

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS DE ARILO COMO BLOQUEADORES DEL
CANAL AGITADOR DE POTASIO Kv1.3

Esta solicitud reivindica el beneficio y la
5 prioridad de la solicitud de patente provisional de los EE.
UU. núm. 63/168.056, presentada el 30 de marzo de 2021,
cuyo contenido se incorpora de esta manera como referencia
en su totalidad.

Esta descripción de patente contiene material que
10 está sujeto a la protección de derechos de autor. El
propietario de los derechos de autor no tiene ninguna
objeción a la reproducción facsímil del documento de la
patente o la descripción de la patente tal como aparece en
el archivo o registro de patentes de la Oficina de Marcas y
15 Patentes de Estados Unidos, pero se reservan todos los
derechos de autor.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

20 Todos los documentos citados en la presente
descripción se incorporan en la presente descripción como
referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona generalmente con el campo de la ciencia farmacéutica. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos y composiciones útiles como bloqueadores de los canales de potasio como productos farmacéuticos.

ANTECEDENTES

10

Los canales de potasio (K⁺) Kv1.3 dependientes de voltaje se expresan en linfocitos (linfocitos T y B), el sistema nervioso central y otros tejidos, y regulan una gran cantidad de procesos fisiológicos, tales como la liberación de neurotransmisores, la frecuencia cardíaca, la secreción de insulina y la excitabilidad neuronal. Los canales Kv1.3 pueden regular el potencial de membrana y, por lo tanto, influir indirectamente en la señalización de calcio en los linfocitos T efectores de memoria humanos. Los linfocitos T efectores de memoria son mediadores de varias afecciones, que incluyen la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus tipo I, la psoriasis, la espondilitis, la periodontitis y la artritis reumatoide. Tras la activación, los linfocitos T efectores de memoria aumentan la expresión del canal Kv1.3. Entre los linfocitos B humanos, los linfocitos B vírgenes y de memoria temprana expresan un pequeño número

15
20
25

de canales Kv1.3 cuando están inactivos. Por el contrario, los linfocitos B de memoria con cambio de clase expresan un gran número de canales Kv1.3. Además, el canal Kv1.3 promueve la homeostasis del calcio requerida para la
5 activación celular mediada por el receptor de linfocitos T, la transcripción de genes y la proliferación (Panyi, G., et al., 2004, *Trends Immunol.*, 565-569). El bloqueo de los canales Kv1.3 en las células T de memoria efectoras suprime actividades como la señalización de calcio, la producción
10 de citocinas (interferón-gamma, interleucina 2) y la proliferación celular.

La enfermedad autoinmunitaria es una familia de trastornos que resultan del daño a los tejidos provocado por el ataque del propio sistema inmunitario del cuerpo. Tales
15 enfermedades pueden afectar a un solo órgano, como en la esclerosis múltiple y la diabetes mellitus tipo I, o pueden afectar a múltiples órganos, como en el caso de la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. El tratamiento es generalmente paliativo, con fármacos antiinflamatorios e
20 inmunosupresores, que pueden tener efectos secundarios graves. La necesidad de terapias más efectivas ha llevado a la búsqueda de fármacos que puedan inhibir selectivamente la función de los linfocitos T efectores de memoria, que se sabe que están involucrados en la etiología de las enfermedades
25 autoinmunitarias. Se cree que estos inhibidores pueden mejorar los síntomas de las enfermedades autoinmunitarias

sin comprometer la respuesta inmunitaria protectora. Las células T de memoria efectoras (“TEM”, por sus siglas en inglés) expresan un alto número del canal Kv1.3 y dependen de estos canales para su función. *In vivo*, los bloqueadores del canal Kv1.3 paralizan las TEM en los sitios de inflamación y evitan su reactivación en los tejidos inflamados. Los bloqueadores de canales Kv1.3 no afectan la motilidad dentro de los ganglios linfáticos de los linfocitos T de memoria centrales y vírgenes. La supresión de la función de estas células mediante el bloqueo selectivo del canal Kv1.3 ofrece el potencial para una terapia efectiva de enfermedades autoinmunitarias con efectos secundarios mínimos.

La esclerosis múltiple (“MS”, por sus siglas en inglés) es provocada por un daño autoinmunitario al sistema nervioso central (“CNS”, por sus siglas en inglés). Los síntomas incluyen debilidad muscular y parálisis, que afectan gravemente la calidad de vida de los pacientes. La MS progresa de forma rápida e impredecible y finalmente conduce a la muerte. El canal Kv1.3 también se expresa altamente en TEM autorreactivas de pacientes con MS (Wulff H., et al., 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713; Rus H., et al., 2005, *PNAS*, 11094-11099). Se han tratado con éxito modelos animales de MS usando bloqueadores del canal Kv1.3.

Los compuestos que son bloqueadores selectivos del canal Kv1.3 son, por lo tanto, agentes terapéuticos potenciales como inmunosupresores o moduladores del

sistema inmunitario. El canal Kv1.3 también se considera una diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad y para mejorar la sensibilidad periférica a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estos compuestos
5 también pueden usarse en la prevención del rechazo de injertos y el tratamiento de trastornos inmunológicos (por ejemplo, autoinmunitarios) e inflamatorios.

La fibrosis tubulointersticial es un depósito progresivo de tejido conjuntivo en el parénquima renal, que
10 conduce al deterioro de la función renal, está implicada en la patología de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia renal crónica, la nefritis, y la inflamación en los glomérulos, y es una causa común de insuficiencia renal terminal. La sobreexpresión de los canales Kv1.3 en
15 los linfocitos puede promover su proliferación, lo que lleva a una inflamación crónica y una sobreestimulación de la inmunidad celular, que están involucradas en la patología subyacente de estas enfermedades renales y son factores que contribuyen a la progresión de la fibrosis
20 tubulointersticial. La inhibición de las corrientes del canal Kv1.3 de linfocitos suprime la proliferación de linfocitos en el riñón y mejora la progresión de la fibrosis renal (Kazama I., et al., 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12).

Los canales Kv1.3 también desempeñan un papel en
25 trastornos gastroentológicos que incluyen enfermedades intestinales inflamatorias (“IBD”, por sus siglas en inglés)

tales como colitis ulcerosa (“UC”, por sus siglas en inglés) y enfermedad de Crohn. La UC es una IBD crónica caracterizada por una infiltración excesiva de linfocitos T y producción de citocinas. La UC puede afectar la calidad de vida y puede

5 provocar complicaciones potencialmente mortales. Los altos niveles de canales Kv1.3 en linfocitos T positivos para CD4 y CD8 en la mucosa inflamada de pacientes con UC se han asociado con la producción de compuestos proinflamatorios en la UC activa. Se cree que los canales Kv1.3 sirven como

10 un marcador de la actividad de la enfermedad y el bloqueo farmacológico podría constituir una nueva estrategia inmunosupresiva en la UC. Las pautas posológicas presentes para UC, que incluyen corticosteroides, salicilatos y reactivos anti-TNF- α , son insuficientes para muchos

15 pacientes (Hansen L.K., et al., 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391). La enfermedad de Crohn es un tipo de IBD que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal. Se cree que la enfermedad de Crohn es el resultado de la inflamación intestinal debido a un proceso impulsado por los

20 linfocitos T iniciado por bacterias normalmente seguras. Por tanto, la inhibición del canal Kv1.3 puede usarse en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Además de los linfocitos T, los canales Kv1.3 también se expresan en la microglía, donde el canal está

25 involucrado en la producción de citocinas inflamatorias y óxido nítrico y en la muerte neuronal mediada por la

microglía. En humanos, se ha encontrado una fuerte expresión del canal Kv1.3 en la microglía en la corteza frontal de pacientes con enfermedad de Alzheimer y en células CD68⁺ en lesiones cerebrales de MS. Se ha sugerido que los
5 bloqueadores del canal Kv1.3 podrían actuar preferentemente sobre las funciones proinflamatorias perjudiciales de la microglía. Los canales Kv1.3 se expresan en la microglía activada en el cerebro infartado de roedores y humanos. Se observan mayores densidades de corriente del canal Kv1.3 en
10 la microglía aislada de forma aguda del hemisferio infartado que en la microglía aislada del hemisferio contralateral de un modelo de apoplejía en ratón (Chen Y.J., et al., 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 147-161).

La expresión de los canales Kv1.3 está elevada
15 en la microglía de cerebros de la enfermedad de Alzheimer humana, lo que indica que el canal Kv1.3 es una diana microglial patológicamente relevante en la enfermedad de Alzheimer (Rangaraju S., et al., 2015, *J. Alzheimers Dis.*, 797-808). El A β O soluble mejora la actividad del canal
20 Kv1.3 microglial. Los canales Kv1.3 son necesarios para la neurotoxicidad y la activación proinflamatoria microglial inducida por A β O. La expresión/actividad del canal Kv1.3 está regulada positivamente en animales transgénicos con enfermedad de Alzheimer y cerebros humanos con enfermedad
25 de Alzheimer. La orientación farmacológica de los canales Kv1.3 microgliales puede afectar la plasticidad sináptica

del hipocampo y reducir la deposición de amiloide en ratones APP/PS1. Por lo tanto, el canal Kv1.3 puede ser una diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer.

Los bloqueadores del canal Kv1.3 también podrían
5 ser útiles para mejorar la patología en trastornos cardiovasculares tales como accidente cerebrovascular isquémico, donde la microglía activada contribuye significativamente a la expansión secundaria del infarto.

