-(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)ciclopropanamina	**D5-5-1**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Isómero mayoritario

A1-67	**D5-5-2** *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Isómero minoritario
A1-34  2-(4-((ciclopropilamino)metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol	**D5-6"**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida Enantioméricamente enriquecida

Método general 2D' - Síntesis con bromoacetamidas sustituidas

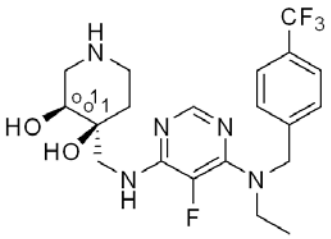
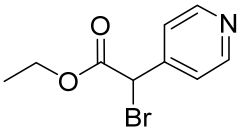
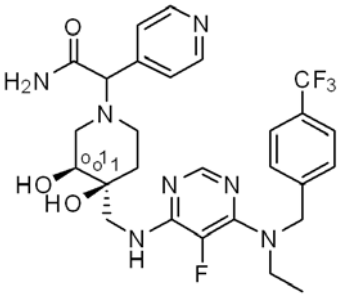
Esquema general 2D'

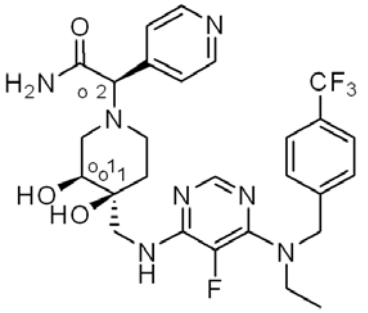


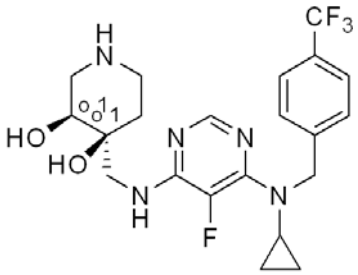
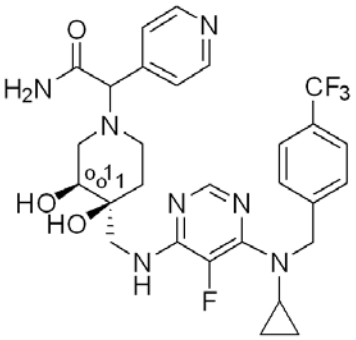
Si el grupo R_0 fue distinto de H, la alquilación de D4" se llevó a cabo con el correspondiente 2-bromoacetoéster **A9** y una base adecuada (como se ha descrito en el **Método general 2A** anteriormente) para obtener **2D'**. Estas alquilaciones requirieron a menudo temperaturas más elevadas (de hasta 100 °C). A continuación, la aminólisis posterior (NH_3 en MeOH) proporcionó **D5"**. Los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con los descritos en el **Método general 2A**.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de acuerdo con el **Método general 2D'** utilizando los materiales de partida indicados (**Tabla 2D'**).

Tabla 2D':

D4	A9	D5
D4-1-1"  *rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3,4-diol Enantioméricamente enriquecida	**A9-1**  2-bromo-2-(piridin-4-il)acetato de etilo	**D5-7"**  *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida Enantioméricamente enriquecida

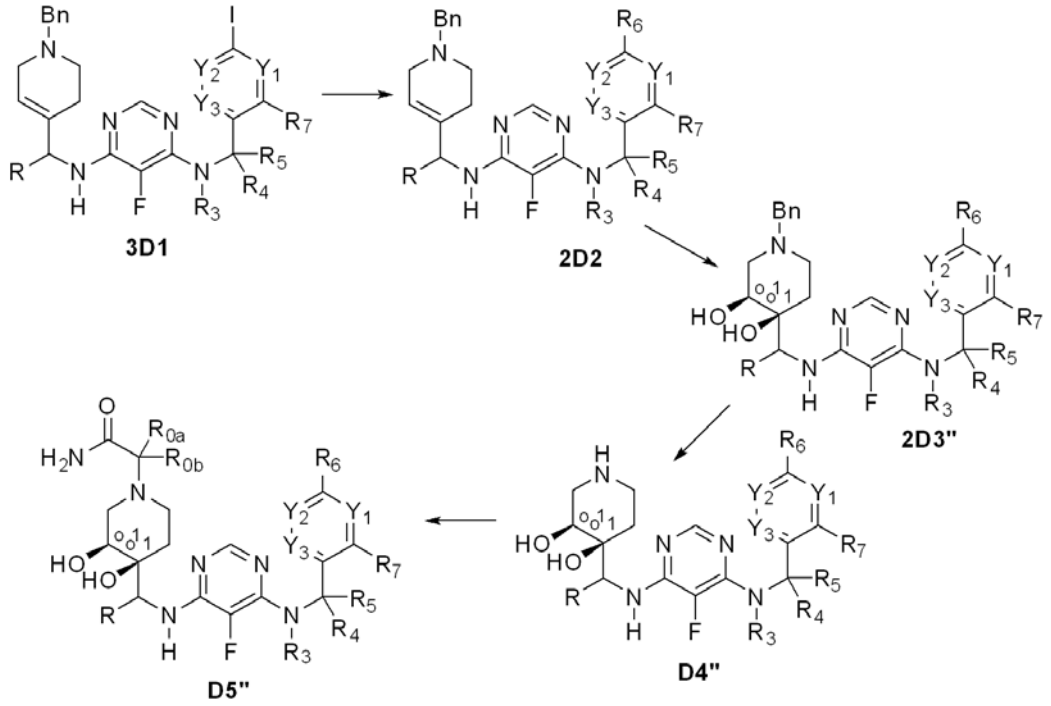
D4-1-1"	**A9-1**	**D5-7-1**  *rel-(R)*-2-*((*3*R*,4*R)*-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida o *rel-(R)*-2-*((*3*S*,4*S)*-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida 1.er isómero mayoritario eluido
D4-1-1"	**A9-1**	**D5-7-2** *rel-(R)*-2-*((*3*R*,4*R)*-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida o *rel-(R)*-2-*((*3*S*,4*S)*-4-(((6-(etil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida 2.º isómero mayoritario eluido

D4-2-1"	A9-1	D5-8"
		
rel-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3,4-diol Enantioméricamente enriquecida		*rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)-2-(piridin-4-il)acetamida Enantioméricamente enriquecida

Para los compuestos D5-7-1 y D5-7-2, solo se aislaron los 2 isómeros mayoritarios.

Método general 3D

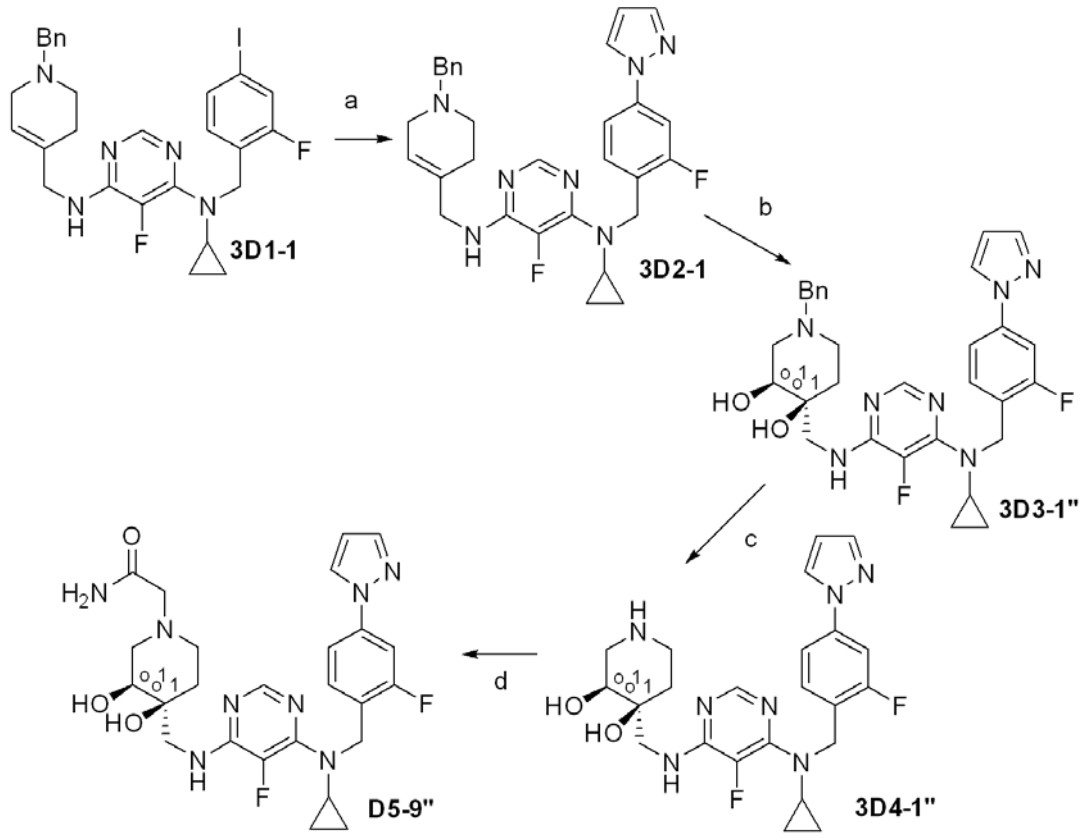
Esquema general 3D:



En los casos en que R_6 era un anillo heterocíclico, se utilizó el **Método general 3D**. La síntesis del intermedio **3D1** se llevó a cabo como se ha descrito en el **Método general 2D** utilizando la yodobencilamina correspondiente. Posteriormente, se introdujo el grupo R_6 o bien mediante un acoplamiento de Suzuki estándar (junto con el ácido borónico o éster borónico correspondiente) o una N-arilación de Buchwald estándar (junto con Cu y el anillo heterocíclico que contiene nitrógeno correspondiente). Finalmente, el derivado **D5"** se sintetizó a partir del intermedio **2D2** de acuerdo con el método general 2D.

Ejemplo D5-9"

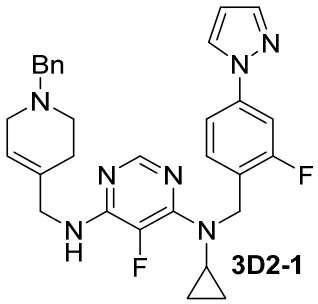
Síntesis de *rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida enantioméricamente enriquecida, D5-9":



a) 1*H*-pirazol, K_2CO_3, *trans*-1,2-ciclohexano-1,2-diamina, CuI, NMP. b) $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3, $(DHQ)_2PHAL$, $K_2OsO_2(OH)_4$, $MeSO_2NH_2$. c) Pd/C, H_2. d) 2-bromoacetamida, Na_2CO_3.

Esquema D5-9"

N^4-((1-Bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metil)-N^6-ciclopropil-5-fluoro-N^6-(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)pirimidin-4,6-diamina, 3D2-1

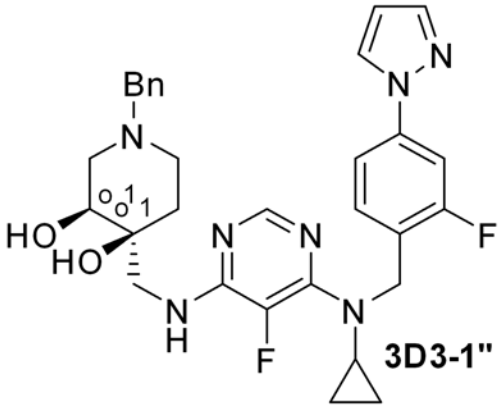


En una atmósfera inerte, se añadió 1*H*-pirazol (77 mg, 1.13 mmol), carbonato de potasio (157 mg, 1.13 mmol), *trans*-1,2-ciclohexano-1,2-diamina (26 mg, 0.23 mmol) y CuI (11 mg, 58 µmol) a una solución de **3D1-1** (334 mg, 0.57 mmol) en NMP (6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante tn a 120°C. Se añadió H_2O y el producto se extrajo con EA (x3). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. A

continuación, el residuo se purificó mediante CC flash (MeOH:DCM = 15:85) seguida de una columna C18 (H_2O:MeOH = de 0:100 a 100:0). Se obtuvo **3D2-1** (116 mg, 0.22 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 527.6; MS experimental: 528 ($[M+1]^+$).

***rel*-(3*R*,4*R*)-1-Bencil-4-(((6-(ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3,4-diol enantioméricamente enriquecido, 3D3-1"**

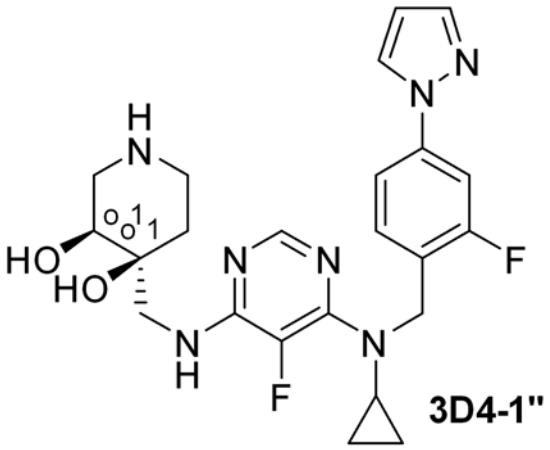


3D3-1"

Se mezcló **3D2-1**(116 mg, 0.22 mmol) con tBuOH (2 mL) /H_2O (2 mL) a 0 °C y a continuación se añadieron los siguientes reactivos: $K_3Fe(CN)_6$ (217 mg, 0.66 mmol), K_2CO_3 (91 mg, 0.66 mmol), $(DHQ)_2PHAL$ (5 mg, 6.4 µmol), $K_2OsO_2(OH)_4$ (2.5 mg, 6.9 µmol) y $MeSO_2NH_2$ (21 mg, 0.22 mmol). La reacción se agitó durante tn a ta. Posteriormente, la reacción se desactivó mediante la adición de $NaNO_2$ (167 mg) y H_2O (1 mL), y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM (x3), la fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante CC flash (MeOH:DCM = 1:9) para proporcionar **3D3-1"** (58 mg, 0.10 mmol) como un sólido.

LCMS: MS calcd.: 561.6; MS experimental: 562 ($[M+1]^+$).

***rel*-(3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3,4-diol enantioméricamente enriquecido, 3D4-1"**

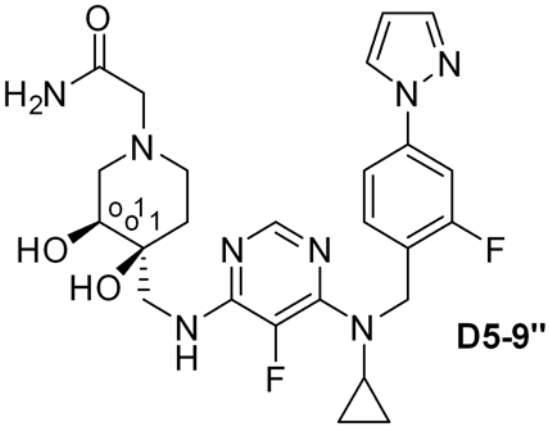


3D4-1"

Se disolvió **3D3-1"**(58 mg, 0.10 mmol) en MeOH (10 mL) y se añadió Pd/C al 10% (15 mg, 13 µmol). La mezcla de reacción se agitó con 20 psi de H_2 durante 2 días. La mezcla se filtró a través de Celite® y se eliminó el disolvente al vacío. El sólido obtenido de este modo (27 mg, 57 µmol) se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 471.5; MS experimental: 472 ($[M+1]^+$).

***rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(Ciclopropil(2-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida enantioméricamente enriquecida, D5-9"**



D5-9"

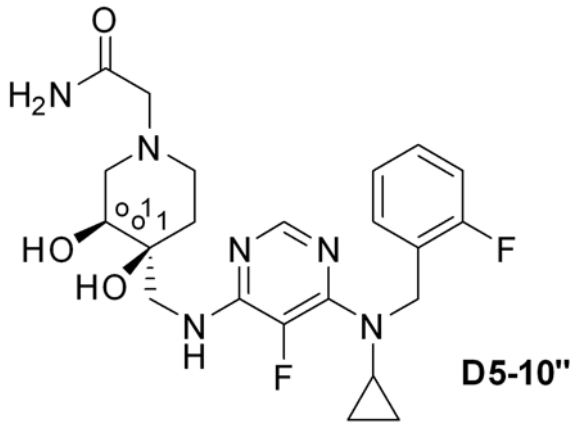
Se añadió Na_2CO_3 (30 mg, 0,28 mmol) y 2-bromoacetamida (9.5 mg, 69 µmol) a una solución de **3D4-1** (27 mg, 57 µmol) en DMF anhidra (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante tn a ta. Se añadió H_2O y el producto se extrajo con EA (x3). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante CC flash (MeOH:DCM = 15:85) seguida de una columna C18

(H_2O:MeOH = de 0:100 a 100:0). Una purificación adicional mediante HPLC preparativa proporcionó **D5-9"** (10 mg, 19 µmol) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 528.6; MS experimental: 529 ($[M+1]^+$).

Ejemplo D5-10" (obtenido como un producto secundario durante la síntesis de **D5-9"**):

***rel*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-(ciclopropil(2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il)acetamida enantioméricamente enriquecida, D5-10"**

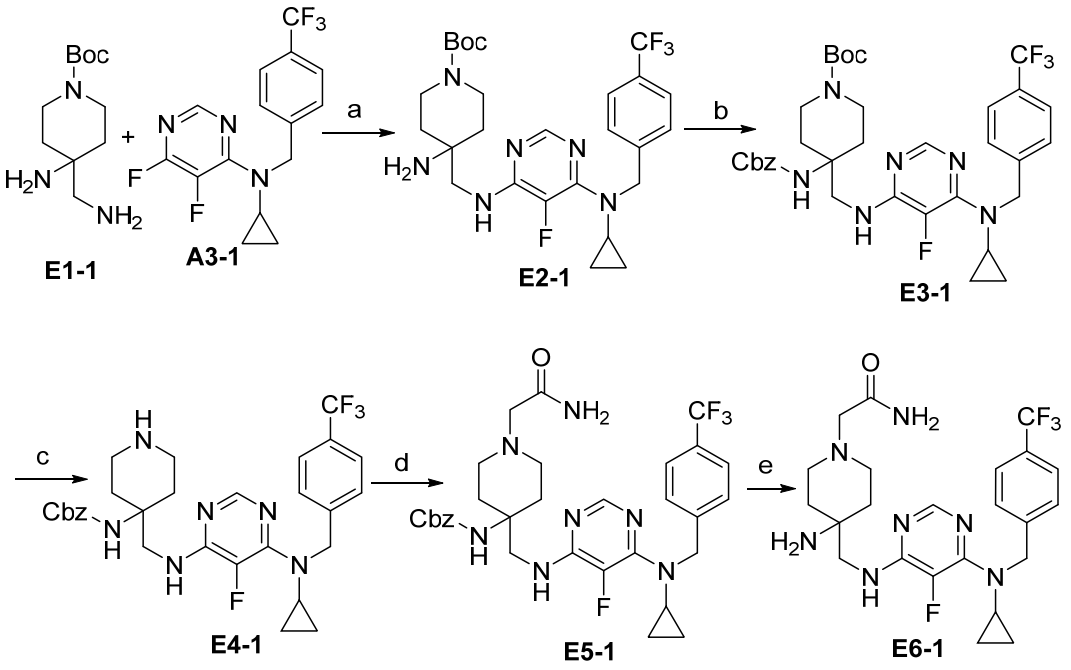


D5-10"

<u>Método general E</u>

<u>Ejemplo E6-1:</u>

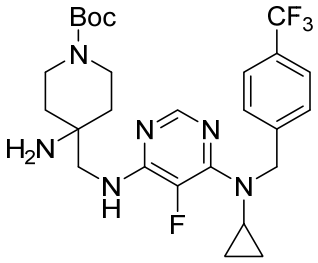
Síntesis de 2-(4-amino-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida, E6-1



a) DMSO, DIEA. b) CbzCl, K_2CO_3. c) i) TFA, H_2O. d) 2-Bromoacetamida, K_2CO_3. e) Pd/C, H_2.

Esquema E6-1

4-Amino-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, E2-1

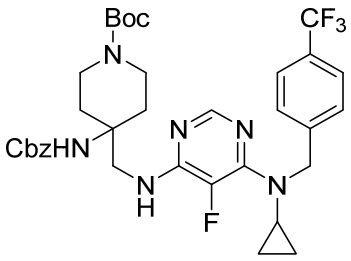


E2-1

Se añadió DIEA (251 mg, 1.95 mmol) a una solución agitada de 4-amino-4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0.65 mmol) y **A3-1** (215 mg, 1.0 mmol) en DMSO (5 mL) a ta. A continuación, la reacción se calentó hasta 95 ºC durante 2.5 h, se enfrió hasta ta y se extrajo tres veces con EA. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo remanente se purificó utilizando CC flash (MeOH:DCM) para proporcionar **E2-1** (280 mg, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: MS calcd.: 538; MS experimental: 539 ($[M+1]^+$).

4-(((Benciloxi)carbonil)amino)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, E3-1

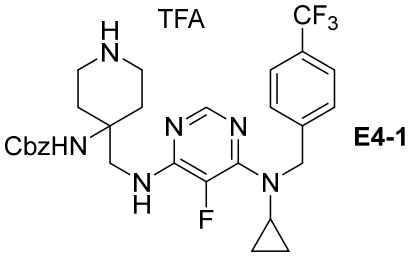


E3-1

Se añadió a ta CbzCl (177 mg, 1.04 mmol) a una solución de **E2-1** (280 mg, 0.52 mmol) y K_2CO_3 (287 mg, 2.08 mmol) en THF/H_2O (10 mL /10 mL). La reacción se agitó a ta durante 16 h antes de extraerla tres veces con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título **E3-1** como un aceite incoloro (320 mg), el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 672; MS experimental: 673 ($[M+1]^+$).

Sal de (4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-il)carbamato de bencilo y TFA, E4-1

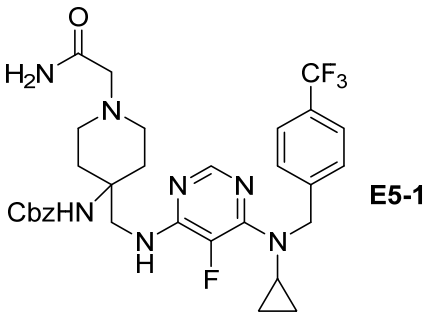


E4-1

Se añadió a ta TFA (2 mL) a una solución del compuesto **E3-1** (320 mg, 0.47 mmol) en DCM (5 mL) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y se concentró para proporcionar **E4-1** como un aceite incoloro (crudo, 400 mg), el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 572; MS experimental: 573 ($[M+1]^+$).

(1-(2-Amino-2-oxoetil)-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-4-il)carbamato de bencilo, E5-1

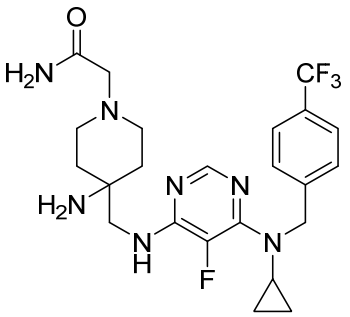


E5-1

Se añadió a ta 2-bromoacetamida (131 mg, 0.95 mmol) a una solución de **E4-1** (crudo, 400 mg, 0.47 mmol) y K_2CO_3 (394 mg, 2.85 mmol) en DMF (5 mL) y la reacción se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EA y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CC flash (MeOH: DCM) para proporcionar **E5-1** (250 mg) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 529; MS experimental: 530 ($[M+1]^+$).

2-(4-Amino-4-(((6-(ciclopropil(4-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)acetamida, E6-1



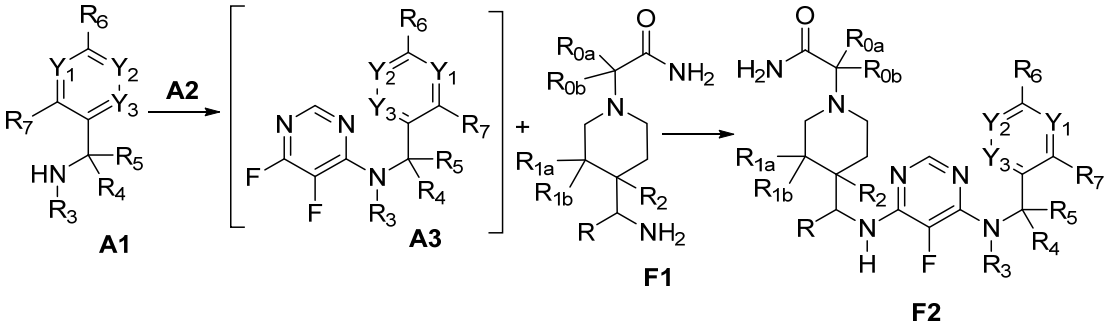
E6-1

Se añadió a ta $Pd(OH)_2$ (80 mg, al 20%) a una solución del compuesto **E5-1** (250 mg, 0.47 mmol) en EtOH (5 mL) y la reacción se agitó en atmósfera de H_2 (1 atm) durante tn. La reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un producto crudo. Posteriormente, este crudo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar **E6-1** (97.5 mg) como un sólido blanco.

LCMS: MS calcd.: 495; MS experimental: 496 ($[M+1]^+$).

<u>Método general F - Síntesis de dos pasos en un único recipiente (*one-pot*)</u>

<u>Esquema general F:</u>



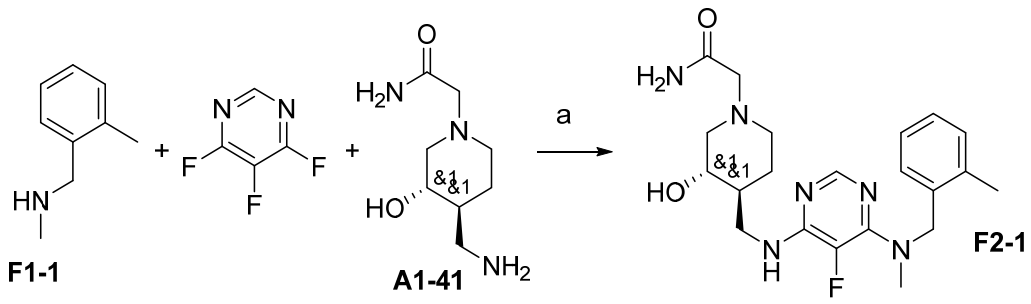
A1 **A3** **F1** **F2**

Los compuestos también se han sintetizado utilizando un procedimiento de síntesis de dos pasos en un único recipiente (*one-pot*). Se añadió la amina secundaria **A1** y la 4,5,6-trifluoropirimidina **A2** a una solución de DIEA en DMSO y se agitó a ta durante 3 h para producir **A3** *in situ*. Posteriormente, se añadió **F1** junto con DIEA adicional y la reacción se calentó a

80°C durante tn. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se concentró. Posteriormente, el residuo remanente se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar los compuestos **F2** .

Ejemplo F2-1

Síntesis de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(2-metilbencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida (F2-1)



a) i) DIEA, DMSO, ta. ii) DIEA, DMSO, 80 °C.

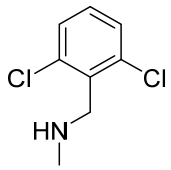
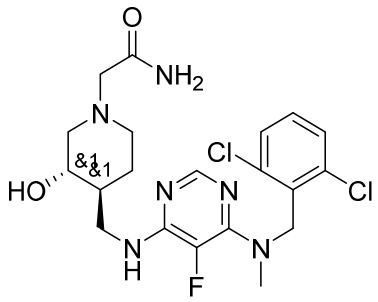
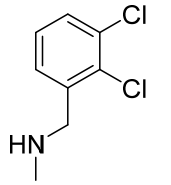
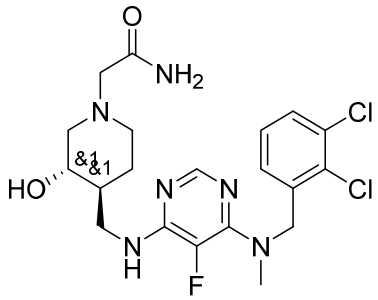
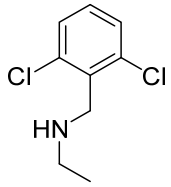
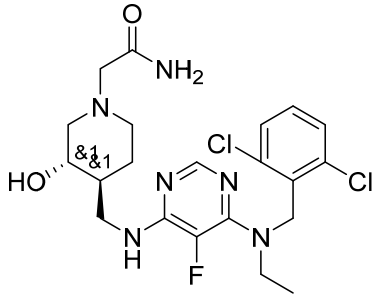
Esquema F2-1

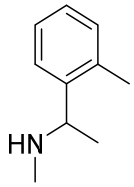
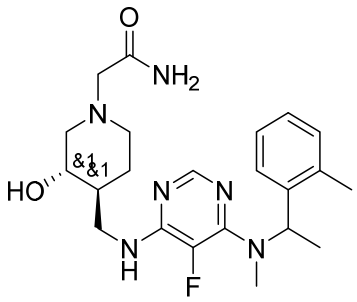
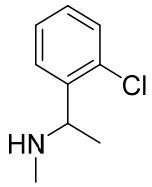
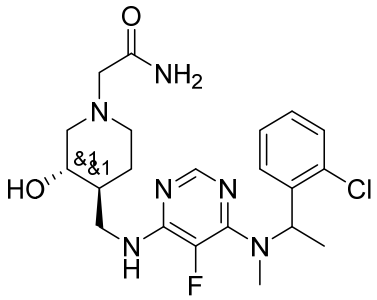
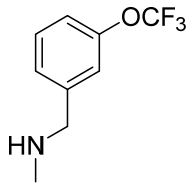
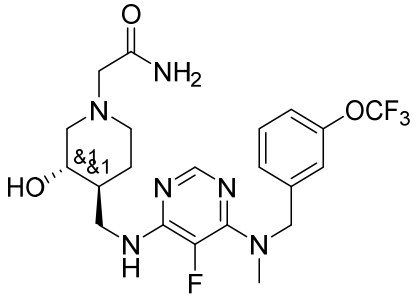
Se añadió una solución de 4,5,6-trifluoropirimidina (160 mM en DMSO, 1 equivalente) y DIEA (pura, 6 equivalentes) a una solución de *N*-metil-1-(*o*-tolil)metanamina·HCl (**A1-41**), (160 mM en DMSO, 1 equivalente). La reacción se agitó a ta durante 3 h. Posteriormente, se añadió una solución en DMSO del clorhidrato de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida (**F1-1**) (160 mM, 1 equivalente) y DIEA (pura, 4 equivalentes) y la reacción se agitó a 80°C durante tn. A continuación, se permitió que la reacción se enfriara y a continuación se concentró a presión reducida. El análisis posterior y la purificación mediante HPLC proporcionaron **F2-1** (43%).

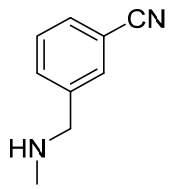
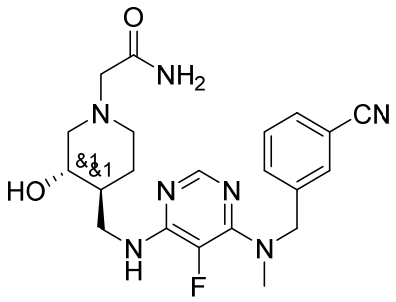
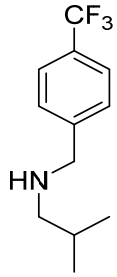
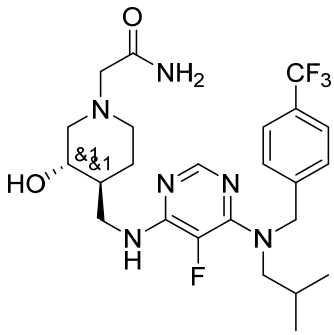
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el **Método F** utilizando los materiales de partida indicados (**Tabla F**).