La expresión del canal Kv1.3 está asociada con el
10 control de la proliferación en múltiples tipos de células, la apoptosis y la supervivencia celular. Estos procesos son cruciales para la progresión del cáncer. En este contexto, los canales Kv1.3 ubicados en la membrana mitocondrial interna pueden interactuar con el regulador de apoptosis Bax
15 (Serrano-Albarras, A., et al., 2018, *Expert Opin. Ther. Targets*, 101-105). Por lo tanto, los inhibidores de los canales Kv1.3 pueden usarse como agentes anticancerígenos.

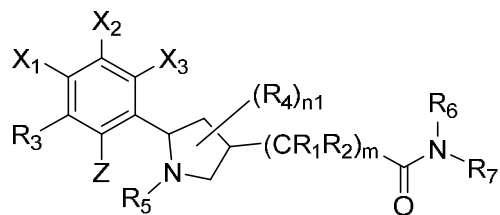
Se conoce que varias toxinas peptídicas con múltiples enlaces disulfuro de arañas, escorpiones y anémonas
20 bloquean los canales Kv1.3. Se han desarrollado algunos inhibidores peptídicos selectivos y potentes del canal Kv1.3. Un derivado sintético de la toxina de stichodactyla ("shk") con un aminoácido no natural (shk-186) es la toxina peptídica más avanzada. Shk ha demostrado eficacia en modelos
25 preclínicos y actualmente se encuentra en un ensayo clínico de fase I para el tratamiento de la psoriasis. Shk puede

suprimir la proliferación de TEM, lo que mejora la afección en modelos animales de esclerosis múltiple. Desafortunadamente, Shk también se une al subtipo de canal Kvi estrechamente relacionado que se encuentra en el CNS y el corazón. Existe la necesidad de inhibidores selectivos del canal Kv1.3 para evitar la cardiotoxicidad y la neurotoxicidad potenciales. Además, los péptidos pequeños como shk-186 se eliminan rápidamente del cuerpo después de la administración, lo que resulta en vidas medias de circulación cortas y eventos de administración frecuentes. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar inhibidores selectivos del canal Kv1.3 de acción prolongada para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas.

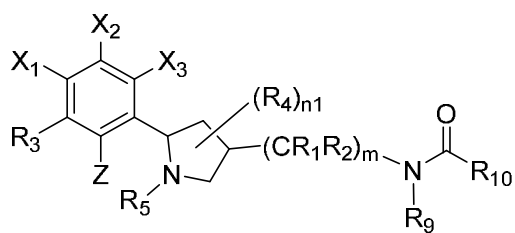
Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevos bloqueadores del canal Kv1.3 como agentes farmacéuticos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

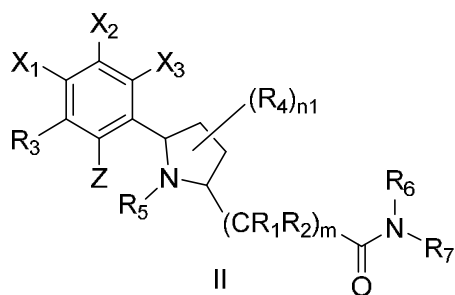
En un aspecto, se describen los compuestos útiles como bloqueadores de canales de potasio que tienen una



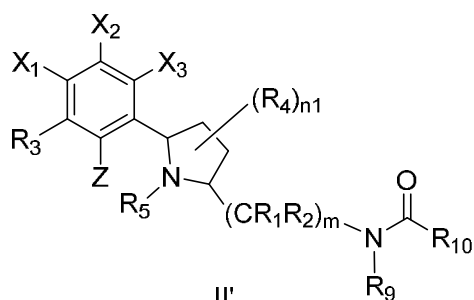
estructura de Fórmula I (),



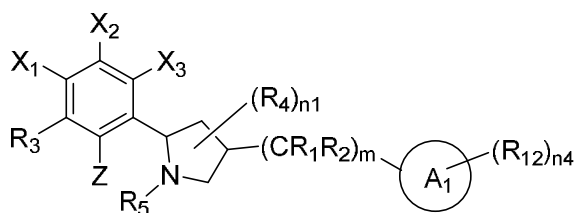
Fórmula I' (I'), fórmula II



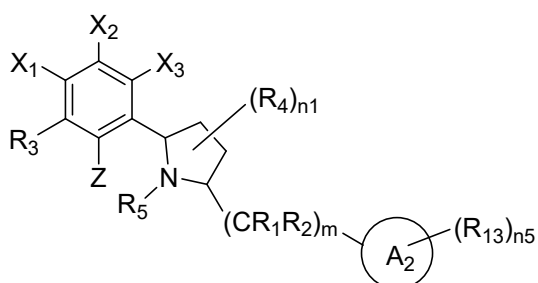
(II), fórmula II'



(II'), fórmula III



(III) o fórmula IV



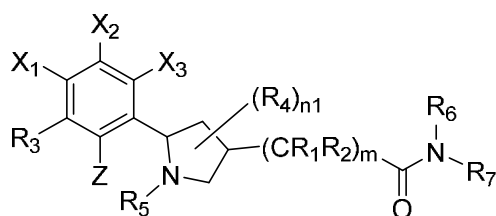
5 (IV), donde los diversos

sustituyentes se definen en la presente descripción. Los

compuestos de Fórmula I, I', II, II', III o IV descritos

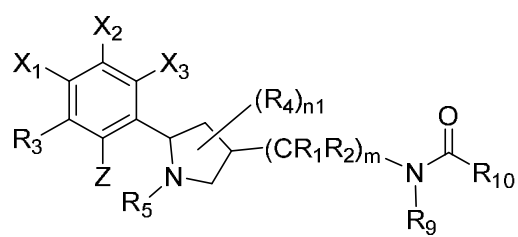
en la presente descripción pueden bloquear los canales de
 potasio (K^+) Kv1.3 y pueden usarse en el tratamiento de
 una variedad de enfermedades. Los métodos para sintetizar
 estos compuestos también se describen en la presente
 5 descripción. Las composiciones farmacéuticas y los métodos
 de uso de estas composiciones descritos en la presente
 descripción son útiles para tratar afecciones *in vitro* e
in vivo. Tales compuestos, composiciones farmacéuticas y
 métodos de tratamiento tienen varias aplicaciones
 10 clínicas, que incluyen como agentes farmacéuticamente
 activos y métodos para tratar el cáncer, un trastorno
 inmunológico, un trastorno del CNS, un trastorno
 inflamatorio, un trastorno gastroenterológico, un
 trastorno metabólico, un trastorno cardiovascular, una
 15 enfermedad renal o una combinación de estos.

En un aspecto, se describe un compuesto de
 Fórmula I, I', II, II', III o IV o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este,



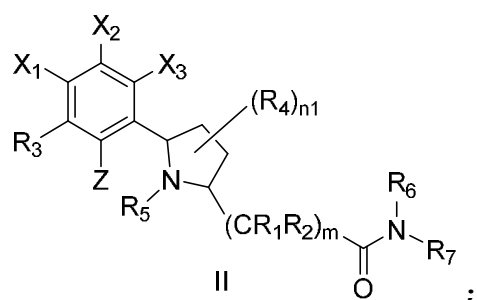
I

;



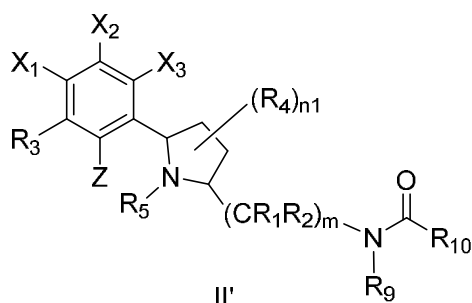
I'

;



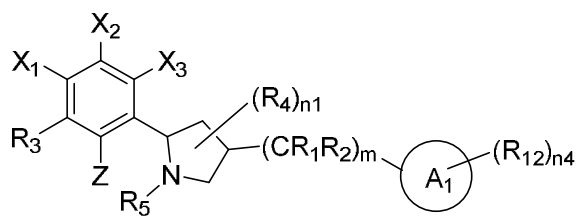
II

;



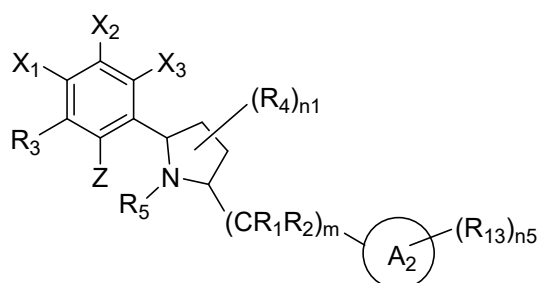
II'

;



III

;



IV

;

5

donde

cada aparición de Z es independientemente OR_a;
 cada aparición de X₁ es independientemente H,
 halógeno, CN, alquilo, cicloalquilo,
 cicloalquilo halogenado, o alquilo halogenado;
 5 cada aparición de X₂ es independientemente H,
 halógeno, CN, alquilo, cicloalquilo,
 cicloalquilo halogenado o alquilo halogenado;
 cada aparición de X₃ es independientemente H,
 halógeno, CN, alquilo, cicloalquilo,
 10 cicloalquilo halogenado o alquilo halogenado;
 o alternativamente X₁ y X₂ y los átomos de carbono
 a los que están conectados juntos forman un arilo
 de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
 o alternativamente X₂ y X₃ y los átomos de carbono
 15 a los que están conectados tomados juntos forman
 un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente
 sustituido;
 cada aparición de R₁ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 20 arilo, heteroarilo, alquilarilo,
 alquilheteroarilo, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a,
 halógeno, NR_aR_b, o NR_b(C=O)R_a;
 cada aparición de R₂ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 25 arilo, heteroarilo, alquilarilo,

alquilheteroarilo, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a,
 halógeno, NR_aR_b o NR_b(C=O)R_a;
 o alternativamente R₁ y R₂ tomados junto con el
 átomo de carbono al que están conectados forman
 un cicloalquilo o heterociclo saturado;
 cada aparición de R₃ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 arilo, heteroarilo, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a,
 halógeno, NR_aR_b o NR_b(C=O)R_a;
 cada aparición de R₄ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 (CR_aR_b)_{n2}OR_a, o (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b;
 o alternativamente dos grupos R₄ tomados junto
 con el o los átomos de carbono al que están
 conectados forman un cicloalquilo o heterociclo
 de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;
 cada aparición de R₅ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 arilo, heteroarilo, alquilarilo,
 alquilheteroarilo, (C=O)R_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a,
 (C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b, o SO₂R_a;
 cada aparición de R₆ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 heteroarilo, alquilarilo, o alquilheteroarilo;

cada aparición de R_7 es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;
 o alternativamente R_6 y R_7 tomados junto con el
 5 átomo de nitrógeno al que están conectados forman
 un heterociclo que comprende el átomo de nitrógeno
 y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno
 seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;
 en donde el heterociclo está opcionalmente
 10 sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno
 seleccionado independientemente del grupo que
 consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo
 halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 ,
 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$,
 15 $NR_8(C=O)R_8$, y oxo donde la valencia lo permita;
 cada aparición de R_9 es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 arilo, heteroarilo, alquilarilo,
 alquilheteroarilo, $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$,
 20 $(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$ o SO_2R_a ;
 cada aparición de R_{10} es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;
 A_1 es arilo o heteroarilo;
 25 A_2 es arilo o heteroarilo;

cada aparición de R_{12} es independientemente H,
 alquilo, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , halógeno, NR_aR_b ,
 $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$, o
 $(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$;

5 cada aparición de R_{13} es independientemente H,
 alquilo, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , halógeno, NR_aR_b ,
 $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$ o
 $(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$;

10 cada aparición de R_a y R_b son independientemente
 H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclo
 saturado que comprende 1-3 heteroátomos cada uno
 seleccionado del grupo que consiste en N, O y S,
 arilo o heteroarilo; o alternativamente R_a y R_b
 junto con el átomo de carbono o nitrógeno al que
 15 están conectados forman un cicloalquilo o
 heterociclo que comprende el átomo de nitrógeno
 y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno
 seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;
 el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y
 20 heteroarilo en X_1 , X_2 , X_3 , A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ,
 R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_a , o R_b , cuando
 corresponda, están opcionalmente sustituidos por
 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en
 25 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado,
 alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_0-$

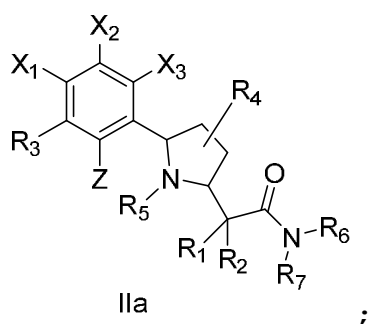
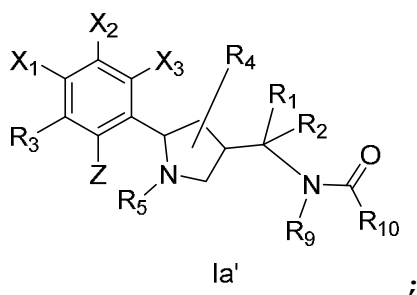
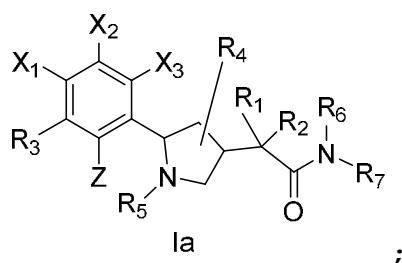
$2OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$, y
 oxo donde la valencia lo permita;
 cada aparición de R_8 es independientemente H,
 alquilo o heterociclo opcionalmente sustituido;
 5 o alternativamente los dos grupos R_8 junto con el
 átomo de nitrógeno al que están conectados forman
 un heterociclo opcionalmente sustituido que
 comprende el átomo de nitrógeno y 0-3
 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado
 10 del grupo que consiste en N, O y S;
 cada aparición de m es independientemente 1, 2,
 o 3;
 cada aparición de n_1 es independientemente un
 número entero de 0-3 en donde la valencia lo
 15 permita;
 cada aparición de n_2 es independientemente un
 número entero de 0-3; y
 n_4 es un número entero de 0-3;
 n_5 es un número entero de 0-3.
 20 En una cualquiera de las modalidades descritas
 en la presente descripción, cada aparición de R_4 es
 independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclo
 saturado, $(CR_aR_b)_{n_2}NR_aR_b$ o $(CR_aR_b)_{n_2}OR_a$; y cada aparición de
 R_5 es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, o
 25 heterociclo saturado.

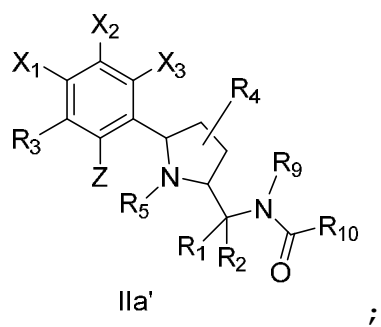
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de m es independientemente 2 o 3.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de m son 1.

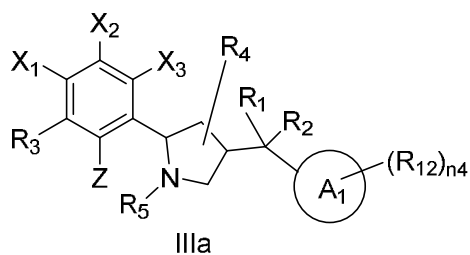
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el compuesto tiene la estructura de Fórmula Ia, Ia', IIa, IIa', IIIa o IVa:

10

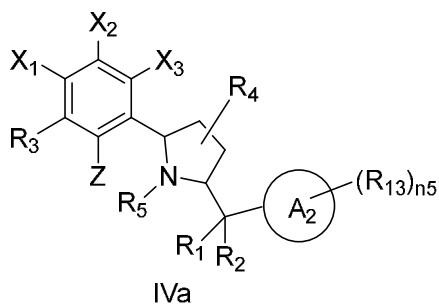




;

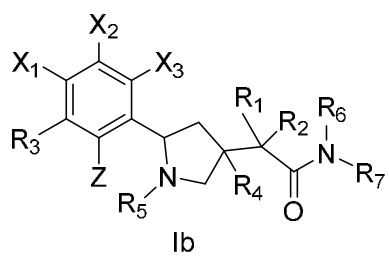


;

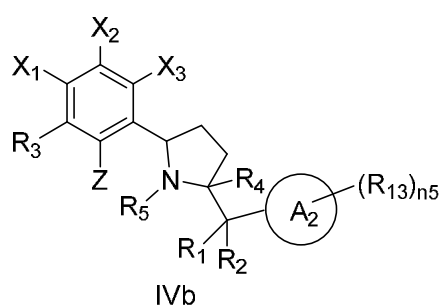
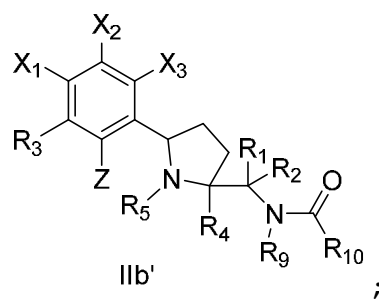
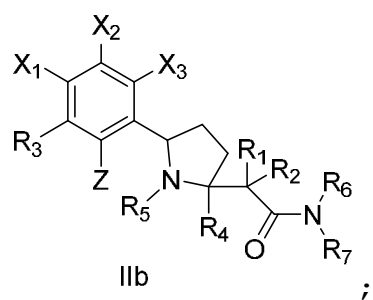
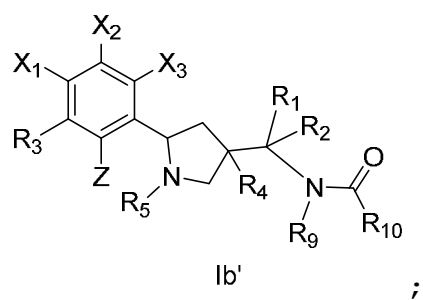


.

5 En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el compuesto tiene la estructura de Fórmula Ib, Ib', IIb, IIb', IIIb o IVb:



;



5

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de R_4 son H, alquilo, cicloalquilo u OR_a .

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de R_4 son H o alquilo.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de R_4 son H o CH_3 .

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de R_4 son heterociclo saturado, $(\text{CR}_a\text{R}_b)_{n_2}\text{OR}_a$ o $(\text{CR}_a\text{R}_b)_{n_2}\text{NR}_a\text{R}_b$.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de n_1 son 1.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de n_1 son 0.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_5 es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o heterociclo saturado.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_5 es independientemente cicloalquilo o heterociclo saturado.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_5 es independientemente H o alquilo.

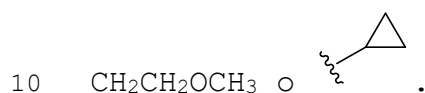
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_5 es independientemente H o CH_3 .