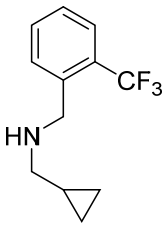
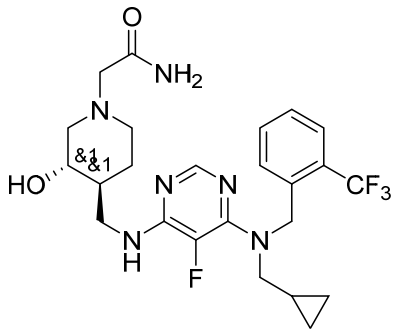
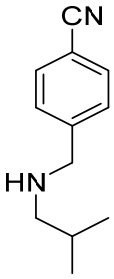
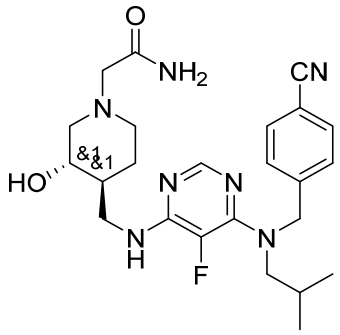
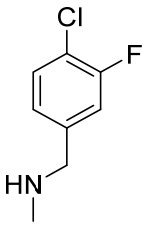
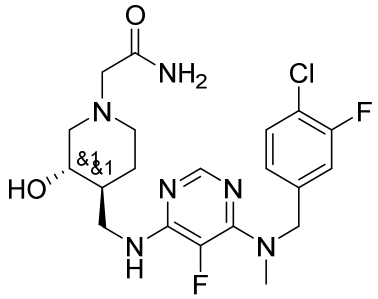
Tabla F:

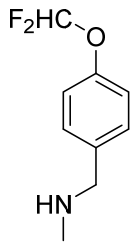
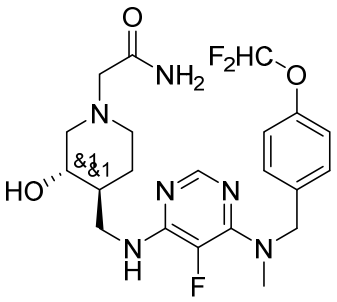
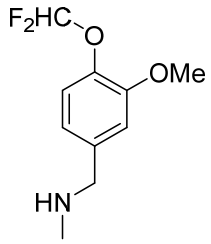
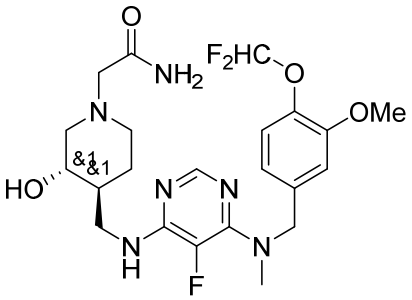
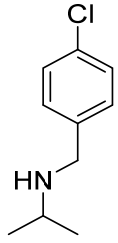
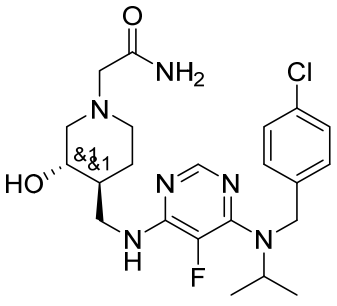
A1	F2

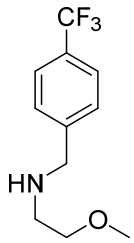
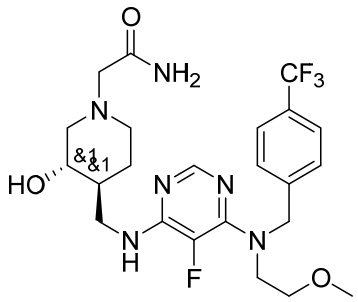
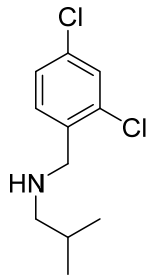
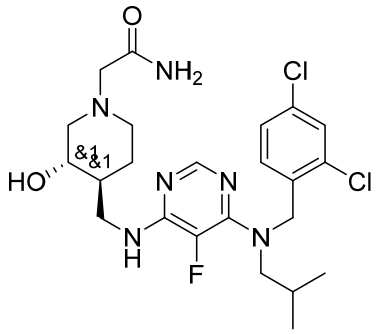
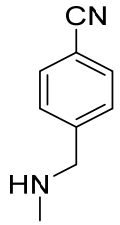
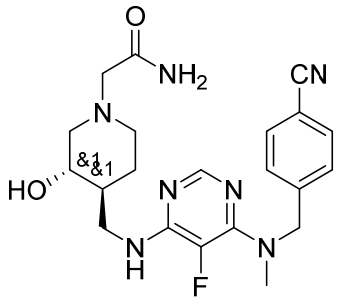
A1-42  1-(2,6-diclorofenil)-*N*-metilmetanamina	**F2-2**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-43  1-(2,3-diclorofenil)-*N*-metilmetanamina	**F2-3**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,3-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-44  *N*-(2,6-diclorobencil)etanamina	**F2-4**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,6-diclorobencil)(etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

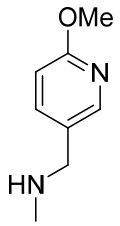
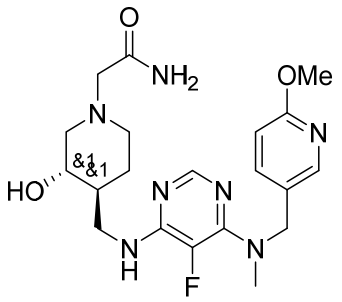
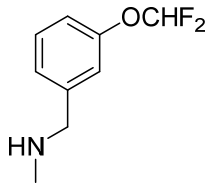
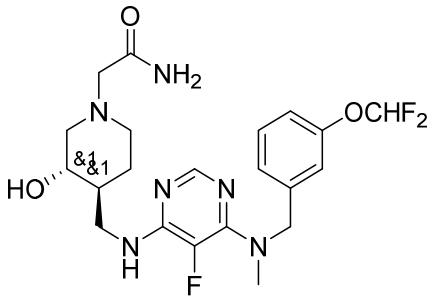
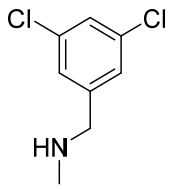
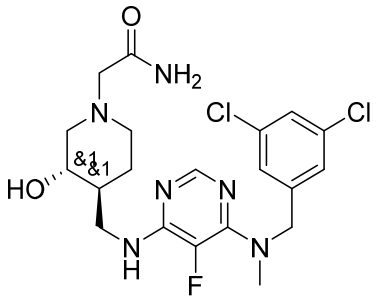
A1-45  *N*-metil-1-(*o*-tolil)etan-1-amina	**F2-5**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(1-(*o*-tolil)etil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-46  1-(2-clorofenil)-*N*-metiletan-1-amina	**F2-6**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((1-(2-clorofenil)etil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-47  *N*-metil-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)metanamina	**F2-7**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(3-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

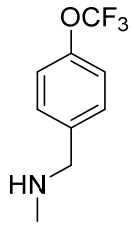
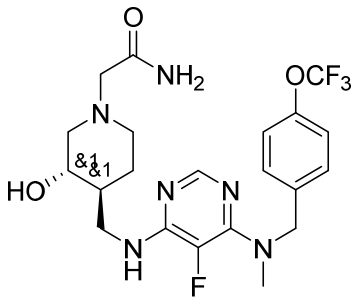
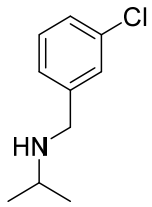
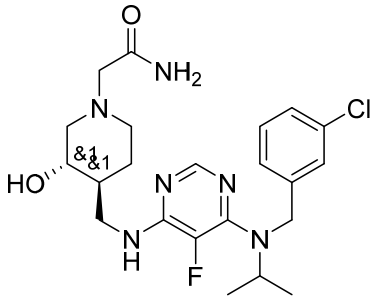
A1-48  3-((metilamino)metil)benzonitrilo	**F2-8**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-cianobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-49  2-metil-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)propan-1-amina	**F2-9**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(isobutil(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

A1-50  1-ciclopropil-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)metanamina	**F2-10**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((ciclopropilmetil)(2-(trifluorometil)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-51  4-((isobutilamino)metil)benzonitrilo	**F2-11**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(isobutil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-52  1-(4-cloro-3-fluorofenil)-*N*-metilmetanamina	**F2-12**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cloro-3-fluorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

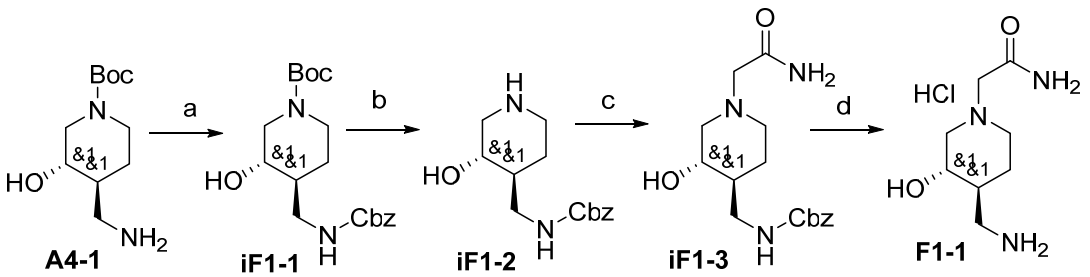
A1-53  1-(4-(difluorometoxi)fenil)-*N*-metilmetanamina	**F2-13**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(difluorometoxi)bencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-54  1-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)-*N*-metilmetanamina	**F2-14**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-(difluorometoxi)-3-metoxibencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-55  *N*-(4-clorobencil)propan-2-amina	**F2-15**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-clorobencil)(isopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

A1-56  2-metoxi-*N*-(4-(trifluorometil)bencil)etan-1-amina	**F2-16**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-((2-metoxietil)(4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-57  *N*-(2,4-diclorobencil)-2-metilpropan-1-amina	**F2-17**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((2,4-diclorobencil)(isobutil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-58  4-((metilamino)metil)benzonitrilo	**F2-18**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((4-cianobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

A1-59  1-(6-metoxipiridin-3-il)-*N*-metilmetanamina	**F2-19**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)(metil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-60  1-(3-(difluorometoxi)fenil)-*N*-metilmetanamina	**F2-20**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-(difluorometoxi)bencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-61  1-(3,5-diclorofenil)-*N*-metilmetanamina	**F2-21**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3,5-diclorobencil)(metil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

A1-62  *N*-metil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)metanamina	**F2-22**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((5-fluoro-6-(metil(4-(trifluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
A1-63  *N*-(3-clorobencil)propan-2-amina	**F2-23**  *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(((6-((3-clorobencil)(isopropil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

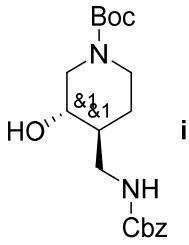
Síntesis del clorhidrato de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, F1-1



a) CbzCl, $NaHCO_3$. b) TFA, DCM. c) 2-bromoacetamida, K_2CO_3. d) Pd/C, H_2, HCl.

Esquema F1-1

***rac*-(3*R*,4*R*)-4-((((Benciloxi)carbonil)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, iF1-1**

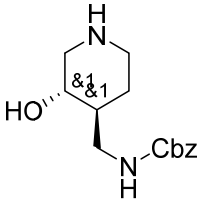


iF1-1

Se añadió $NaHCO_3$ (3.4 g, 40.5 mmol) y Cbz-Cl (2.7 g, 16.2 mmol) a una solución de **A4-1** (4.6 g, 13.5 mmol) en THF/H_2O (10 mL/3 mL). A continuación, la reacción se agitó a 35 °C durante 16 h. Se añadió H_2O (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar **iF1-1** como un aceite incoloro (3.8 g, rendimiento 10.4 mmol), el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 364; MS experimental: 365 ($[M+1]^+$).

***rac*-(((3*R*,4*R*)-3-Hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de bencilo, iF1-2**

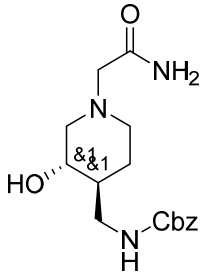


iF1-2

Se añadió TFA (5 mL) a una solución de **iF1-1** (3.8 g, 10.7 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar **iF1-2** como un aceite marrón (3.2 g), el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 264; MS experimental: 265 ($[M+1]^+$).

***rac*-(((3*R*,4*R*)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de bencilo, iF1-3**



iF1-3

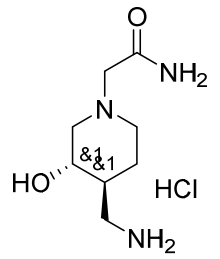
Se añadió K_2CO_3 (4.43 g, 32.1 mmol) y 2-bromoacetamida (1.77 g, 12.8 mmol) a una solución de **iF1-2** (3.21 g, 10.7 mmol) en DMF (10 mL) y la reacción se agitó a 35 °C durante 16 h. A continuación, se añadió H_2O (120 mL) y la mezcla se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó

mediante HPLC para proporcionar *trans* **iF1-3** como un sólido blanco (500 mg, rendimiento 1.6 mmol), el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS: MS calcd.: 321; MS experimental: 322 ($[M+1]^+$).

Clorhidrato de *rac*-2-((3*R*,4*R*)-4-(aminometil)-3-hidroxipiperidin-1-il)acetamida, F1-1

F1-1



Se añadió Pd/C (al 10%, 100 mg) a una solución de **iF1-3** (500 g, 1.56 mmol) en MeOH (30 mL) y la reacción se agitó a 35 °C durante 3 h en atmósfera de H_2 (50 psi). La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **F1-1** crudo como un sólido blanco (300 mg). A continuación, el sólido se agitó con HCl en 1,4-dioxano (4 M) para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 0.24 mmol) como un sólido blanco.

MS calcd.: 187; MS experimental: 188 ($[M+1]^+$).

^{1}H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*4): δ 3.85 (s, 2H), δ3.70-3.76 (m, 1H), δ 3.38-3.49 (m, 2H), δ 3.08-3.13 (m, 1H), δ 2.96-3.13 (m, 1H), δ 2.86-2.91 (m, 1H), δ 2.77-2.83 (m, 1H), δ 1.95-1.99 (m, 1H), δ 1.81-1.82 (m, 1H), δ 1.51-1.62 (m, 1H).