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_1 y R_2 es independientemente cicloalquilo, heterociclo saturado,

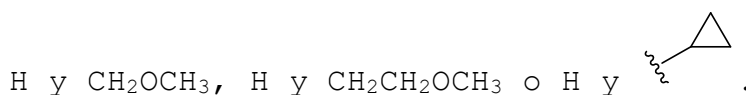
arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, halógeno, NR_aR_b o NR_b(C=O)R_a.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R₁ y R₂ es
5 independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido con OR₈, halógeno, cicloalquilo o alquilo fluorado.

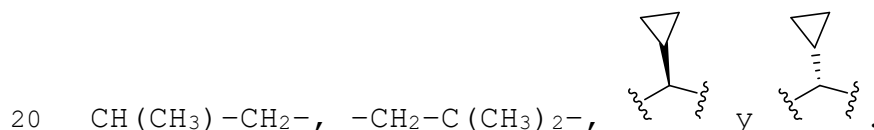
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R₁ y R₂ es independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂OCH₃,



En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, R₁ y R₂ son H y H, H y Me, Me y Me, H y Et, Me y Et, o Et y Et, H y CH₂OH, H y CH₂CH₂OH,



15 En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de la entidad estructural - (CR₁R₂)_m- se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂OH)-, -CH(CH₂OCH₃)-, -CH₂-CH₂-, -



En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R₆ y R₇ es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o heterociclo;

en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ y $-(CH_2)_{1-2}OH$.

5 En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_6 y R_7 es independientemente H o alquilo; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en
10 halógeno, CN, y OH.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_6 y R_7 es independientemente H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$.

En una cualquiera de las modalidades descritas en
15 la presente descripción, R_6 y R_7 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un heterociclo que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado del grupo que consiste en N, O y S; en donde el heterociclo está opcionalmente
20 sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $NR_8(C=O)R_8$, y oxo donde la valencia lo permita.

25 En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, R_6 y R_7 tomados junto con el átomo

de nitrógeno al que están conectados forman un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros; en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en
5 alquilo, alquilo halogenado, halógeno, CN, OH, y $-(CH_2)_{1-2}OH$.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros es azetidina, pirrolidina, piperidina o piperazina.

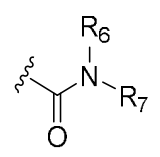
En una cualquiera de las modalidades descritas en
10 la presente descripción, el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros está sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en OH y $-(CH_2)_{1-2}OH$.

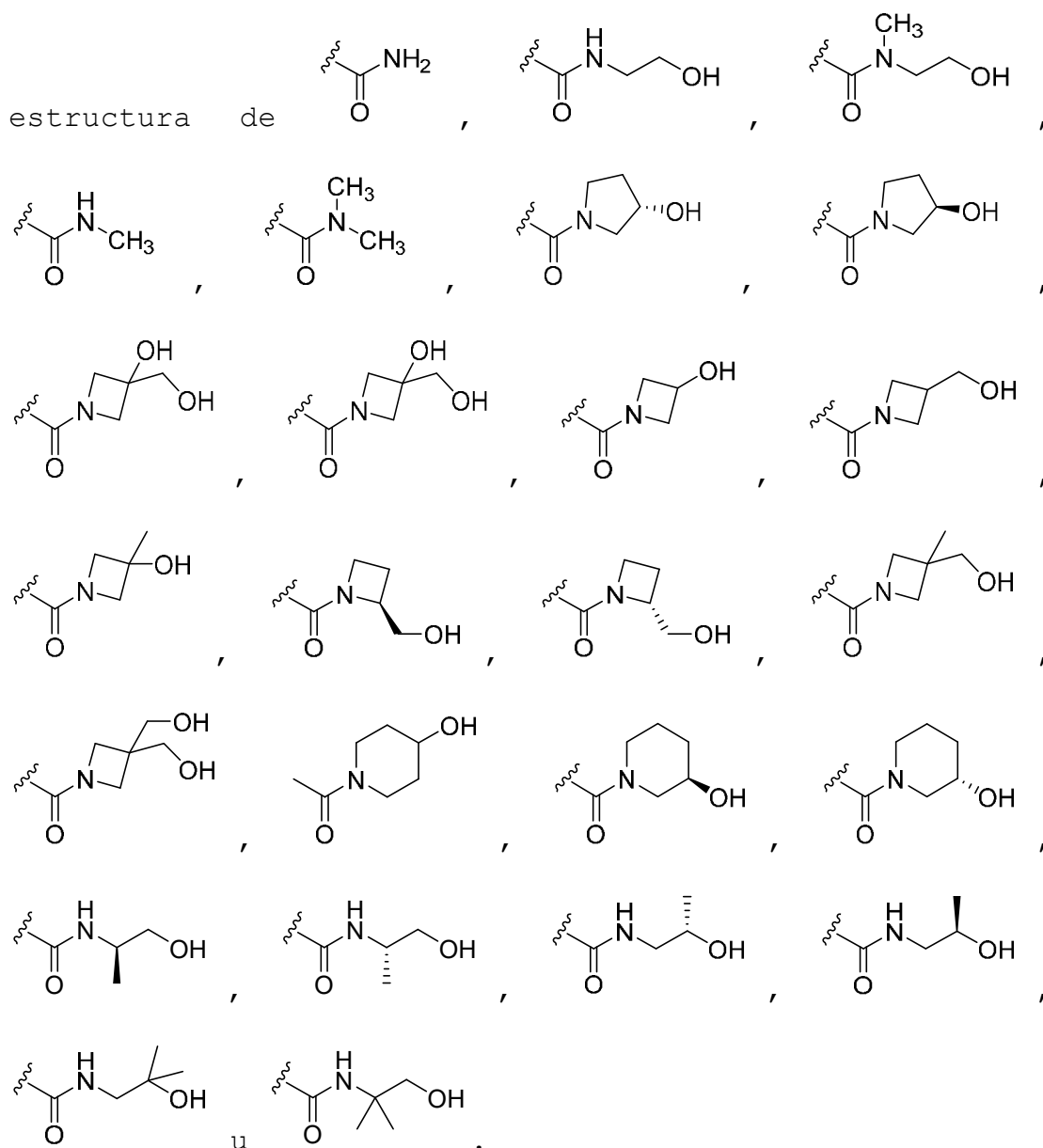
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, R_6 y R_7 tomados junto con el átomo
15 de nitrógeno al que están conectados forman azetidina.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, R_6 y R_7 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman pirrolidina.

En una cualquiera de las modalidades descritas en
20 la presente descripción, cada aparición de R_6 y R_7 es independientemente alquilarilo o alquilheteroarilo.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de la entidad

estructural  tiene independientemente la



En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_9 es
 10 independientemente cicloalquilo, heterociclo saturado, arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_9 es independientemente $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nOR_a$,
 15 $(C=O)(CR_aR_b)_nNR_aR_b$, $(C=O)NR_aR_b$ o SO_2R_a .

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_9 es independientemente H o alquilo.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_9 es independientemente H o CH_3 .

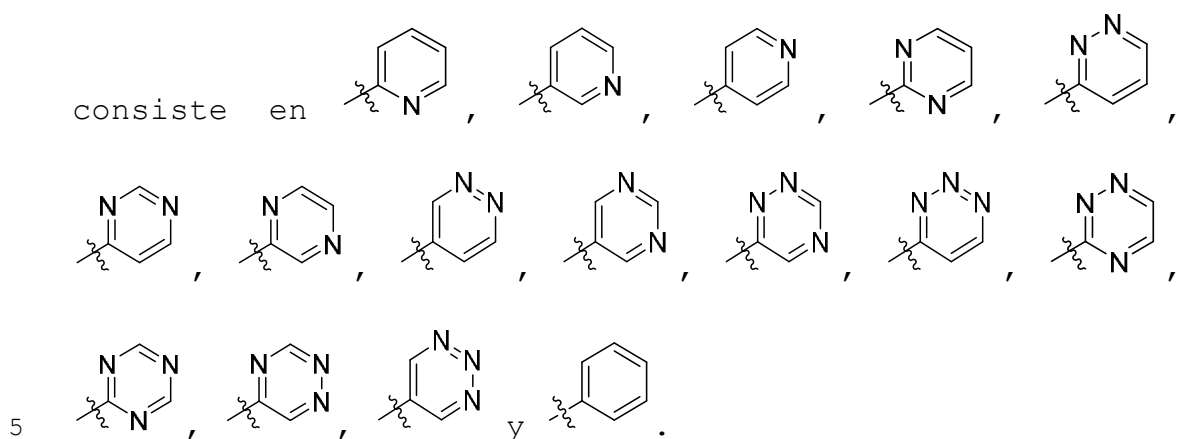
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_{10} es independientemente H, alquilo, cicloalquilo o heterociclo; en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ y $-(CH_2)_{1-2}OH$.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de R_{10} son alquilo; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, y OH.

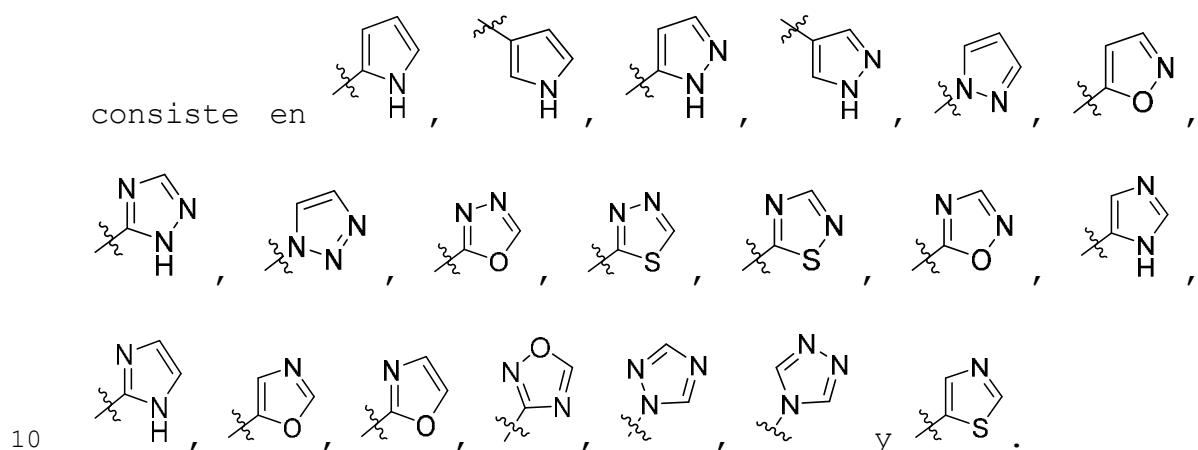
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_{10} es independientemente H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, o $-CH_2CH_2OH$.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, A_1 es un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

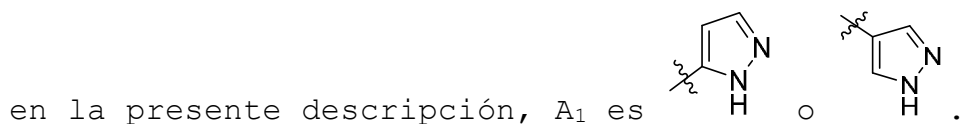
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, A₁ se selecciona del grupo que



En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, A₁ se selecciona del grupo que



En una cualquiera de las modalidades descritas

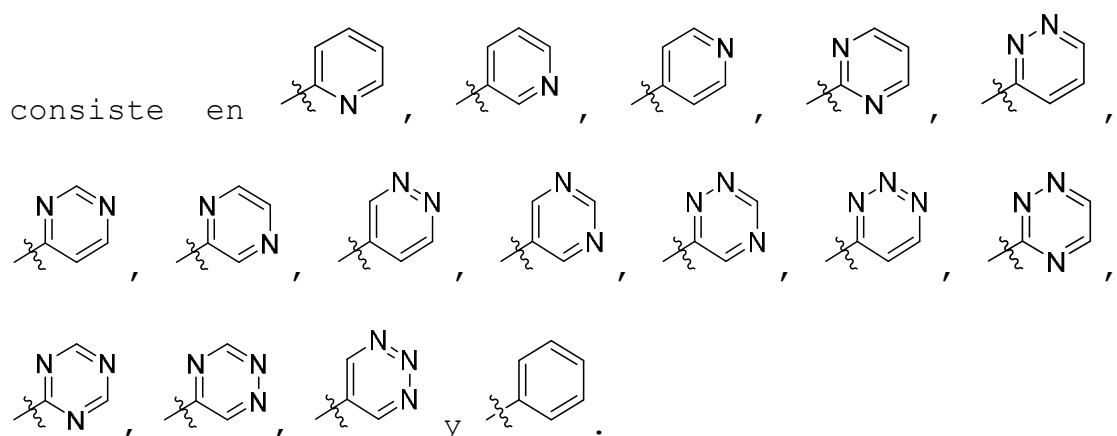


En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R₁₂ es
 15 independientemente H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo.

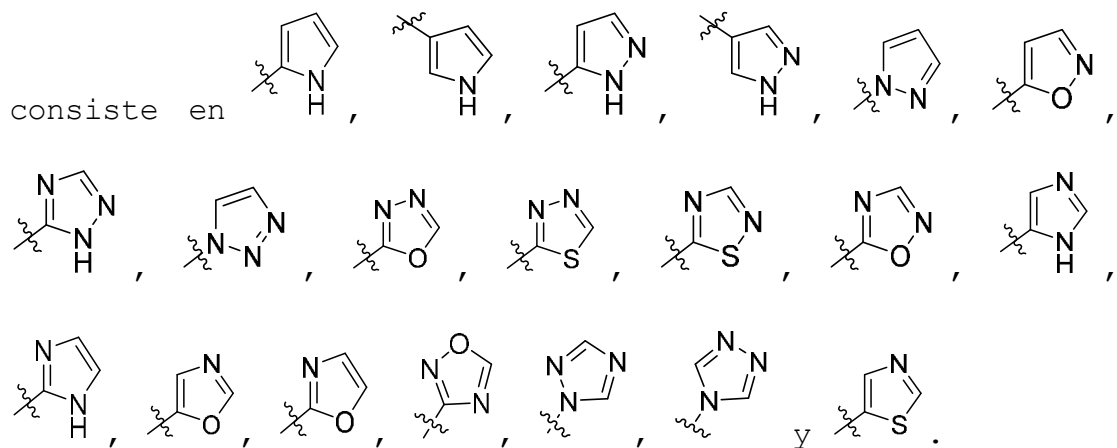
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de R₁₂ son H.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, A₂ es un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

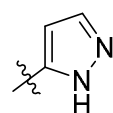
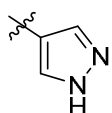
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, A₂ se selecciona del grupo que



En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, A₂ se selecciona del grupo que



En una cualquiera de las modalidades descritas

en la presente descripción, A₂ es  o .

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_{13} es independientemente H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de R_{13} son H.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de Z es independientemente OH u O(alquilo C_1-C_4).

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de Z es independientemente OMe, OEt u OH.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de Z son OH.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de X_1 es independientemente H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de X_1 es independientemente H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl o CF_3 .

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de X_1 son H.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de X_2 es independientemente H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de X_2 es independientemente H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl o CF_3 .

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de X_2 son Cl.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de X_3 es independientemente H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de X_3 es independientemente H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl o CF_3 .

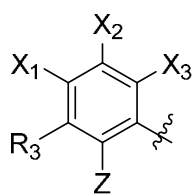
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de X_3 son Cl.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_3 es independientemente H, alquilo, CF_3 , OR_a , SR_a , halógeno, NR_aR_b o $NR_b(C=O)R_a$.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_3 es independientemente H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo.

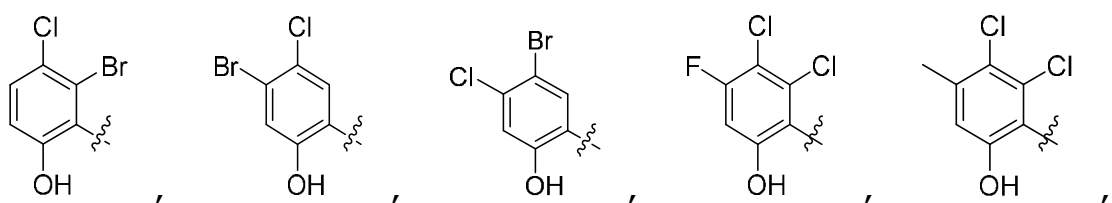
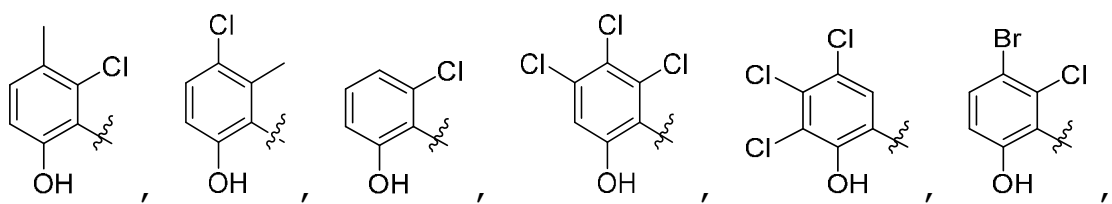
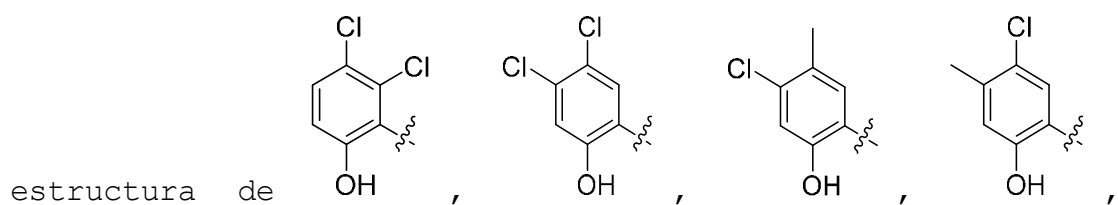
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, una o más apariciones de R_3 son H.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de la entidad