Datos analíticos

Ejemplo de la patente	^{1}H-RMN	*m/z* $(M+H)^+$	Separación quiral
A7-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.72 – 0.76 (m, 2H), 0.78 – 0.81 (m, 2H), 1.41 – 1.46 (m, 1H), 1.52 – 1.57 (m, 1H), 1.61 – 1.67 (m, 1H), 2.08 – 2.28 (m, 2H), 2.84 – 2.95 (m, 2H), 3.01 – 3.09 (m, 3H), 3.13 (ddd, *J* = 14.5, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.33 – 3.36 (m, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	497	

A7-1-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.09 – 3.01 (m, 3H), 2.95 – 2.82 (m, 2H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 1H), 0.83 – 0.77 (m, 2H), 0.75 – 0.69 (m, 2H).	497	Reprosil AMS ($MeOH:CO_2:NH_3$ = 35:65:0.2)
A7-1-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.5 Hz, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 3H), 2.94 – 2.84 (m, 2H), 2.27 – 2.10 (m, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 0.84 – 0.77 (m, 2H), 0.75 – 0.69 (m, 2H).	497	Reprosil AMS ($MeOH:CO_2:NH_3$ = 35:65:0.2)
A7-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 – 0.80 (m, 4H), 1.33 (qd, *J* = 12.2, 3.9 Hz, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.18 (td, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.85 – 2.95 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.80 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H).	495	
A7-3-1	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 0.85-0.71 (m, 4H).	512	IA (Hex:EtOH = 70:30)
A7-3-2	^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.37-2.16 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 0.85-0.71 (m, 4H).	512	IA (Hex:EtOH = 70:30)

A7-4-1	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.51-4.38 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.70-2.67 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H),2.15-2.00 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 4H).	500	IG (CO_2:MeOH = 70:30)
A7-4-2	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.89 (s, 1H), 8.14-8.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05-7.04 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.54-4.38 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 1H), 0.74-0.72 (s, 4H).	500	IG (CO_2:MeOH = 70:30)
A7-5-1	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.839-7.835 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.51-4.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.39-4.38 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.70-2.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.75-0.65 (m, 4H).	499	IG (CO_2:MeOH = 75:25)
A7-5-2	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.84 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44-7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.51-4.38 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.70-2.67 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H),2.15-2.00 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 4H).	499	IG (CO_2:MeOH = 75:25)
A7-6-1	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.76-3.81 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.45-3.50 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 3.07-3.10 (m, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.32 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 0.76-0.79 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H).	517	IC (Hex:EtOH = 70:30)

A7-6-2	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.76-3.81 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 3.45-3.51 (dd, *J* = 14.0, 8.8 Hz, 1H), 3.05-3.11 (m, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.32 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 1H), 0.77-0.79 (m, 2H), 0.68-0.70 (m, 2H).	517	IC (Hex:EtOH = 70:30)
A7-7-1	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.69-0.68 (m, 2H).	549	IA (Hex:IPA:DEA = 70:30:0.2)
A7-7-2	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 2 H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 1H), 0.79-0.76 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H).	549	IA (Hex:IPA:DEA = 70:30:0.2)
A7-7-3	1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 11.2, 16.4 Hz, 2H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.27-2.26 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H).	549	IG (Hex:IPA:DEA = 80:20:0.2)
A7-7-4	1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 16.4, 20.8 Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.28-2.27 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H).	549	IG (Hex:IPA:DEA = 80:20:0.2)

A7-8	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (AC a, *J* = 150.1, 8.1 Hz, 4H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.55 – 3.51 (m, 5H), 2.93 – 2.89 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.69 – 2.64 (m, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 4H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 0.76 – 0.70 (m, 2H), 0.70 – 0.65 (m, 2H).	540	
A7-9	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.72 – 0.76 (m, 2H), 0.78 – 0.84 (m, 2H), 1.64 - 1.74 (m, 4H), 2.51 – 2.73 (m, 4H), 2.99 – 3.15 (m, 3H), 3.48 – 3.52 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.94 (m, 2H), 8.81 (s, 1H).	498	
A7-10	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.67 – 0.75 (m, 2H), 0.76 – 0.83 (m, 2H), 1.60 – 1.76 (m, 4H), 2.56 – 2.72 (m, 4H), 2.90 (dq, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 3.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.11 – 5.17 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H).	497	
A7-11	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 – 0.76 (m, 2H), 0.80 – 0.88 (m, 2H), 1.60 – 1.77 (m, 4H), 2.55 – 2.74 (m, 4H), 2.91 (tt, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.51 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 5.12 – 5.22 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.79 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).	498	
A7-12	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.66 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.15 (m, 1H), 7.15 – 6.99 (m, 2H), 6.86 – 6.73 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.60 (dd, *J* = 20.1, 6.3 Hz, 2H), 2.90 – 2.76 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.34 – 2.19 (m, 2H), 1.90 – 1.61 (m, 4H), 0.80 – 0.57 (m, 4H).	502	
A7-13	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 3.59 (dd, *J* = 20.1, 6.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.90 – 2.78 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.35 – 2.16 (m, 2H), 1.90 – 1.60 (m, 4H), 0.80 – 0.59 (m, 4H).	502	

A7-14	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 – 8.84 (m, 1H), 8.12 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 21.8 Hz, 2H), 7.01 – 6.86 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.52 (dt, *J* = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 1H), 2.92 – 2.75 (m, 3H), 2.70 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.84 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.49 – 1.17 (m, 2H), 0.80 – 0.64 (m, 4H).	498	
A7-14-1	^{1}HNMR (400 MHz $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 3H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.44-1.65 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 1H), 0.74-0.82 (m, 2H), 0.72-0.74 (m, 2H)	497	ID (Hex:IPA:DEA = 50:50:0.3)
A7-14-2	^{1}HNMR (400 MHz $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.06-5.11 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 1H), 0.74-0.82 (m, 2H)	497	ID (Hex:IPA:DEA = 50:50:0.3)
A7-15	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 73.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.04 (m, 4H), 6.97 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.90 – 6.79 (m, 1H), 4.96 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.80 – 4.64 (m, 3H), 3.50 (dt, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 3H), 2.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 4H), 1.97 – 1.77 (m, 2H), 1.69 – 1.46 (m, 3H), 1.45 – 1.12 (m, 2H).	527	

A7-15-1	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.80 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.19-7.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 7.00-6.63 (t, *J*=74 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.19-1.98 (m,6H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.48-1.44 (m, 2H).	527	IG, Hex:EtOH = 70:30
A7-15-2	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.80 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.19-7.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 7.00-6.63 (t, *J*=74 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.79-4.68 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.19-1.98 (m,6H), 1.73-1.62 (m, 3H), 1.48-1.44 (m, 2H).	527	IG, Hex:EtOH = 70:30
A7-16	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.14-1.93 (m, 6H), 1.52-1.30 (m, 2H).	512	
A7-16-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 3H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.10-3.10 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H),3.01 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.19-2.03 (m,6H), 1.66-1.44 (m, 5H).	512	ID (Hex:EtOH = 70:30)
A7-16-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.50 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.86-4.83 (m, 3H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.07-3.06 (m, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.21-2.03 (m,6H), 1.69-1.25 (m, 5H).	512	ID (Hex:EtOH = 70:30)

A7-17	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.93 (s a, 1H), 5.50-5.43 (m, 2H), 5.15 (s a, 1H), 4.88 (dd, *J* = 22.8, 16.0 Hz, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H), 0.89-0.86 (m, 2H), 0.76 (s, 2H).	499	
A7-17-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.93 (s a, 1H), 5.54 (s a, 1H), 5.44 (s a, 1H),5.17 (s a, 1H), 4.88 (dd, *J* = 21.2 y 16.0 Hz, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 3H), 0.90-0.88 (m, 2H), 0.77 (s, 2H).	499	IC (CO_2:MeOH :DEA = 70:30:0.3)
A7-17-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.94 (s a, 1H), 5.65 (s a, 1H), 5.44 (s a, 1H), 5.19 (s a, 1H), 4.88 (dd, *J* = 19.6 y 16.0 Hz, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 3H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 3H), 0.90-0.87 (m, 2H), 0.77 (s, 2H).	499	IC (CO_2:MeOH :DEA = 70:30:0.3)
A7-18	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 6.92 (s a, 1H), 5.49-5.41 (m, 2H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 6H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.51-1.33 (m, 2H).	513	
A7-18-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.95 (s a, 1H), 5.54 (s a, 1H), 5.43 (s a, 1H), 5.07 (s a, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 6H), 1.66-1.39 (m, 4H)	513	ID (Hex:IPA:DEA = 40:60:0.3)
A7-18-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.93 (s a, 1H), 5.52 (s a, 1H), 5.43 (s a, 1H), 5.08 (s a, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 6H), 1.66-1.39 (m, 4H)	513	ID (Hex:IPA:DEA = 40:60:0.3)

A7-19	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 3H), 2.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).	442	
A7-19-1	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.84-4.81 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.66-3.61 (m, 1 H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 3.02-2.99 (m, 3 H), 2.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 2.14-2.00 (m, 2 H), 1.76-1.73 (m, 2 H), 1.51-1.47 (m, 2 H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6 H)	442	IG (Hex:EtOH = 60:40)
A7-19-2	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.84-4.81 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.66-3.61 (m, 1 H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 3.02-2.99 (m, 3 H), 2.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 2.14-2.00 (m, 2 H), 1.76-1.73 (m, 2 H), 1.51-1.47 (m, 2 H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H)	442	IG (Hex:EtOH = 60:40)
A7-20	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.60 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.00-2.96 (m, 3H), 2.82 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.99 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 2H).	471	
A7-20-1	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.91 - 2.88 (m, 3H), 2.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.05 -2.00 (m, 1H), 1.92 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.65 - 1.63 (m, 1H), 1.41 - 1.38 (m, 2H)	471	IE (Hex:EtOH = 60:40)

A7-20-2	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* =13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.91 - 2.87 (m, 3H), 2.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (m, 2H).	471	IE (Hex:EtOH = 60:40)
A7-21	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 3H), 2.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.89 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 2H). 1.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).	485	
A7-21-1	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 3H), 2.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.89 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).	485	ID (Hex:IPA:DEA) = 50:50:0.3
A7-21-2	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 3H), 2.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)	485	ID (Hex:IPA:DEA) = 50:50:0.3
A7-22	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 6.94 (s a, 1H), 5.66 (s a, 1H), 5.51 (s a, 1H), 5.08 (s a, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 3H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 0.84-0.74 (m, 4H).	515	

A7-22-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H),7.34-7.30 (m, 3H),6.93 (s a, 1H),5.67 (s a, 1H),5.53 (s a, 1H), 5.08 (s a, 1H),4.91 (s, 2H),4.17-4.10 (m, 1H),3.35-3.31 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 4H),2.94-2.86 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H),1.63-1.55 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H), 0.82-0.79 (m, 2H),0.74-0.73 (m, 2H)	515	ID (Hex:EtOH: DEA = 80:20:0.3)
A7-22-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H),7.34-7.30 (m, 3H),6.93 (s a, 1H),5.66(s a, 1H),5.50 (s a, 1H), 5.08 (s a, 1H),4.91 (s, 2H),4.17-4.10 (m, 1H),3.37-3.32 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 4H),2.95-2.86 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H),1.62-1.55 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.74-0.73 (m, 2H)	515	ID (Hex:EtOH: DEA = 80:20:0.3)
A7-23	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 4H), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.22-2.01 (m, 6H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 1H).	512	ID (Hex:IPA = 50:50)
A7-23-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 5.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 5.11-4.97 (m, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.81-4.77 (m, 1 H), 4.16-4.10 (m, 1 H), 3.31-3.29 (m, 1 H), 3.13-3.02 (m, 4 H), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 2.22-2.01 (m, 6 H), 1.71-1.66 (m, 2 H), 1.57-1.49 (m, 2 H), 1.44-1.41 (m, 1 H)	512	ID (Hex:IPA = 50:50)

A7-23-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 8.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 5.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 5.11-4.97 (m, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.81-4.77 (m, 1 H), 4.16-4.10 (m, 1 H), 3.31-3.29 (m, 1 H), 3.13-3.02 (m, 4 H), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 2.22-2.01 (m, 6 H), 1.71-1.66 (m, 2 H), 1.57-1.49 (m, 2 H), 1.44-1.41 (m, 1 H)	512	ID (Hex:IPA = 50:50)
A7-24	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.22-2.03 (m, 6H), 1.68-1.48 (m, 2H).	512	
A7-24-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 5.64 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.57 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.30 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.85 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.21-2.03 (m, 6H), 1.59-1.40 (m,2H).	512	IG (Hex:EtOH = 40:60)
A7-24-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.54 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.31 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.85 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.21-2.03 (m, 6H), 1.60-1.40 (m,2H).	512	IG (Hex:EtOH = 40:60)

A7-25	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.63 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 14.8, 23.2 Hz, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.75-0.74 (m, 2H).	480	
A7-25-1	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 1 H), 7.80-7.77 (m,1 H), 7.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.60 (t, *J* = 55.2 Hz, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 3.56-3.51 (m, 1 H), 3.38-3.34 (m, 2 H), 2.91-2.87 (m, 3 H), 2.85-2.81 (m, 1 H), 2.74-2.72 (m, 1 H), 2.04-2.00 (m, 1 H),1.94-1.89 (m, 1H) 1.66-1.64 (m, 1 H), 1.38-1.36 (m, 2 H), 0.75-0.70 (m, 2 H), 0.62-0.60 (m, 2 H)	480	AD (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
A7-25-2	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (s, 1 H), 7.80-7.77 (m,1 H), 7.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.60 (t, *J* = 55.2 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 3.52-3.51 (m, 1 H), 3.38-3.35 (m, 2 H), 2.90-2.87 (m, 3 H), 2.83-2.82 (m, 1 H), 2.74-2.72 (m, 1 H), 2.00-1.99 (m, 1 H), 1.94-1.89 (m, 1H) 1.65-1.61 (m, 1 H), 1.38-1.36 (m, 2 H), 0.75-0.70 (m, 2 H), 0.62-0.60 (m, 2 H)	480	AD (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
A7-26	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.52-7.31 (m, 3H), 6.96 (s a, 1H), 5.75 (s a, 1H), 5.48 (s a, 1H), 4.98 (s a, 1H), 4.91-4.81 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 4H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	503	
A7-26-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.92 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 6.94 (s a, 1H),5.75(s a, 1H), 5.47(s a, 1H),4.98(s, 1H), 4.87 (dd, *J*=22.0, 16.8 Hz, 2H),4.17-4.11 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H),3.34-3.31 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 4H),2.88-2.85 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H),1.61-1.52 (m, 2H),1.44-1.42 (m, 1H), 1.24 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)	503	ID (Hex:EtOH: DEA = 80:20:0.3)

A7-26-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.92 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 6.94 (s a, 1H),5.75(s a, 1H), 5.49(s a, 1H), 4.98(s, 1H), 4.87 (dd, *J*=22.0, 17.2 Hz, 2H),4.17-4.10 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H),3.35-3.30 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 4H),2.88-2.85 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H),1.62-1.53 (m, 2H),1.45-1.42 (m, 1H), 1.24 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)	503	ID (Hex:EtOH: DEA = 80:20:0.3)
A7-27	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s a, 1H), 5.73 (s a, 1H), 5.51 (s a, 1H), 4.99-4.87 (m, 3H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H).	486	
A7-27-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.40 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.97 (s a, 1H), 5.63(s a, 1H), 5.00-4.87(m, 3H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 4H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.25 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)	486	IE (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
A7-27-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.40 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s a, 1H), 5.76(s a, 1H), 5.65(s a, 1H),5.00-4.87 (m, 3H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 4H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)	486	IE (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
A7-28	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.62 – 0.81 (m, 4H), 1.28 (dd, *J* = 12.4, 8.5 Hz, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.84 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.93 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.79 – 2.89 (m, 3H), 2.90 – 2.99 (m, 1H), 3.53 (dt, *J* = 13.4, 4.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.79 – 7.87 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).	498	

A7-28-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 14.7, 7.8, 3.2 Hz, 1H), 3.34 (dt, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 14.6, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 3.10 – 3.01 (m, 3H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 0.88 – 0.80 (m, 2H), 0.77 – 0.70 (m, 2H).	498	Reprosil AMS (Metanol:CO_2:NH_3 = 35:65:0.2)
A7-28-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 3.34 (tt, *J* = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 3.10 – 3.01 (m, 3H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), 1.49 – 1.39 (m, 2H), 0.89 – 0.81 (m, 2H), 0.78 – 0.71 (m, 2H).	498	Reprosil AMS (Metanol:CO_2:NH_3 = 35:65:0.2)
A7-29	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ8.56 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s a, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.87 (dd, *J* = 16.0, 31.2 Hz, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.01 (t, *J* = 18.8 Hz, 3H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.75-0.74 (m, 2H).	494	
A7-29-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1 H), 7.95-7.94 (m, 1 H), 7.72-7.70 (m, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.95 (a, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.08 (s, 1H), 4.87 (dd, J_1 = 15.6 Hz, J_2 = 30.4 Hz, 2 H), 4.18-4.11 (m, 1 H), 3.36-3.31 (m, 1 H), 3.16-3.06 (m, 2 H), 3.03 (s, 2 H), 2.92-2.86 (m, 2 H), 2.24-2.11 (m, 2 H), 2.01 (t, *J* = 18.4 Hz), 1.63-1.55 (m, 2 H), 1.46-1.41 (m, 1 H), 0.84-0.81 (m, 2 H), 0.75-0.74 (m, 2 H)	494	ID (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0.3)