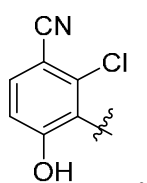
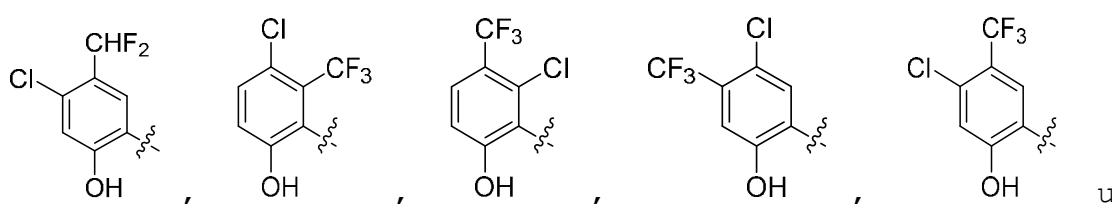
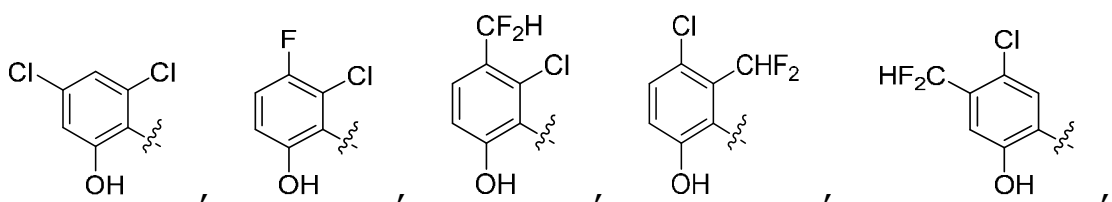


estructural

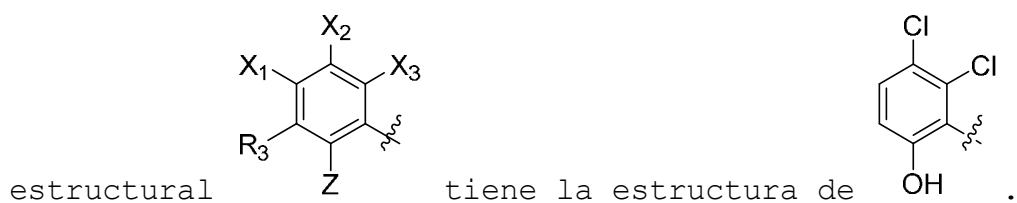
tiene independientemente la



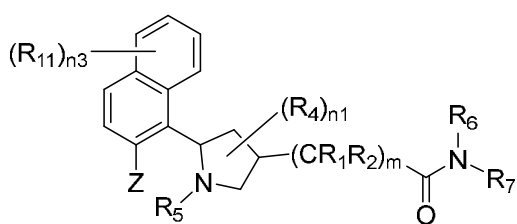
5



En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, al menos una aparición de la entidad

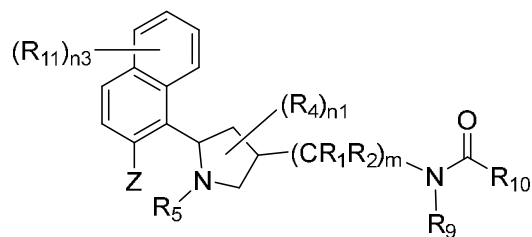


En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el compuesto tiene una estructura de Fórmula Ic, Ic', Id, Id', IIc, IIc', IId, IId', IIIc, IIIId, IVc o IVd:



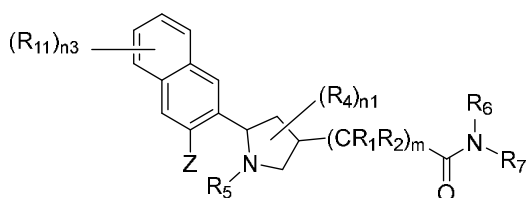
Ic

;



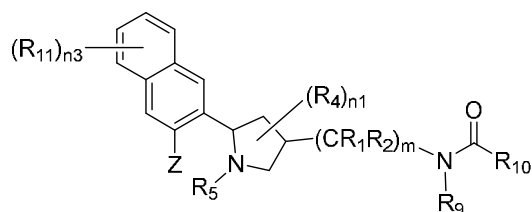
Ic'

;



Id

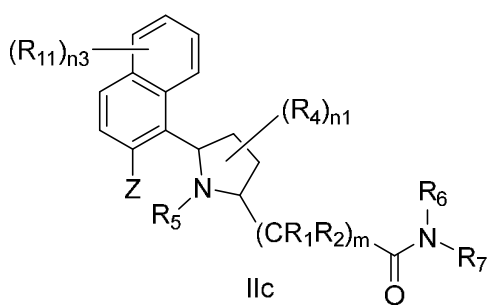
;



Id'

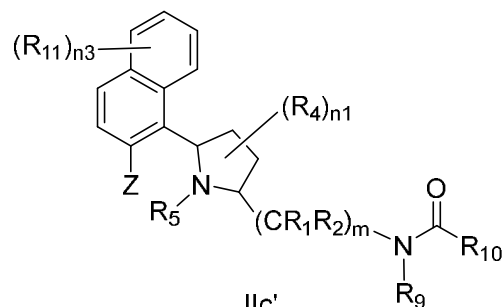
;

10



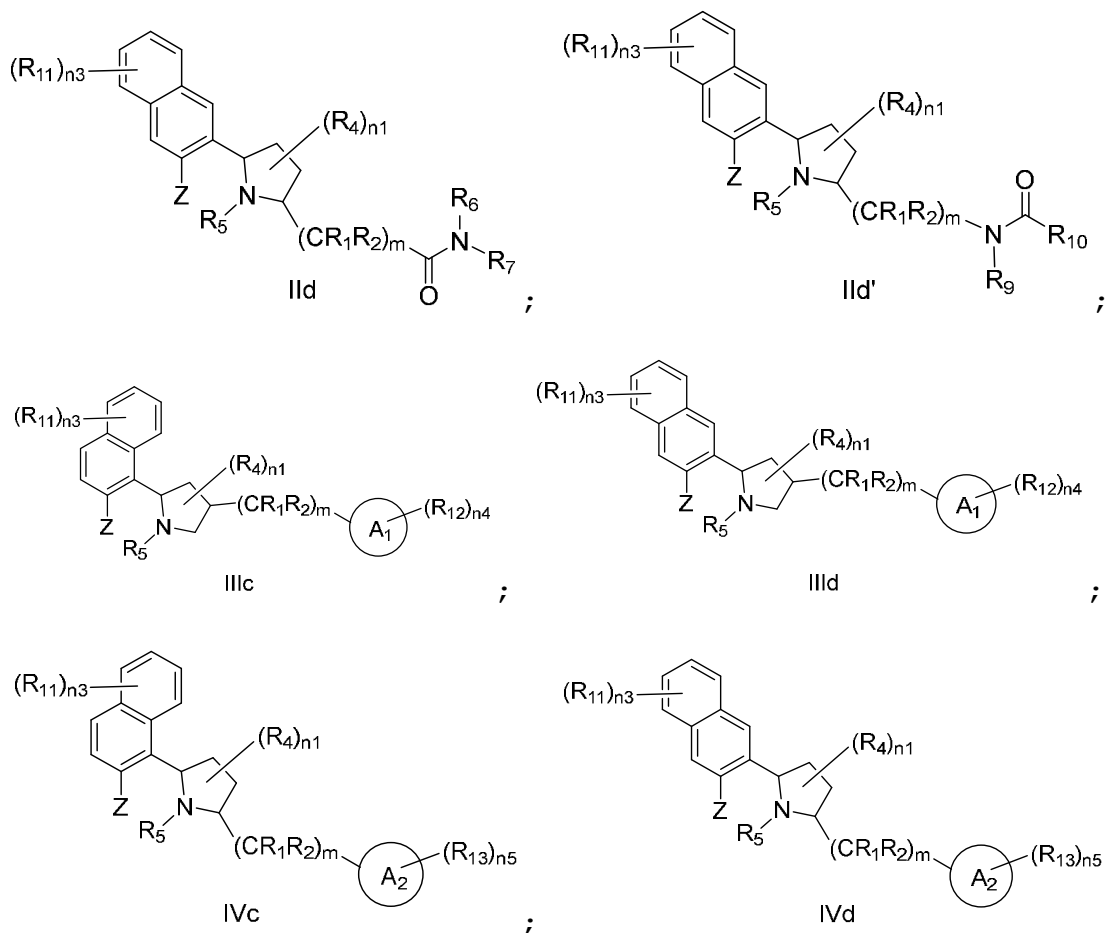
IIc

;



IIc'

;



5 en donde cada aparición de R_{11} es independientemente H, halógeno, o alquilo; y cada aparición de n_3 es independientemente un número entero de 0-3.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de n_3 es
 10 independientemente 0, 1 o 2.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R_{11} es independientemente H o alquilo.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, al menos una aparición de R₁₁ es halógeno.

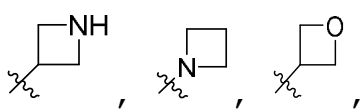
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, al menos una aparición de Z es OR_a.

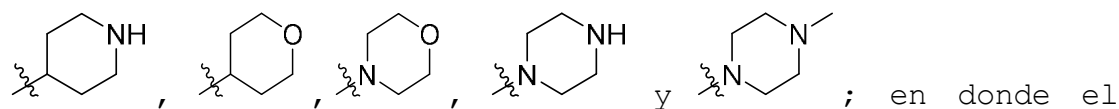
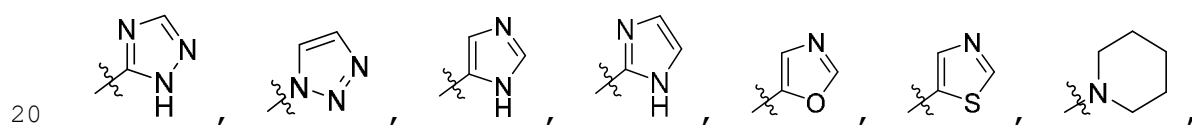
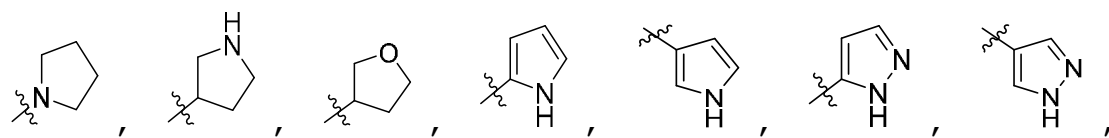
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, al menos una aparición de Z es OH, OMe u OEt.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, al menos una aparición de Z es OH.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, al menos una aparición de R_a o R_b es independientemente H, cicloalquilo, heterociclo saturado, arilo o heteroarilo.