A7-29-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1 H), 7.95-7.94 (m, 1 H), 7.72-7.70 (m, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.95 (a, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.08 (s, 1H), 4.87 (dd, J_1 = 15.6 Hz, J_2 = 30.4 Hz, 2 H), 4.18-4.11 (m, 1 H), 3.36-3.31 (m, 1 H), 3.16-3.06 (m, 2 H), 3.03 (s, 2 H), 2.92-2.86 (m, 2 H), 2.24-2.11 (m, 2 H), 2.01 (t, *J* = 18.4 Hz 1.63-1.55 (m, 2 H), 1.46-1.41 (m, 1 H), 0.84-0.81 (m, 2 H), 0.75-0.74 (m, 2 H)	494	ID (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0.3)
A7-30	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.42 (m, 1H), 1.53 (ddd, *J* = 24.6, 12.2, 4.0 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.20 (td, *J* = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 3.03 – 3.08 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 14.7, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.67 – 3.97 (m, 2H), 4.13 (ddd, *J* = 14.6, 7.8, 3.2 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.85 – 5.10 (m, 3H), 5.43 (s a, 1H), 5.55 (s a, 1H), 6.92 (s a, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H).	503	
A7-31	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34 – 1.67 (m, 3H), 2.12 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.18 (td, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 2.33 – 2.63 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 3.02 – 3.07 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 14.6, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 3.32 (tt, *J* = 9.8, 3.8 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 14.3, 7.6, 3.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.95 – 5.22 (m, 3H), 5.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.65 (d a, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.90 (d a, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H).	529	
A7-32	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 – 1.65 (m, 4H), 2.08 – 2.37 (m, 4H), 2.73 (dq, *J* = 12.8, 6.6 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 3.03 – 3.07 (m, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 14.6, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 3.32 (td, *J* = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 4.11 (dtd, *J* = 13.3, 7.6, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 16.7, 9.4, 7.3 Hz, 1H), 4.71 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 5.01 (s a, 1H), 5.37 – 5.63 (m, 2H), 6.90 (s a, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H).	529	

A7-33	ND	496	
A7-34	ND	495	
A7-35	ND	482	
A7-36	ND	438	
A7-37	ND	484	
A7-38	ND	480	
A7-39	ND	481	
A7-40	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 – 0.75 (m, 2H), 0.76 – 0.84 (m, 2H), 1.40 – 1.45 (m, 2H), 1.58 – 1.63 (m, 1H), 1.91 (t, *J* = 18.1 Hz, 3H), 2.08 – 2.26 (m, 2H), 2.89 (dt, *J* = 10.0, 5.1 Hz, 2H), 3.00 – 3.17 (m, 4H), 3.34 (dt, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 14.4, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	493	
A7-41	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 (s, 2H), 0.92 (s, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.41 – 1.48 (m, 1H), 1.50 – 1.64 (m, 2H), 2.14 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.21 (td, *J* = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 14.6, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.07 (t a, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.70 (s a, 1H), 6.92 (s a, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H).	511	

A7-42	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 – 0.76 (m, 2H), 0.78 – 0.86 (m, 2H), 1.38 – 1.46 (m, 2H), 2.14 – 2.21 (m, 2H), 2.82 – 2.92 (m, 2H), 3.04 – 3.21 (m, 4H), 3.31 – 3.37 (m, 1H), 4.11 – 4.18 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.49 (t, *J* = 73.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H).	513	
A7-43	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 – 0.75 (m, 2H), 0.76 – 0.81 (m, 2H), 1.42 – 2.45 (m, 2H), 1.59 – 1.63 (m, 1H), 2.07 – 2.27 (m, 2H), 2.87 (dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 2.99 – 3.19 (m, 4H), 3.32 – 3.36 (m, 1H), 4.10 – 4.19 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.49 (t, *J* = 74.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	495	
A7-44	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.62 – 0.79 (m, 4H), 1.44 – 1.61 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 2.07 – 2.20 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.90 (dq, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).	524	
A7-45	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 – 0.76 (m, 2H), 0.81 – 0.88 (m, 2H), 1.47 – 1.69 (m, 4H), 2.48 – 2.61 (m, 4H), 2.92 (ddt, *J* = 10.5, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.97 – 5.03 (m, 1H), 5.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H).	512	
A7-46	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 0.60 – 0.80 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.79 (d a, J = 13.4 Hz, 2H), 2.16 (td, *J* = 11.8, 2.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.90 (d a, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H).	475	

A7-47	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.67 (m, 4H), 1.17 – 1.31 (m, 2H), 1.50 – 1.66 (m, 4H), 1.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.87 – 6.97 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H).	441	
A7-48	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.60 – 0.80 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.39 – 2.48 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.85 – 2.97 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.06 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).	495	
A7-49	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.71 – 0.78 (m, 2H), 0.77 – 0.81 (m, 2H), 1.34 – 1.46 (m, 2H), 1.52 – 1.57 (m, 1H), 1.78 (tt, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.82 – 3.20 (m, 6H), 3.67 – 3.82 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	497	
A7-50	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 – 0.75 (m, 2H), 0.75 – 0.84 (m, 2H), 1.75 (td, *J* = 13.5, 3.9 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.52 (td, *J* = 12.2, 2.2 Hz, 2H), 2.89 – 2.94 (M, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H).	506	
A7-51	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.72 – 0.76 (m, 2H), 0.78 – 0.82 (m, 2H), 1.61 – 1.66 (m, 4H), 2.53 – 2.57 (m, 4H), 2.85 – 2.95 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H).	511	

A7-52	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.73 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 1.42 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.39 (ddt, *J* = 18.6, 12.7, 6.3 Hz, 4H), 2.82 (s, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.25 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.93 (s a, 3H), 6.88 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 20.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H).	512	
A7-53	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.79 (d a, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.16 (td, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.85 (m, 1H), 2.90 (d a, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H).	475	
A7-54	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.73 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 0.80 (c, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.43 (dd, *J* = 22.5, 6.8 Hz, 3H), 2.17 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.20 – 2.29 (m, 1H), 2.85 – 2.96 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.07 – 3.19 (m, 2H), 3.34 (td, *J* = 10.1, 4.4 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 14.5, 7.5, 3.2 Hz, 2H), 4.78 – 4.93 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	595	
A7-54-1	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.64 (s a, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.52 (dt, *J* = 13.3, 4.7 Hz, 2H), 2.95 – 2.78 (m, 4H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.84 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.35 – 1.19 (m, 1H), 0.78 – 0.61 (m, 4H).	595	Reprosil AMS (MeOH:CO_2 :NH_3 = 30:70:0.2)

A7-54-2	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.52 (dt, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 2.95 – 2.79 (m, 4H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.84 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.34 – 1.19 (m, 2H), 0.78 – 0.62 (m, 4H).	595	Reprosil AMS (MeOH:CO_2 :NH_3 = 30:70:0.2)
A7-55"	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 – 0.76 (m, 2H), 0.77 – 0.83 (m, 2H), 1.18 – 1.24 (m, 6H), 1.40 – 1.48 (m, 2H), 1.62 – 1.69 (m, 1H), 2.08 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.14 – 2.24 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 6.9, 3.8 Hz, 1H), 3.03 – 3.18 (m, 2H), 3.27 – 3.33 (m, 1H), 4.12 (dd, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	525	
A7-56	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.61 – 0.78 (m, 4H), 1.26 (qd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.64 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.84 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.93 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.64 – 2.74 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 19.2, 3.5 Hz, 3H), 3.17 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.53 (dt, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 7.19 – 7.30 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).	513	
A7-57"	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18 – 1.27 (m, 9H), 1.40 – 1.46 (m, 2H), 1.62 – 1.67 (m, 1H), 2.07 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.14 – 2.23 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.01 – 3.17 (m, 2H), 3.26 – 3.34 (m, 1H), 3.46 – 3.64 (m, 2H), 4.12 (ddd, *J* = 14.5, 7.6, 2.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).	513	

A7-58	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.91 – 4.75 (m, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.33 – 2.08 (m, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 3H), 0.84 - 0.77 (m,), 0.76 - 0.69 (m, 2H).	527	
A7-59	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (d a, *J* = 8.5 Hz, 0.5H), 6.17 (m, 1.5H), 5.52 (dd, *J* = 34.4, 11.0 Hz, 0.5H), 5.05 (s a, 1H), 4.93 – 4.63 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.5H), 4.11 (m, 1H), 3.65 – 3.27 (m, 3H), 3.24 – 2.70 (m, 2.5H), 2.65 – 2.23 (m, 1.5H), 1.90 – 1.39 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).	510	
A7-60	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (m, 1H), 1.47 – 1.66 (m, 2H), 2.13 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.19 (td, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 3.02 – 3.07 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.32 (t a, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 4.72 – 4.93 (m, 2H), 5.01 (t a, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).	474	
A7-61	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 14.3 Hz, 3H), 2.95 (dq, *J* = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 2H), 1.66 – 1.61 (m, 1H), 1.48 – 1.38 (m, 2H), 0.81 – 0.74 (m, 2H), 0.74 – 0.69 (m, 2H).	527	

A7-62	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.5H), 7.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.5H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.98 (s a, 1H), 4.92 – 4.72 (m, 2H), 4.08 (ddt, *J* = 14.4, 7.1, 3.4 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.40 (m, 0.5H), 3.31 (m, 0.5H), 3.21 (m, 0.5H), 3.14-2.97 (m, 1.5H), 2.88 (m, 0.5H), 2.69(m, 0.5H), 2.20 (td, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 0.5H), 2.12 (t, *J* = 10.3 Hz, 0.5H), 1.87 – 1.28 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).	562	
A7-63	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (m, 2H), 7.94 (dd, *J* = 11.6, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.82 – 5.50 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.09 (ddd, J = 14.8, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.41 (m, 0.5H), 3.32 (m, 0.5H), 3.22 (m, 0.5H), 3.16 – 2.99 (m, 2H), 2.91 (m, 1.5H), 2.70 (m, 0.5H), 2.21 (td, *J* = 11.1, 3.8 Hz, 0.5H), 2.13 (t, *J* = 10.3 Hz, 0.5H), 1.84 – 1.44 (m, 3.5H), 0.88 – 0.65 (m, 4H).	574	
A7-64	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.71 – 0.78 (m, 2H), 0.77 – 0.81 (m, 2H), 1.34 – 1.46 (m, 2H), 1.52 – 1.57 (m, 1H), 1.78 (tt, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.82 – 3.20 (m, 6H), 3.67 – 3.82 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	511	
A7-65	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 – 0.76 (m, 2H), 0.77 – 0.84 (m, 2H), 1.37 – 1.57 (m, 3H), 2.18 – 2.38 (m, 1H), 2.51 – 2.74 (m, 1H), 2.82 - 288 (m, 2H), 2.99 – 3.29 (m, 5H), 3.36 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.78 – 3.94 (m, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 11.5, 7.4, 4.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (dd, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1H).	527	

A7-66-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.36 – 1.46 (m, 2H), 1.59 – 1.69 (m, 1H), 2.22 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.65 (td, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.00 – 3.15 (m, 3H), 3.22 (dd, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 3H), 3.54 (td, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 3.80 – 3.87 (m, 2H), 3.95 – 4.03 (m, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 14.7, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H).	515	Lux C2 (MeOH:CO_2 :NH_3 = 35:65:0.2)
A7-66-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 – 1.46 (m, 2H), 1.60 – 1.66 (m, 1H), 2.29 – 2.40 (m, 1H), 2.56 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.01 – 3.25 (m, 5H), 3.34 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.46 – 3.63 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.94 – 4.04 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 12.5, 7.7 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).	515	Lux C2 (MeOH:CO_2 :NH_3 = 35:65:0.2)
A7-67"	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35 – 1.65 (m, 2H), 1.82 – 2.05 (m, 2H), 2.11 – 2.55 (m, 2H), 2.67 – 3.06 (m, 3H), 3.10 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 3.25 – 3.47 (m, 2H), 3.48 – 3.74 (m, 3H), 3.84 (dt, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 4.75 – 4.98 (m, 3H), 5.46 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H).	529	
A7-68	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 – 0.74 (m, 2H), 0.75 – 0.83 (m, 2H), 1.50 – 1.69 (m, 2H), 1.70 – 1.76 (m, 2H), 2.63 – 2.77 (m, 3H), 2.90 (dq, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 3.49 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.13 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H).	527	

A7-69"	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 – 0.76 (m, 2H), 0.78 – 0.86 (m, 2H), 1.41 – 1.65 (m, 3H), 2.07 – 2.29 (m, 2H), 2.91 (dq, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 2.98 – 3.22 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 14.6, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H).	499	
A7-70	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 – 0.75 (m, 2H), 0.77 – 0.82 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 2.57 – 2.68 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.41 (dd, *J* = 6.9, 3.7 Hz, 2H), 3.90 (dd, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.96 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	541	
A7-71	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.78 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.30 – 2.97 (m, 3H), 2.89 (m, 1.5H), 2.81 (m, 0.5H), 2.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H), 2.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H), 2.38 (m, 0.5H), 2.24 (m, 1.5H), 2.07 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.50 – 1.35 (m, 4H), 0.92 – 0.64 (m, 5H).	581	
A7-72	ND	497	
A7-73	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 – 1.45 (m, 3H), 2.07 – 2.27 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.96 – 3.15 (m, 5H), 3.32 (td, *J* = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 3.56 (c, *J* = 7.2, 6.5 Hz, 2H), 3.99 – 4.08 (m, 2H), 4.16 (ddd, *J* = 14.5, 7.8, 3.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.34 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).	527	

A7-74	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 – 0.76 (m, 2H), 0.77 – 0.83 (m, 2H), 1.36 – 1.80 (m, 3H), 2.10 – 2.26 (m, 2H), 2.84 - 2.92 (m, 2H), 3.01 – 3.16 (m, 4H), 3.35 (td, *J* = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (ddd, *J* = 14.4, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 4.79 – 4.84 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	509	
A7-75	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 – 0.76 (m, 2H), 0.77 – 0.83 (m, 2H), 1.52 - 1.65 (m, 3H), 2.10 – 2.27 (m, 2H), 2.82 – 2.94 (m, 2H), 3.00 – 3.17 (m, 4H), 3.34 (dt, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (ddd, *J* = 14.6, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.09 – 7.25 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	527	
A7-76	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.71 – 0.77 (m, 2H), 0.77 - 0.84 (m, 2H), 1.40 - 1.52 (m, 3H), 2.10- 2.24 (m, 2H), 2.91 (dd, *J* = 6.8, 3.5 Hz, 2H), 3.00 – 3.22 (m, 4H), 3.36 (s a, 1H), 4.09 – 4.21 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.47 (dd, *J* = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.28 – 7.54 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H).	513	
A7-77	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 2.13 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.71 (c, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 3.02 – 3.15 (m, 2H), 3.34 (td, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.46 – 3.63 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.73 – 4.88 (m, 2H), 4.98 (t a, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.53 (d a, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.43 – 6.49 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H).	483	

A7-78	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.48 – 1.66 (m, 2H), 2.13 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.20 (td, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.00 – 3.03 (s, 2H), 3.03 – 3.08 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 14.6, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 3.53 (dtd, J = 16.4, 7.3, 1.9 Hz, 2H), 4.12 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 4.72 – 4.93 (m, 2H), 5.00 (t a, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.55 (s a, 1H), 5.66 (s a, 1H), 6.91 (s a, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).	442	
A7-79	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.04 – 2.28 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.98 – 3.17 (m, 4H), 3.34 (td, *J* = 9.9, 4.3 Hz, 2H), 3.48 – 3.62 (m, 3H), 3.97 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.15 (ddd, *J* = 14.6, 7.6, 3.1 Hz, 2H), 4.74 – 4.88 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).	497	
A7-80	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.67 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.86 (dt, *J* = 13.9, 7.2 Hz, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.85 (tt, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H).	548	
A7-81	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 1.88 (ddd, *J* = 13.3, 9.9, 3.7 Hz, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.71 – 2.92 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.46 (s a, 1H), 7.05 (s a, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).	549	

A7-82	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 1.90 (td, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 3H), 2.39 (m, 4H), 2.86 (m, 3H), 3.01 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.13 (m a, 1H), 5.54 (s a, 1H), 7.00 (s a, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H).	549	
A7-83	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.62 – 0.70 (m, 2H), 0.72 – 0.79 (m, 2H), 1.84 – 1.96 (m, 2H), 2.48 – 2.61 (m, 4H), 2.76 – 2.87 (m, 3H), 3.01 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H).	562	
A7-84	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.65 – 0.71 (m, 2H), 0.74 – 0.80 (m, 2H), 1.76 – 1.91 (m, 3H), 2.33 (dd, *J* = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 2.42 – 2.55 (m, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 10.8, 6.5, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (tt, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 5.32 – 5.41 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.01 – 7.05 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	547	
A7-85	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.64 – 0.71 (m, 2H), 0.72 – 0.80 (m, 2H), 1.94 (ddd, *J* = 13.6, 9.9, 3.7 Hz, 2H), 2.19 – 2.40 (m, 4H), 2.77 (dt, *J* = 10.1, 4.4 Hz, 2H), 2.86 (dq, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.97 (s, 2H), 3.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H).	548	
A7-86	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.77 – 0.83 (m, 2H), 1.38 - 1.68 (m, 3H), 2.07 – 2.28 (m, 2H), 2.82 – 2.94 (m, 2H), 3.01 – 3.18 (m, 4H), 3.34 (dt, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 4.10 – 4.21 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 2.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.93 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	495	

A7-87	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 – 0.75 (m, 2H), 0.77 – 0.81 (m, 2H), 1.35 – 1.46 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 3.74 – 3.96 (m, 3H), 4.86 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).	511	
B4-1-1-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (s a, 1H), 5.67-5.63 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.23 (s a, 1H), 3.01 (dd, *J* = 28.8, 16.4 Hz, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.69 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.79-0.69 (m, 4H).	511	IF (CO_2:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
B4-1-1-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (s a, 1H), 5.62 (s a, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.16 (s a, 1H), 3.00 (dd, J = 28.4, 16.4 Hz, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.68 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.79-0.69 (m, 4H).	511	IF (CO_2:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
B4-1-2-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (s a, 1H), 5.62-5.55 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.97-2.95 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 5H), 1.29-1.25 (m, 4H), 0.77-0.69 (m, 4H).	511	ID (CO_2:EtOH = 60:40)
B4-1-2-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.97 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (s a, 1H), 5.62-5.59 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 5H), 1.29-1.25 (m, 4H), 0.77-0.69 (m, 4H).	511	ID (CO_2:EtOH = 60:40)

B4-2-1-1	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ7.83 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 3.66-3.57 (m, 2 H), 3.06-3.03 (m, 2 H), 2.93-2.90 (m, 1 H), 2.79-2.76 (m,1 H), 2.69-2.66(m, 1 H), 2.41-2.32 (m, 2 H), 1.77-1.72 (m, 1 H) 1.38-1.29 (m, 2 H), 0.94 (s, 3 H), 0.80-0.79 (m, 2 H), 0.71-0.70 (m, 2 H).	511	IA (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
B4-2-1-2	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 3.67-3.58 (m, 2 H), 3.07-3.03 (m, 2 H), 2.94-2.91 (m, 1 H), 2.79-2.75 (m,1 H), 2.68-2.65(m, 1 H), 2.40-2.28 (m, 2 H), 1.77-1.76 (m, 1 H) 1.38-1.30 (m, 2 H), 095 (s, 3 H), 0.82-0.79 (m, 2 H), 0.74-0.72 (m, 2 H).	511	IA (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
C4-1-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.50-5.55 (m, 2H), 5.04-5.06 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.17 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.02-3.13 (dd, J = 26.8, 16.4 Hz, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 1H), 1.49-1.52 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H), 0.73-0.75 (m, 2H).	527	IF (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
C4-1-2	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.52 (s, 1), 5.08 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.32-2.36 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 2H), 0.81-0.92 (m, 2H), 0.71-0.81 (m, 2H).	527	IF (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
C4-2-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.53-5.56 (m, 2H), 5.20 (a, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.84-4.93 (dd, *J* = 20.0, 16.8 Hz, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.98-4.04 (dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.02-3.13 (dd, J = 27.2, 16.4 Hz, 2H), 2.93-2.97 (m, 1H), 2.56-2.64 (dd, *J* = 20.4, 12.4 Hz, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.23-1.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).	583	IG (Hex:EtOH = 60:40)

C4-2-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.53-5.57 (m, 2H), 5.21 (a, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 4.83-4.93 (dd, *J* = 20.0, 16.4 Hz, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.98-4.04 (dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.53-3.58 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 2H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.02-3.13 (dd, *J* = 26.8, 16.4 Hz, 2H), 2.93-2.97 (m, 1H), 2.56-2.64 (dd, *J* = 20.0, 10.4 Hz, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 2H), 1.23-1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	583	IG (Hex:EtOH = 60:40)
D5-1-1-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (s a, 1H), 5.60 (s a, 1H), 5.33 (s a, 1H), 5.03 (s a, 1H), 4.84 (dd, *J* = 22.0, 16.0 Hz, 2H), 3.74 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.35 (s a, 1H), 3.15 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	501	IG (Hex:EtOH = 50:50)
D5-1-1-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (s a, 1H), 5.48 (s a, 1H), 5.32 (s a, 1H), 5.01 (s a, 1H), 4.84 (dd, *J* = 22.0, 16.8 Hz, 2H), 3.74 (c, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58-3.52 (m, 3H), 3.32 (s a, 1H), 3.15 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.44 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	501	IG (Hex:EtOH = 50:50)
D5-1-2-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 5.63 (s a, 1H), 5.26 (s a, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.22 (dd, *J* = 14.8, 5.6 Hz, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	501	IE (Hex:EtOH = 50:50)

	D5-1-2-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (s a, 1H), 5.54 (s a, 1H), 5.21 (s a, 2H), 4.83(s, 2H), 3.86-3.81(m, 1H), 3.73 (s a, 1H), 3.54 (c, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.20 (dd, *J* = 14.8 y 6.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 26.4, 16.4 Hz, 2H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).	501	IE (Hex:EtOH = 50:50)
	D5-2-1-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (s a, 1H), 5.53 (s a, 1H), 5.23 (s a, 1H), 5.11 (s a, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.73 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 4H).	513	IG (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
	D5-2-1-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 5.59 (s a, 1H), 5.33 (s a, 1H), 5.31 (s a, 1H), 4.86 (dd, *J* = 24.0, 16.0 Hz, 2H), 3.84 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.23(dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 25.2, 16.8 Hz, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 0.80-0.71 (m, 4H).	513	IG (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
	D5-2-2-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (s a, 1H), 5.47 (s a, 1H), 5.22 (s a, 1H), 5.09 (s a, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.74 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 4H).	513	IG (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0.3)

D5-2-2-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (s a, 1H), 5.55 (s a, 1H), 5.31 (s a, 1H), 5.18 (s a, 1H), 4.86 (dd, *J* = 24.0, 16.0 Hz, 2H), 3.84 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.72 (s a, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.23(dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 25.2, 16.4 Hz, 2H), 2.93-2.89(m, 1H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 0.79-0.71 (m, 4H).	513	IG (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0.3)
D5-3-1-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 6.94 (s a, 1H), 5.59 (s a, 1H), 5.22 (s a, 1H), 5.04 (s a, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).	519	IF (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
D5-3-1-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 6.94 (s a, 1H), 5.56 (s a, 1H), 5.22 (s a, 1H), 5.03 (s a, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).	519	IF (Hex:EtOH: DEA = 60:40:0.3)
D5-3-2-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 5.60 (s a, 1H), 5.26 (s a, 1H), 5.15 (s a, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).	519	IF (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0.3)
D5-3-2-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 5.67 (s a, 1H), 5.30-5.23 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.96 (s a, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).	519	IF (Hex:EtOH: DEA = 70:30:0.3)

D5-4"	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.65 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.58 – 3.40 (m, 4H), 2.81 (s a, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.44 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.32 – 2.14 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).	599	
D5-5-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 3H), 6.93 (s. a. 1H), 5.35 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s. a. 1H), 3.31 (s. a. 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.4, 5.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.91 (dq, *J* = 6.4, 3.0 Hz, 1H), 2.78 (s. a. 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 0.86 - 0.78 (m, 2H), 0.77 – 0.72 (m, 2H).	543	Lux A2 (EtOH:CO_2 = 45:55)
D5-5-2	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 – 3.40 (m, 3H), 3.40 – 3.26 (m, 2H), 2.60 – 2.40 (m, 3H), 2.32 – 2.16 (m, 2H), 1.64 – 1.42 (m, 2H), 0.80 – 0.63 (m, 4H).	543	Lux A2 (EtOH:CO_2 = 45:55)
D5-6"	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.47 (ddt, *J* = 16.8, 10.7, 6.0 Hz, 2H), 3.38 – 3.27 (m, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.61 – 2.50 (m, 2H), 2.31 – 2.15 (m, 2H), 1.62 – 1.41 (m, 3H), 0.78 – 0.65 (m, 4H).	611	

D5-7"	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (s a, 1H), 6.51 (s a, 1H), 5.34 (d a, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.73 – 3.45 (m, 4.5H), 3.41 (s, 2H), 3.13 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (m, 0.5H), 2.70 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.5H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 0.5H), 2.02 (t, *J* = 10.5 Hz, 0.5H), 1.82 – 1.49 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).	578	
D5-7-1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (s a, 1H), 6.51 (s a, 1H), 5.34 (d a, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.73 – 3.45 (m, 4.5H), 3.41 (s, 2H), 3.13 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (m, 0.5H), 2.70 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.5H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 0.5H), 2.02 (t, *J* = 10.5 Hz, 0.5H), 1.82 – 1.49 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).	578	IC (CO_2:EtOH = 60:40)
D5-7-2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (s a, 1H), 6.51 (s a, 1H), 5.34 (d a, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.73 – 3.45 (m, 4.5H), 3.41 (s, 2H), 3.13 (dd, *J* = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (m, 0.5H), 2.70 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.5H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 0.5H), 2.02 (t, *J* = 10.5 Hz, 0.5H), 1.82 – 1.49 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).	578	IC (CO_2:EtOH = 60:40)

D5-8"	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (dt, *J* = 4.0, 2.3 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.49 (s a, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.50 (m, 0.5H), 3.42 (s, 2H), 3.17 (dd, *J* = 14.4, 5.6 Hz, 1H), 2.96 – 2.77 (m, 1.5H), 2.71 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.17 (t, *J* = 9.0 Hz, 0.5H), 2.03 (t, *J* = 10.4 Hz, 0.5H), 1.81 – 1.51 (m, 2H), 0.88 – 0.63 (m, 4H).	590	
D5-9"	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.50 – 6.44 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.75 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.5, 6.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 2.57 (td, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 0.84 – 0.79 (m, 2H), 0.77 – 0.70 (m, 2H).	529	
D5-10"	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 5.35 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.74 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 0.82 – 0.77 (m, 2H), 0.76 – 0.71 (m, 2H).	463	
E6-1	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ7.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.70-0.67 (m, 2H).	496	
F2-1	ND	417	
F2-2	ND	471	
F2-3	ND	471	

F2-4	ND	485	
F2-5	ND	431	
F2-6	ND	451	
F2-7	ND	487	
F2-8	ND	428	
F2-9	ND	513	
F2-10	ND	511	
F2-11	ND	456	
F2-12	ND	455	
F2-13	ND	469	
F2-14	ND	499	
F2-15	ND	465	
F2-16	ND	515	
F2-17	ND	499	
F2-18	ND	428	
F2-19	ND	434	
F2-20	ND	469	
F2-21	ND	471	
F2-22	ND	487	
F2-23	ND	465	

Evaluación biológica

La actividad de los compuestos se evaluó utilizando un ensayo indicador de RORγ (también denominado ensayo de Gal4). Los ensayos de Gal4 y Th17 (otro ensayo adecuado) son ambos ensayos basados en células que monitorizan la actividad funcional de los compuestos evaluados.

La actividad de los compuestos descritos también se evaluó utilizando la secreción de IL-17A en un ensayo de PBMC activadas.

Los compuestos descritos en la presente también se han evaluado en un modelo farmacodinámico *in vivo* de ratón (anti-IL-17A inducida por CD3 en plasma).

Además, los compuestos descritos en la presente se pueden evaluar en varios modelos de enfermedad de ratón, p. ej., el modelo de artritis inducida por colágeno (AIC) (un modelo animal para la artritis reumatoide) y el modelo de encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) (un modelo animal para la esclerosis múltiple).

Ensayo indicador de RORγ (Gal4)

La línea celular HEK293 se cotransfecta de forma transitoria con dos plásmidos, uno con el dominio de unión al ligando de RORγ fusionado con el factor de transcripción sensible a la galactosa (Gal4) y el otro con el gen indicador de la luciferasa y sitios de unión a Gal (UAS). Esta construcción permite determinar la actividad de RORγ en un sistema celular mediante la medición de la luminiscencia.

Se dispensó una suspensión de células indicadoras de RORγ en placas y se cultivó durante 2 h a 37 ºC y con un 5% de CO_2. La formulación del medio consistió en medio DMEM/F-12 (Gibco) suplementado con un 10% de FBS desactivado con calentamiento (Sigma-Aldrich), aminoácidos no esenciales (Sigma-Aldrich), Glutamax 2 mM (Gibco) y 100 U/mL de penicilina (Sigma-Aldrich). Las curvas de respuesta-dosis con los compuestos se prepararon en DMSO al 100% y se diluyeron adicionalmente 100 veces en medio de cultivo. Las soluciones de los compuestos se añadieron a la placa que contenía las células (concentración final de DMSO de un 0.1%) y se incubaron durante 24 h a 37 ºC y con un 5% de CO_2. Se añadió el reactivo de detección de la luciferasa a cada pocillo y se cuantificaron las unidades de luz relativas (ULR) para cada pocillo de ensayo utilizando un luminómetro lector de placas.

Se contaron los valores de ULR promedio ± D.E. para todos los conjuntos de tratamiento y a continuación se calcularon los porcentajes de reducción de la actividad de RORγ como respuesta al compuesto de prueba respectivo. Se utilizó la siguiente fórmula: actividad = 100 * [1 - [x compuesto de prueba/vehículo promedio], donde la reducción mínima teórica (0% de reducción). Para todos los experimentos, los valores de la actividad se representaron en función de las concentraciones de los compuestos en una única gráfica y se ajustaron a una curva logística de cuatro parámetros para obtener el valor absoluto de CE_{50} junto con el intervalo de confianza de un 95%. Estos cálculos se realizaron con el software excel-fit utilizando la curva modelo X-204.