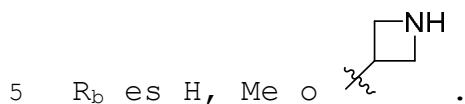
En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, al menos una aparición de R_a o R_b es independientemente H, Me, Et, Pr o un heterociclo

seleccionado del grupo que consiste en ,



heterociclo está opcionalmente sustituido por alquilo, OH, oxo, o (C=O)C₁₋₄alquilo donde la valencia lo permita.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, al menos una aparición de R_a o



En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, R_a y R_b junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado del grupo que consiste en N, O y S.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R₈ es independientemente H, alquilo o heterociclo opcionalmente sustituido por alquilo, halógeno u OH.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R₈ es independientemente H o alquilo.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, cada aparición de R₈ es independientemente H o Me.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 31-79 como se muestra en la Tabla 7.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 1-15 como se muestra en la Tabla 1, los compuestos 16-20 como se muestra en la Tabla 2, los compuestos 1a-15a como se muestra en la Tabla 3, los compuestos 16a-30a como se muestra en la Tabla 4, los compuestos 1b-15b como se muestra en la Tabla 5 y los compuestos 16b-30b como se muestra en la Tabla 6.

En otro aspecto, se describe una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aun en otro aspecto, se describe un método para tratar una afección en una especie de mamífero que lo necesita, que incluye la administración a la especie de mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, donde la afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer, un trastorno inmunológico, un trastorno del sistema nervioso central, un trastorno inflamatorio, un trastorno gastroenterológico, un

trastorno metabólico, un trastorno cardiovascular y una enfermedad renal.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el trastorno inmunológico es el rechazo de trasplantes o una enfermedad autoinmunitaria.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico o diabetes mellitus tipo I.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el trastorno del sistema nervioso central (CNS) es la enfermedad de Alzheimer.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el trastorno inflamatorio es una afección inflamatoria de la piel, artritis, psoriasis, espondilitis, periodontitis o una neuropatía inflamatoria.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el trastorno gastroenterológico es una enfermedad intestinal inflamatoria.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el trastorno metabólico es obesidad o diabetes mellitus tipo II.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el trastorno cardiovascular es un accidente cerebrovascular isquémico.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la enfermedad renal es una enfermedad renal crónica, nefritis o insuficiencia renal crónica.

5 En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer, rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, enfermedad de
10 Alzheimer, afección inflamatoria de la piel, neuropatía inflamatoria, psoriasis, espondilitis, periodontitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, obesidad, diabetes mellitus tipo II, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad renal crónica, nefritis, insuficiencia renal
15 crónica y una combinación de estas.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la especie de mamífero es humana.

Aun en otro aspecto, se describe un método para bloquear el canal de potasio Kv1.3 en una especie de
20 mamífero que lo necesita, que incluye administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una
25 composición farmacéutica de este.

En una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la especie de mamífero es humana.

Una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción puede combinarse adecuadamente con cualquier otra modalidad descrita en la presente descripción. Se contempla expresamente la combinación de una cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción con cualquier otra modalidad descrita en la presente descripción. Específicamente, la selección de una o más modalidades para un grupo sustituyente puede combinarse adecuadamente con la selección de una o más modalidades particulares para cualquier otro grupo sustituyente. Dicha combinación puede realizarse en cualquiera o más modalidades de la aplicación descrita en la presente descripción o en cualquier fórmula descrita en la presente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Las siguientes son definiciones de términos
5 usados en la presente memoria descriptiva. La definición
inicial proporcionada para un grupo o término en la presente
descripción se aplica a ese grupo o término a lo largo de
la presente memoria descriptiva individualmente o como
parte de otro grupo, a menos que se indique de cualquier
10 otra manera. A menos que se defina de cualquier otra manera,
todos los términos técnicos y científicos usados en la
presente descripción tienen el mismo significado que
entiende comúnmente un experto en la técnica.

Los términos “alquilo” y “alq” se refieren a un
15 radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada
que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de
1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos “alquilo” incluyen
metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo,
isobutilpentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-
20 dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo,
decilo, undecilo, dodecilo y lo similar. El término “alquilo
(C₁-C₄)” se refiere a un radical alcano (hidrocarburo) de
cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de
carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-
25 butilo, *t*-butilo e isobutilo. “Alquilo sustituido” se refiere

a un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos:

5 hidrógeno, halógeno (p. ej., un solo sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que lleva CCl_3), ciano, nitro, oxo (es decir, $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo,

10 OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ o $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, en donde cada aparición de R_a es

15 independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo; cada aparición de R_b , R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos opcionalmente forman un

20 heterociclo, y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo. En algunas modalidades, los grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo pueden a su vez estar

25 opcionalmente sustituidos.

El término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Dichos grupos ilustrativos incluyen etenilo o alilo.

5 El término “alquenilo C_2C_6 ” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono, tal como etilenilo, propenilo, 2-propenilo, (*E*)-but-2-enilo, (*Z*)-but-2-enilo,

10 2-metil(*E*)-but-2-enilo, 2-metil(*Z*)-but-2-enilo, 2,3-dimetil-but-2-enilo, (*Z*)-pent-2-enilo, (*E*)-pent-1-enilo, (*Z*)-hex-1-enilo, (*E*)-pent-2-enilo, (*Z*)-hex-2-enilo, (*E*)-hex-2-enilo, (*Z*)-hex-1-enilo, (*E*)-hex-1-enilo, (*Z*)-hex-3-enilo, (*E*)-hex-3-enilo y (*E*)-hex-1,3-dienilo. “Alquenilo sustituido”

15 se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo

20 halogenado (p. ej., un grupo alquilo que lleva un solo sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halógeno tales como CF_3 o CCl_3), ciano, nitro, oxo (es decir, $=O$), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$,

25 $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$,

$OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$,
 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ o $NR_bP(=O)_2R_e$, en
 donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno,
 alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo,
 5 heterociclo o arilo; cada aparición de R_b , R_c y R_d es
 independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,
 heterociclo, arilo o dicho R_b y R_c junto con el N al que están
 unidos opcionalmente forman un heterociclo; y cada aparición
 de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo,
 10 cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo. Los propios
 sustituyentes ilustrativos pueden a su vez estar
 opcionalmente sustituidos.

El término "alquinilo" se refiere a un radical
 hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2
 15 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-
 carbono. Los grupos ilustrativos incluyen etinilo. El término
 "alquinilo C_2-C_6 " se refiere a un radical hidrocarburo de
 cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de
 carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono, tales
 20 como etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-
 2-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, hex-1-inilo, hex-2-
 inilo o hex-3-inilo. "Alquinilo sustituido" se refiere a un
 grupo alquinilo sustituido con uno o más sustituyentes,
 preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto
 25 de unión disponible. Los sustituyentes ilustrativos incluyen,
 pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos:

hidrógeno, halógeno (p. ej., un solo sustituyente halógeno o
 múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso,
 grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que lleva CCl_3 ,
 ciano, nitro, oxo (es decir, $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo,
 5 alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinoilo, heterociclo, arilo,
 OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$,
 NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$,
 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$,
 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$,
 10 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ o $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, en donde cada aparición de R_a es
 independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,
 alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinoilo, heterociclo o arilo;
 cada aparición de R_b , R_c y R_d es independientemente hidrógeno,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o dicho R_b y R_c
 15 junto con el N al que están unidos opcionalmente forman un
 heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente
 alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinoilo,
 heterociclo o arilo. Los propios sustituyentes ilustrativos
 pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo
 hidrocarburo cíclico completamente saturado que contiene de
 1 a 4 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. "Cicloalquilo
 $\text{C}_3\text{-C}_7$ " se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
 ciclohexilo o cicloheptilo. "Cicloalquilo sustituido" se
 25 refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más
 sustituyentes, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, en

cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes
 ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, uno o más de
 los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (p. ej., un solo
 sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que
 5 forman, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo
 alquilo que lleva CCl_3), ciano, nitro, oxo (es decir, $=\text{O}$),
 CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo,
 alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$,
 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$,
 10 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$,
 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$,
 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ o $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, en
 donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno,
 alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo,
 15 heterociclo o arilo; cada aparición de R_b , R_c y R_d es
 independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,
 heterociclo, arilo o dicho R_b y R_c junto con el N al que están
 unidos opcionalmente forman un heterociclo; y cada aparición
 de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo,
 20 cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo. Los propios
 sustituyentes ilustrativos pueden a su vez estar
 opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes ilustrativos
 también incluyen sustituyentes cíclicos unidos a espiro o
 fusionados, especialmente cicloalquilo unido a espiro,
 25 cicloalquenilo unido a espiro, heterociclo unido a espiro
 (que excluye heteroarilo), cicloalquilo fusionado,

cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo anteriormente mencionados pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos.