Los resultados del ensayo indicador de RORγ (Gal4) se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla "2": Ensayo indicador de RORγ (Gal4)

Ejemplo de la patente	CE_{50} (nM)	Ejemplo de la patente	CE_{50} (nM)	Ejemplo de la patente	CE_{50} (nM)
A7-01	0.9	A7-27-1	ND	A7-81	5.3
A7-01-1	1.3	A7-27-2	ND	A7-82	8.1
A7-01-2	1.5	A7-28	20.5	A7-83	>1000
A7-02	76	A7-28-1	42	A7-84	301
A7-03-1	44	A7-28-2	75	A7-85	7.9

A7-03-2	ND	A7-29	ND	A7-86	9.4
A7-04-1	28	A7-29-1	35	A7-87	181
A7-04-2	89	A7-29-2	70	B4-1-1-1	55
A7-05-1	4	A7-30	>1000	B4-1-1-2	5.1
A7-05-2	14	A7-31	29	B4-1-2-1	42
A7-06-1	44	A7-32	34	B4-1-2-2	170
A7-06-2	4	A7-33	ND	B4-2-1-1	7.5
A7-07-1	49	A7-34	90	B4-2-1-2	8.6
A7-07-2	93	A7-35	310	C4-1-1	5.3
A7-07-3	21	A7-36	860	C4-1-2	4.3
A7-07-4	170	A7-37	670	C4-2-1	ND
A7-08	15	A7-38	590	C4-2-2	ND
A7-09	44	A7-39	37	D5-01-1-1	0.9
A7-10	3.3	A7-40	5.5	D5-01-1-2	9.6
A7-11	72	A7-41	27	D5-01-2-1	ND
A7-12	150	A7-42	18	D5-01-2-2	ND
A7-13	230	A7-43	11	D5-02-1-1	1.2
A7-14	15	A7-44	24	D5-02-1-2	61
A7-14-1	8.3	A7-45	46	D5-02-2-1	1.9
A7-14-2	21	A7-46	>1000	D5-02-2-2	180
A7-15	160	A7-47	>1000	D5-03-1-1	1.6
A7-15-1	51	A7-48	17	D5-03-1-2	9.3
A7-15-2	310	A7-49	168	D5-03-2-1	ND
A7-16	19	A7-50	8.1	D5-03-2-2	ND
A7-16-1	25	A7-51	2.4	D5-04	5.5
A7-16-2	22	A7-52	42	D5-05-1	5.8
A7-17	ND	A7-53	>1000	D5-05-2	29
A7-17-1	40	A7-54	0.6	D5-06	16
A7-17-2	95	A7-54-1	3.8	D5-07	4.5
A7-18	130	A7-54-2	2.5	D5-07-1	2.9
A7-18-1	140	A7-55	4.7	D5-07-2	71
A7-18-2	82	A7-56	5.3	D5-08	6.1
A7-19	42	A7-57	7.9	D5-09	18
A7-19-1	40	A7-58	13	D5-10	>1000

A7-19-2	27	A7-59	14	E6-1	150
A7-20	26	A7-60	19	F2-01	ND
A7-20-1	35	A7-61	>1000	F2-02	ND
A7-20-2	32	A7-62	1.8	F2-03	99
A7-21	12	A7-63	3.4	F2-04	ND
A7-21-1	9.3	A7-64	73	F2-05	ND
A7-21-2	13	A7-65	5.8	F2-06	350
A7-22	4	A7-66-1	26	F2-07	30
A7-22-1	4.9	A7-66-2	88	F2-08	700
A7-22-2	3.4	A7-67	43	F2-09	ND
A7-23	81	A7-68	20	F2-10	ND
A7-23-1	81	A7-69	2.7	F2-11	ND
A7-23-2	100	A7-70	8.8	F2-12	ND
A7-24	120	A7-71	3.9	F2-13	ND
A7-24-1	ND	A7-72	52	F2-14	ND
A7-24-2	ND	A7-73	99	F2-15	ND
A7-25	330	A7-74	12	F2-16	ND
A7-25-1	630	A7-75	13	F2-17	ND
A7-25-2	320	A7-76	6.6	F2-18	ND
A7-26	17	A7-77	73	F2-19	ND
A7-26-1	27	A7-78	65	F2-20	ND
A7-26-2	8.5	A7-79	164	F2-21	ND
A7-27	540	A7-80	53	F2-22	ND
				F2-23	ND

Como se puede observar en la Tabla 2 anterior, se determinó que los derivados de fluoropirimidina de la presente divulgación presentan una actividad beneficiosa en el ensayo indicador de RORγ (Gal4).

De acuerdo con una realización, en la presente se describen compuestos que tienen un valor de CE_{50} < 1000 nM en el ensayo indicador de RORγ (Gal4).

De acuerdo con otra realización preferida, en la presente se describen compuestos que tienen un valor de CE_{50} < 500 nM en el ensayo indicador de RORγ (Gal4).

De acuerdo con otra realización más preferida, en la presente se describen compuestos que tienen un valor de CE_{50} < 100 nM en el ensayo indicador de RORγ (Gal4).

Ensayo de Th17 (otro ensayo adecuado)

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) a partir de capas leucocitarias de voluntarios humanos sanos utilizando el kit Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare, n.º de cat. 17-1440-02), siguiendo las instrucciones del fabricante. Se aislaron linfocitos T CD4+ no expuestos a tratamiento con el kit de linfocitos T CD4+ no expuestos a tratamiento para seres humanos (Milteny Biotec, n.º de cat. 130-094-131). Se realizaron las siguientes modificaciones en el protocolo del fabricante: 1) la incubación con el cóctel de anticuerpos-biotina y microesferas anti-biotina se prolongó hasta 30 minutos y 2) las células se lavaron con 40 ml de tampón Miltenyi. Diferenciación de linfocitos Th17 en placas de 96 pocillos recubiertas con anti-CD3 (BD Pharmingen, 5 µg/mL) (400 000 células/pocillo, 160 µL de RPMI 1640 + 10% de suero bovino fetal) que contenían 5 µg/mL de anti-CD28 (BD Pharmingen), 10 ng/mL de IL-2 (R&D Systems), 2.5 ng/mL de TGFβ-1 (R&D Systems), 20 ng/mL de IL-1β (R&D Systems), 20 ng/mL de IL-6 (R&D Systems), 30 ng/mL de IL-23 (R&D Systems), 2.5 µg/mL de anti-IL-4 (R&D Systems) y 1 µg/mL de anti-IFNγ (R&D Systems) y con compuesto de prueba durante toda la diferenciación (o vehículo, 0.1% de DMSO, para el control). Los compuestos de prueba se evaluaron por triplicado, se diluyeron 1000 veces en medio (la concentración final de DMSO es de un 0.1%). Se incubaron durante siete días a 37 °C, con un 5% de CO_2 y un 95% de humedad, y se utilizó 2-fluoro-4'-[[4-(4-piridinilmetil)-1-piperazinil]metil]-α,α-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-metanol (SR2211 Calbiochem, n.º de cat. 557353) como control positivo. Como control negativo, las células se diferenciaron en Th0 utilizando 5 µg/mL de anti-CD28 (BD Pharmingen), 10 ng/mL de IL-2 (R&D Systems), 2 µg/mL de anti-IL4 (R&D Systems) y 2 µg/mL de anti-IFNγ (R&D Systems) son el control negativo. Los niveles de IL-17 en los sobrenadantes se midieron con ELISA (R&D Systems). Remítase a la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	CE_{50} (nM)
A7-3-1	83

Secreción de IL-17A en PBMC activadas

El Hospital de Sant Pau (Barcelona) proporcionó sangre entera tratada con heparina de voluntarios humanos sanos bajo la aprobación del Comité local de revisión ética para estudios con seres humanos (Hospital de Sant Pau, Barcelona, España). Las células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) se aislaron a partir de voluntarios humanos sanos mediante centrifugación con gradiente de densidad utilizando un instrumento Ficoll-Paque (GE Healthcare). Las PBMC se suspendieron en medio de cultivo celular, el cual estaba constituido por medio RPMI 1640 (Sigma-Aldrich) que contenía un 10% de suero bovino fetal desactivado con calentamiento (Sigma-Aldrich), L-Glutamina 2 mM (Gibco), Hepes 20 mM (Gibco) y 100 U/mL de penicilina (Sigma-Aldrich). Las células se colocaron en una placa de 384 pocillos

(DiscoverX), con una densidad de 40 000 células por pocillo y se cultivaron durante 2 h a 37 ºC y con un 5% de CO_2.

Las curvas de respuesta-dosis con los compuestos se prepararon utilizando una dilución en serie de 5 veces (10 concentraciones) en DMSO al 100% y se diluyeron adicionalmente 100 veces en medio de cultivo. Las soluciones de los compuestos (5 µL) se añadieron a la placa que contenía las células (concentración final de DMSO de un 0.1%) y se incubaron durante 30 min. A continuación, las células se estimularon con Dynabeads de CD3/CD28 (ThermoFisher, con una relación de microesferas respecto a las células de 1:1) durante 48 h a 37 ºC y con un 5% de CO_2.

Los niveles de IL-17A en el sobrenadante se determinaron mediante inmunoensayo utilizando QBeads de hIL17A (Intellicyt) y mediante un análisis de fluorescencia en un citómetro de flujo iQue siguiendo las instrucciones del fabricante. La inhibición de la secreción de IL-17A se calculó utilizando la siguiente fórmula: inhibición = 100 * [1 - [(x – estado basal medio)/(estado superior medio - estado basal medio)]]. Las células tratadas con DMSO activadas se utilizaron como estado superior y las células tratadas con GNE09461 (10 µM) activadas, como estado basal. Los valores de la inhibición se representaron en función de las concentraciones de los compuestos y se ajustaron a una curva logística de cuatro parámetros para obtener el valor absoluto de CI50 junto con el intervalo de confianza de un 95%.

Tabla "4": Secreción de IL-17A en PBMC activadas

Ejemplo de la patente	CI_{50} (nM)	Ejemplo de la patente	CI_{50} (nM)
A7-01	8.7	A7-57	39
A7-01-1	6.3	A7-60	87
A7-01-2	2.7	A7-62	7.2
A7-02	58	A7-63	2.3
A7-09	190	A7-65	12
A7-10	17	A7-66-1	18
A7-11	200	A7-66-2	210
A7-14	28	A7-68	21
A7-14-1	38	A7-69	3.1
A7-14-2	110	A7-70	12
A7-21	80	A7-74	23
A7-26-2	29	A7-75	18
A7-28	120	A7-76	92
A7-28-1	62	A7-77	440

A7-28-2	81	A7-78	70%@10uM
A7-31	180	A7-81	120
A7-32	220	A7-82	150
A7-40	7.7	A7-85	120
A7-42	200	A7-86	55
A7-43	35	D5-01-1-1	1.9
A7-44	74	D5-01-1-2	24
A7-45	80	D5-03-1-1	3
A7-50	40	D5-04	1
A7-51	7.3	D5-05-1	23
A7-52	130	D5-05-2	200
A7-54	5.6	D5-07	2.5
A7-54-1	9.8	D5-08	2.7
A7-54-2	6.2		
A7-55	4.9		
A7-56	66%@10uM		

Como se puede observar en la Tabla 4 anterior, se determinó que los derivados de fluoropirimidina de la presente divulgación presentan una actividad beneficiosa en la secreción de IL-17A en el ensayo de PBMC activadas.

De acuerdo con una realización, en la presente se describen compuestos que tienen valores de CI_{50} < 500 nM en la secreción de IL-17A en el ensayo de PBMC activadas.

De acuerdo con otra realización preferida, en la presente se describen compuestos que tienen valores de CI_{50} < 200 nM en la secreción de IL-17A en el ensayo de PBMC activadas.

De acuerdo con otra realización más preferida, en la presente se describen compuestos que tienen valores de CI_{50} < 100 nM en la secreción de IL-17A en el ensayo de PBMC activadas.

De acuerdo con otra realización aún más preferida, en la presente se describen compuestos que tienen valores de CI_{50} < 50 nM en la secreción de IL-17A en el ensayo de PBMC activadas.

Inducción de IL-17A in vivo en un modelo anti-CD3 en ratones

Se adquirieron ratones C57BL/6JRj macho (de 7 semanas de edad) de Janvier Labs y se alojaron en las facilidades para animales de Almirall durante todo el estudio. Se permitió que los animales se acondicionaran durante 5 días en su nuevo entorno a 22 °C ± 2 °C, con un 55% ± 10% de humedad relativa y ciclos de luz:oscuridad de 12 h:12 h. Los animales se alojaron en jaulas de policarbonato, con acceso libre a agua y una dieta estándar no purificada (dieta global de mantenimiento para roedores con un 14% de proteína 2014 Teklad, Envigo) durante todo el

transcurso de los estudios. El cuidado de los animales fue abordado cumpliendo con la Directiva del Comité Europeo 2010/63/EU y la legislación catalana y española. Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices de ARRIVE (siglas en inglés referentes a *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*, Investigación con Animales: Notificación de Experimentos *In Vivo*) y con la aprobación del Comité Ético de Experimentación con Animales de Almirall (Barcelona, España).

Se inyectaron por vía intraperitoneal a los ratones 7.5 µg de anti-CD3e (clon 145-2C11 de Pharmingen BD) en los puntos de evaluación de 0 h (día 0) y 48 h (día 3). Al grupo no inducido se le inyectó PBS en lugar de anti-CD3e. Al completarse el estudio (4 h después de la inyección de anti-CD3e), los animales fueron anestesiados con isofluorano (Baxter) y se tomaron muestras de sangre de 0.5-1 mL mediante una punción intracardíaca en tubos heparinizados. Las muestras de plasma se almacenaron a -80 °C para su análisis posterior.

Los compuestos de prueba se suspendieron de forma reciente en una solución estéril con un 0.5% de metilcelulosa y un 0.1% de tween- 80 (10 mL/kg de peso corporal). Los compuestos se administraron mediante una sonda oral de acuerdo con el peso corporal y la dosificación seleccionada; los animales de control recibieron un volumen equivalente de vehículo. Los tratamientos se suministraron dos veces al día desde el día 0 hasta el día 3, la última administración se realizó 1 h antes de la inyección de anti-CD3e.

Los niveles en plasma de IL-17A se midieron mediante ELISA (R&D Systems) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los resultados se calcularon como el porcentaje de reducción de IL-17A en plasma frente a la diferencia entre el grupo no inducido y el grupo inducido con anti-CD3e mediante la fórmula: inhibición =100 * [1 - [(x – media del grupo no inducido)/(media del vehículo de control - media del grupo no inducido)]]. La inhibición de IL-17A para cada tratamiento se puede expresar como la media para cada grupo de tratamiento ± E.E.M. El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con una ANOVA de una vía seguida de una prueba de comparaciones múltiples de Dunnett cuando resultó adecuado. Se consideró que las diferencias eran significativas cuando $p \leq 0.05$.

Resultados:

Compuesto	Inhibición de IL-17A (%) con 3 mg/kg
A7-1-1	80%
D5-1-1-1	92%
D5-3-1-1	93%

Estudio de artritis inducida con colágeno (AIC)

La artritis inducida con colágeno es un modelo animal de artritis reumatoide utilizado para evaluar la eficacia de compuestos de prueba. La AIC se indujo en Washington

Biotechnology Inc. (Baltimore) en ratones DBA/1J macho (Jackson Laboratories) mediante una inyección subcutánea en la base de la cola de 50 µL de una emulsión adyuvante de Freund completa/colágeno bovino. Después de 21 días, se suministró a los ratones un refuerzo adicional mediante una inyección subcutánea adicional de 50 µL de una emulsión adyuvante de Freund incompleta/colágeno. Para el tratamiento, se administró compuesto o vehículo (2% de DMSO, 10% de HP-β-CD en agua MilliQ) por vía oral dos veces al día con varias dosis seleccionadas entre 3, 10, 30 mg/kg, empezando el día de la inducción de la AIC (contexto profiláctico) o después del inicio de la enfermedad (el día 27, contexto terapéutico). El tratamiento duró hasta el día 41 y los animales fueron puntuados tres veces a la semana. Se puntuó cada pata y la suma de las cuatro puntuaciones se registró como el Índice Artrítico (IA) El IA máximo posible fue 16. 0 = sin efectos visibles de artritis; 1 = edema y/o eritema de un dígito; 2 = edema y/o eritema de 2 articulaciones; 3 = edema y/o eritema de más de 2 articulaciones; 4 = artritis grave de toda la pata y los dígitos, que incluía deformación de la extremidad y anquilosis de la articulación. El Índice de Artritis para cada tratamiento se puede expresar como la puntuación media para cada grupo de tratamiento +/- E.E.M.

Por ejemplo, la administración del compuesto A7-1-1 con una dosis de 3 mpk p.o. b.i.d. dio como resultado una reducción de un 74% en el IA en comparación con el anticuerpo anti-IL-17A y la administración del compuesto A7-14-1 con una dosis de 10 mpk p.o. b.i.d. dio como resultado una reducción de un 80% en el IA en comparación con el anticuerpo anti-IL-17A.

Resumiendo, se ha determinado que los compuestos descritos en la presente por lo menos modulan la actividad de RORγ. Los compuestos descritos en la presente son activos, p. ej., tienen un Gal4 < 1000 nM, tal como < 500 nM, tal como < 100 nM y. Además, en un estudio de comparación de propiedades, han presentado una lipofilicidad mejorada, que se manifiesta por una reducción en LogP y/o LogD en comparación con compuestos muy potentes descritos previamente, remítase, p. ej., a las Tablas 5 a-c. En general, los compuestos presentan un LipE (un parámetro que correlaciona la potencia y la lipofilicidad de un compuesto dado, utilizado en química médica y diseño de fármacos para evaluar su potencial para convertirse en fármaco, *druglikeness*) mejorado, LiPE = -log (CE_{50}) – cLogP. En estas tablas, todos los números (con la excepción de la actividad de Gal14) son números calculados; los métodos se indican en los títulos de las columnas.

Tabla 5 a:

Ejemplos	Ensayo de RORγ Gal4	Número de compuestos	ALogP según Canvas[1]	LipE según Canvas[1]
Compuestos descritos en la presente	CE_{50} < 100 nM	121	2.72	5.09

Compuestos descritos en WO2016020288	CE_{50} < 100 nM[1]	35[2]	4.62	3.02

Tabla 5 b:

Ejemplos	Ensayo de RORγ Gal4	Número de compuestos	ALogP según Canvas[1]	LipE según Canvas[1]
Compuestos descritos en la presente	CE_{50} < 500 nM	137	2.66	4.96
Compuestos descritos en WO2016020288	CE_{50} < 500 nM[1]	59[3]	4.6	2.61

Tabla 5 c:

Ejemplos	Ensayo de RORγ Gal4 (basado en el % de inhibición para 0.1 y/o 1 uM)	Número de compuestos	ALogP según Canvas[1]
Compuestos descritos en WO2016020288	CE_{50} < 100 nM	61[4]	4.63
Compuestos descritos en WO2016020288	CE_{50} < 500 nM[1]	105[5]	4.66

[1] valor promedio basado en el "número de compuestos"

[2] Gal4 de los Ejemplos A2; A3; A6; A7; A49; A53; A59; A61; A62; A63; A64; A69; A73; A75; A76; A78; A81; A83; A85; A89; A91; A97; A98; A101; A102; A104; A110; A167; A168; A169; A171; A165; A174; A175; T1; que se describen en WO2016020288.

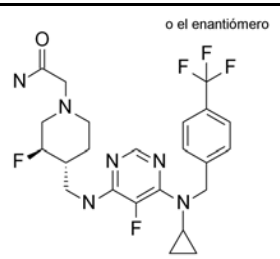
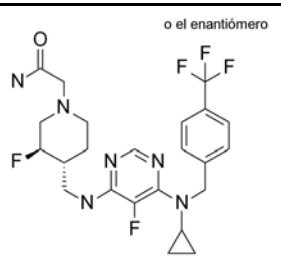
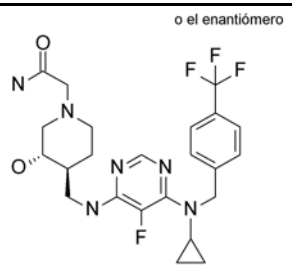
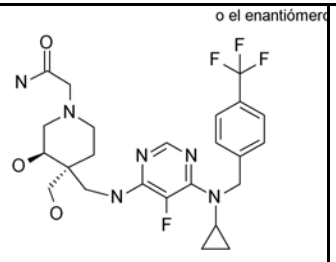
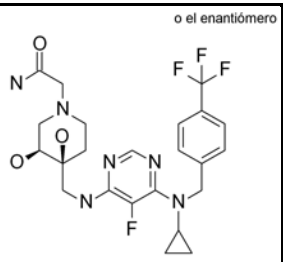
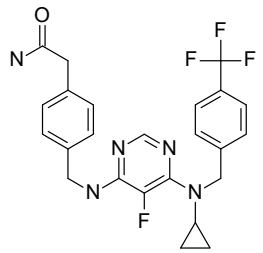
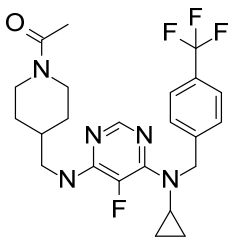
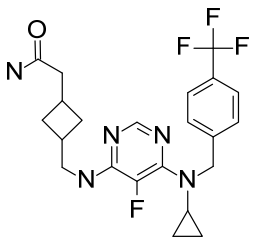
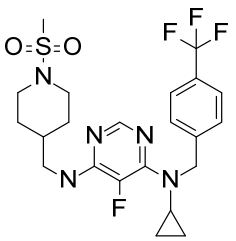
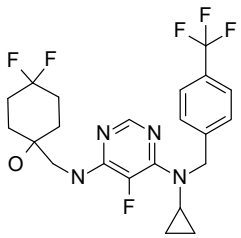
[3] Gal4 de los Ejemplos, además de [(2)], A9; A58; A60; A65; A66; A67; A74; A77; A80; A82; A88; A103; A107; A108; A109; A111; A112; A114; A115; A170; A172; A176; A179; X; que se describen en WO2016020288.

[4] Gal4 de los Ejemplos en el intervalo < 100: A2; A3; A6; A7; A49; A53; A59; A61; A62; A63; A64; A69; A73; A75; A76; A78; A81; A83; A85; A89; A91; A97; A98; A101; A102; A104; A110; A167; A168; A169; A171; A165; A174; A175; T1; A8; A11; A14; A18; A22; A24; A25; A26; A28; A29; A30; A31; A35; A36; A37; A39; A41; A44; A54; A57; A128; A147; A158; A160; A161; A163 que se describen en WO2016020288.[5] Gal4 de los Ejemplos en el intervalo < 500: A2; A3; A6; A7; A49; A53; A59; A61; A62; A63; A64; A69; A73; A75; A76; A78; A81; A83; A85; A89; A91; A97; A98; A101; A102; A104; A110; A167; A168; A169; A171; A165; A174; A175; T1; A9; A58; A60; A65; A66; A67; A74; A77; A80; A82; A88; A103; A107; A108; A109; A111; A112; A114; A115; A170; A172; A176; A179; X; A8; A11; A14; A18; A22; A24; A25; A26; A28; A29; A30; A31; A35; A36; A37; A39; A41; A44; A54; A57; A128; A147; A158; A160; A161; A163; A1;

A5; A12; A13; A15; A19; A23;A 27; A32; A33; A34; A38; A95; A105; A106; A120; A143; A159; A162; A181 que se describen en WO2016020288.

Los datos de RORγ Gal4 utilizados para generar las comparaciones de las Tablas 5 a y b se basan en los datos de Gal4 generados para los compuestos enumerados (los datos no están disponibles en WO2016020288). LipE no se ha registrado en la Tabla 5 c ya que los datos de Gal4 existían como % de inhibición solamente, excepto para los compuestos utilizados en las Tablas 5 a y b. En relación con las Tablas 5 a-c anteriores, las Tablas 6 a 11 muestran una comparación entre los compuestos de la presente divulgación y compuestos conocidos de similitud estructural y que se consideran relevantes.

Tabla 6. Los números de ALogP se calcularon con Canvas. ([1] WO2016020288, [2] Tabla 2 de la presente).

Estructura					
Ej. N.º	A7-5-1	A7-6-2	A7-1-1	C4-1-2	D5-2-2-1
Ensayo de Gal4	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM[2]	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [2]
ALogP según Canvas	3.82	3.98	2.88	2.19	2.00
Estructura					
Ej. N.º	Ejemplo A2[1]	Ejemplo A11[1]	Ejemplo A95[1]	Ejemplo A7[1]	Ejemplo A44[1]
Ensayo de Gal4	CE_{50} < 100 nM [1]	CE_{50} < 100 nM [1]	CE_{50} < 500 nM [1]	CE_{50} < 100 nM [1]	CE_{50} < 100 nM [1]

ALogP según Canvas	4.92	4.28	4.37	4.07	4.75

Tabla 7. Los números de ALogP se calcularon con Canvas. . ([1] WO2016020288, [2] Tabla 2 de la presente).

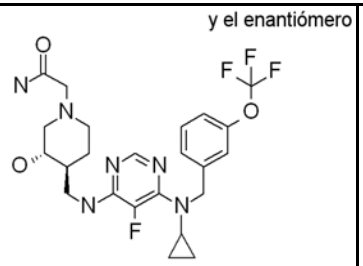
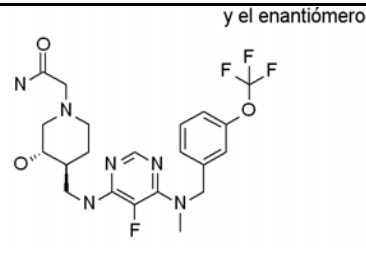
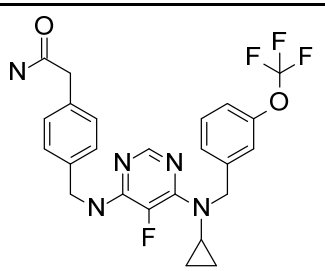
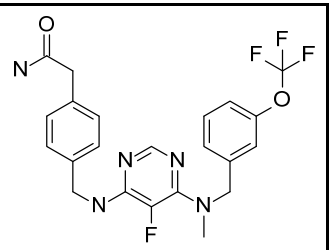
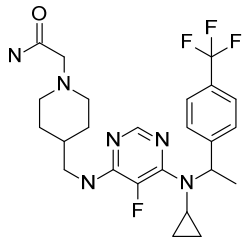
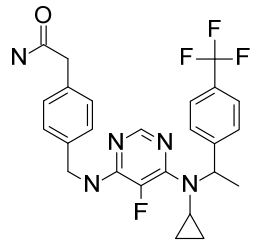
Estructura	 y el enantiómero	 y el enantiómero		
Ej. N.º	A7-56	F2-7	Ejemplo A102[1]	Ejemplo A128[1]
Ensayo de Gal4	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [1]	CE_{50} < 100 nM [1]
ALogP según Canvas	4.05	3.57	6.09	5.60

Tabla 8. Los números de ALogP se calcularon con Canvas. ([1] WO2016020288, [2] Tabla 2 de la presente).

Estructura		
Ej. N.º	A7-34	Ejemplo A3[1]

Ensayo de Gal4	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [1]
ALogP según Canvas	4.22	5.29

Tabla 9. Los números de ALogP se calcularon con Canvas. ([1] WO2016020288, [2] Tabla 2 de la presente).

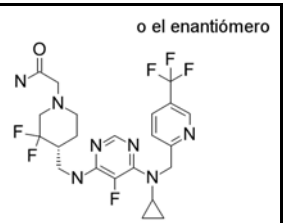
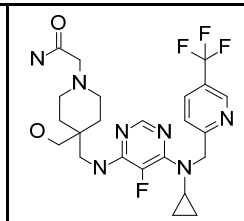
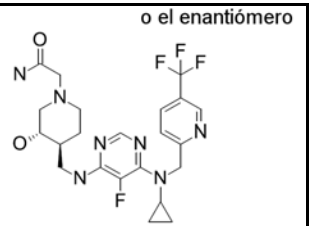
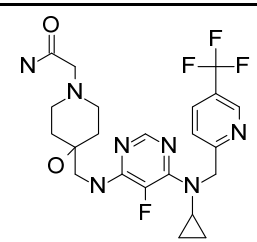
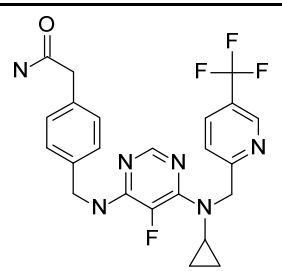
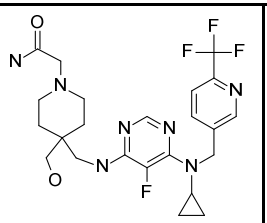
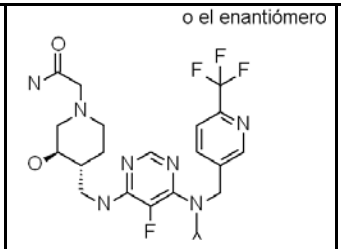
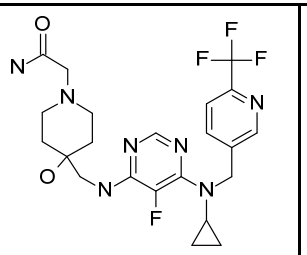
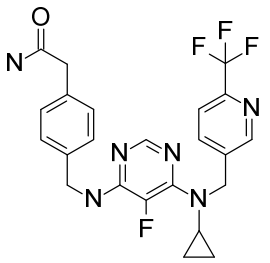
Estructura					
Ej. N.º	A7-3-1	A7-52	A7-14-1	A7-9	Ejemplo A85[1]
Ensayo de Gal4	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [1]
ALogP según Canvas	3.04	2.09	1.94	1.64	3.98

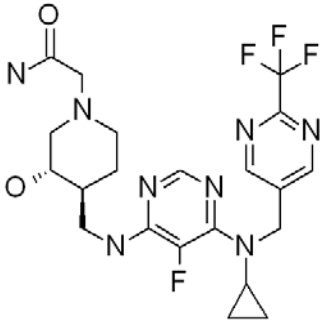
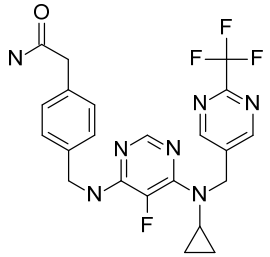
Tabla 10. Los números de ALogP se calcularon con Canvas. ([1] WO2016020288, [2] Tabla 2 de la presente).

Estructura				

Ej. N.º	A7-45	A7-28-2	A7-11	Ejemplo A83[1]
Ensayo de Gal4	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [1]
ALogP según Canvas	2.3	2.16	1.86	4.19

Tabla 11. Los números de ALogP se calcularon con Canvas.

[1] WO2016020288, [2] Tabla 2 de la presente

Estructura	o el enantiómero	
		
Ej. N.º	A7-17-1	Ejemplo A98[1]
Ensayo de Gal4	CE_{50} < 100 nM [2]	CE_{50} < 100 nM [1]
ALogP según Canvas	1.20	3.24

El ALogP y LipE se calcularon utilizando Canvas, una parte del paquete de software Schrödinger, versión 2019-1.

Como se ha mencionado, los compuestos descritos en la presente pueden ser, por lo tanto, moduladores mejorados de RORγ, p. ej., con una interacción de atracción (p. ej., capacidad de unión elevada) en los sitios de unión hidrófobos del dominio de unión al ligando (LBD) del receptor RORγ y unas propiedades fisicoquímicas mejoradas tal como se ha discutido anteriormente.

Además, se ha determinado que los compuestos descritos en la presente tienen utilidad *in vivo* y, como consecuencia, podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, metabólicas y autoinmunitarias o síntomas de estas.

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