5 El término "cicloalquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. Tales grupos ilustrativos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc. "Cicloalquenilo sustituido" se refiere
10 a un grupo cicloalquenilo sustituido con uno más sustituyentes, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (p. ej., un solo
15 sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que lleva CCl_3), ciano nitro, oxo (es decir, $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$,
20 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ o $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, en donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno,
25 alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo; cada aparición de R_b , R_c y

R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos opcionalmente forman un heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo. Los propios sustituyentes ilustrativos pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes ilustrativos también incluyen sustituyentes cíclicos unidos a espiro o fusionados, especialmente cicloalquilo unido a espiro, cicloalquenilo unido a espiro, heterociclo unido a espiro (que excluye heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo anteriormente mencionados pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos.

El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburos aromáticos cíclicos que tienen de 1 a 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Si contiene dos o más anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un único punto (p. ej., bifenilo) o fusionados (p. ej., naftilo, fenantrenilo y lo similar). El término “anillo aromático fusionado” se refiere a una estructura molecular que tiene dos o más anillos aromáticos en donde dos anillos aromáticos adyacentes tienen dos átomos de carbono en común. “Arilo sustituido” se refiere

a un grupo arilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos:

5 hidrógeno, halógeno (p. ej., un solo sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que lleva CCl_3), ciano nitro, oxo (es decir, $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo,

10 OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ o $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, en donde cada aparición de R_a es

15 independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo; cada aparición de R_b , R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos opcionalmente forman un

20 heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo. Los propios sustituyentes ilustrativos pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes ilustrativos también incluyen grupos cíclicos

25 fusionados, especialmente cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado o arilo

fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo anteriormente mencionados pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos.

El término “biarilo” se refiere a dos grupos arilo
5 enlazados por un enlace simple. El término “biheteroarilo” se refiere a dos grupos heteroarilo enlazados por un enlace simple. De manera similar, el término “heteroarilo-arilo” se refiere a un grupo heteroarilo y un grupo arilo enlazados por un enlace simple y el término “arilo-heteroarilo” se
10 refiere a un grupo arilo y un grupo heteroarilo enlazados por un enlace simple. En determinadas modalidades, los números de los átomos del anillo en los anillos heteroarilo y/o arilo se usan para especificar los tamaños del anillo arilo o heteroarilo en los sustituyentes. Por ejemplo, 5,6-
15 heteroaril-arilo se refiere a un sustituyente en el que un heteroarilo de 5 miembros está enlazado a un grupo arilo de 6 miembros. De manera similar, pueden especificarse otras combinaciones y tamaños de anillo.

El término “carbociclo” o “ciclo de carbono” se
20 refiere a un grupo hidrocarburo cíclico totalmente saturado o parcialmente saturado que contiene de 1 a 4 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo, o grupos hidrocarburos aromáticos cíclicos que tienen de 1 a 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos tales como
25 fenilo, bifenilo o naftilo. El término “carbociclo” abarca

cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y arilo como se define anteriormente en la presente descripción. El término “carbociclo sustituido” se refiere a carbociclo o grupos carbocíclicos sustituidos con uno o más
5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, entre otros, los descritos anteriormente para cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, cicloalquinilo sustituido y arilo sustituido.
10 Los sustituyentes ilustrativos también incluyen sustituyentes cíclicos fusionados o unidos a espiro en cualquier punto o puntos de unión disponibles, especialmente cicloalquilo unido a espiro, cicloalquenilo unido a espiro, heterociclo unido a espiro (que excluye
15 heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo anteriormente mencionados pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos.

20 Los términos “heterociclo” y “heterocíclico” se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados, parcial o totalmente insaturados, que incluyen los aromáticos (es decir, “heteroarilo”) (por ejemplo, monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o sistemas de anillos
25 tricíclicos de 8 a 16 miembros) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de

carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico puede estar independientemente saturado o parcial o totalmente insaturado. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. (El término “heteroarilio” se refiere a un grupo heteroarilio que lleva un átomo de nitrógeno cuaternario y, por lo tanto, una carga positiva) El grupo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos monocíclicos ilustrativos incluyen azetidínilo, pirrolidínilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, oxazolilo, oxazolidínilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidínilo, isotiazolilo, isotiazolidínilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidínilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidínilo, 2-oxopirrolodínilo, 2-oxoazepínilo, azepínilo, hexahidrodiazepínilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidínilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidropirranilo, morfolínilo, tiamorfolínilo, sulfóxido de tiamorfolínilo, tiamorfolínilsulfona, 1,3-dioxolano y

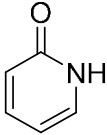
tetrahidro-1,1-dioxotienilo y lo similar. Los grupos heterocíclicos bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, indolinilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, dihidro- 2*H*-benzo[b][1,4]oxazina, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiraniilo, indoliziniilo, benzofurilo, benzofurazaniilo, dihidrobenzo[d]oxazol, cromonilo, cumarinilo, benzopiraniilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furolopiridilo (tales como furo[2,3-*c*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo] o furo[2,3-*b*]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), triazinilazepinilo, tetrahydroquinolinilo y similar. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ilustrativos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similar.

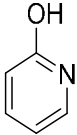
“Heterociclo sustituido” y “heterocíclico sustituido” (tal como “heteroarilo sustituido”) se refieren a heterociclo o grupos heterocíclicos sustituidos con uno o más sustituyentes, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (p. ej., un solo sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos

tales como CF_3 o un grupo alquilo que lleva CCl_3), ciano
nitro, oxo (es decir, $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo,
alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo,
 OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$,
5 NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$,
 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$,
 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$,
 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ o $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, en donde cada aparición de R_a es
independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,
10 alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo;
cada aparición de R_b , R_c y R_d es independientemente
hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o
dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos
opcionalmente forman un heterociclo; y cada aparición de R_e
15 es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo,
cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo. Los propios
sustituyentes ilustrativos pueden a su vez estar
opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes ilustrativos
también incluyen sustituyentes cíclicos fusionados o unidos
20 a espiro en cualquier punto o puntos de unión disponibles,
especialmente cicloalquilo unido a espiro, cicloalquenilo
unido a espiro, heterociclo unido a espiro (que excluye
heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo
fusionado, heterociclo fusionado o arilo fusionado, donde
25 los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo,

heterociclo y arilo anteriormente mencionados pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos.

El término “oxo” se refiere a grupo sustituyente =O , que puede estar unido a un átomo de carbono del anillo en un ciclo de carbono o heterociclo. Cuando un grupo sustituyente oxo se une a un átomo de carbono del anillo en un grupo aromático, por ejemplo, arilo o heteroarilo, los enlaces en el anillo aromático pueden reorganizarse para satisfacer el requisito de valencia. Por ejemplo, una piridina con un grupo sustituyente 2-oxo puede tener la

estructura de , que también incluye su forma

tautomérica de .

El término “alquilamino” se refiere a un grupo que tiene la estructura -NHR' , en donde R' es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, como se define en la presente descripción. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *iso*-propilamino, ciclopropilamino, *n*-butilamino, *terc*-butilamino, neopentilamino, *n*-pentilamino, hexilamino, ciclohexilamino y lo similar.

El término “dialquilamino” se refiere a un grupo que tiene la estructura $-NRR'$, en donde R y R' son cada uno independientemente alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, como se define en la presente descripción. R y R' pueden ser iguales o diferentes en un resto dialquiamino. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, di(*n*-propil)amino, di(*iso*-propil)amino, di(ciclopropil)amino, di(*n*-butil)amino, di(*terc*-butil)amino, di(neopentil)amino, di(*n*-pentil)amino, di(hexil)amino, di(ciclohexil)amino y lo similar. En determinadas modalidades, R y R' están enlazados para formar una estructura cíclica. La estructura cíclica resultante puede ser aromática o no aromática. Los ejemplos de la estructura cíclica resultante incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo y tetrazolilo.

Los términos “halógeno” o “halo” se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término “sustituido” se refiere a las modalidades en las que una molécula, entidad molecular o grupo sustituyente (p. ej., grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo o

cualquier otro grupo descrito en la presente descripción)
 está sustituido con uno o más sustituyentes, donde la
 valencia lo permita, preferentemente de 1 a 6 sustituyentes,
 en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes
 5 ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, uno o más de
 los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (p. ej., un solo
 sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que
 forman, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo
 alquilo que lleva CCl_3), ciano, nitro, oxo (es decir, $=\text{O}$),
 10 CF_3 , OCF_3 , alquilo, alquilo sustituido con halógeno,
 cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo,
 heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$,
 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$,
 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$,
 15 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$,
 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ o $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, en
 donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno,
 alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo,
 heterociclo o arilo; cada aparición de R_b , R_c y R_d es
 20 independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,
 heterociclo, arilo o dicho R_b y R_c junto con el N al que están
 unidos opcionalmente forman un heterociclo; y cada aparición
 de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo,
 cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo o arilo. En los
 25 sustituyentes ilustrativos antes mencionados, los grupos
 tales como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo,

cicloalqueno, heterociclo y arilo pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos. El término “opcionalmente sustituido” se refiere a las modalidades en las que una molécula, entidad molecular o grupo sustituyente (p. ej., grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo o arilo o cualquier otro grupo descrito en la presente descripción) puede o no estar sustituido con uno o más sustituyentes antes mencionados.

A menos que se indique de cualquier otra manera, se supone que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de la presente invención incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique de cualquier otra manera. El término “sal(es)”, como se emplea en la presente descripción, denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, cuando un compuesto de la presente invención contiene un resto básico, tales como, entre otros, piridina o imidazol, y un resto ácido, tales como, entre otros, fenol o ácido carboxílico, los iones de zwitter (“sales internas”) pueden formarse y se incluyen dentro del término “sal(es)” como

se usa en la presente descripción. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden formarse, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto descrito en la presente descripción con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que precipita la sal, o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos de la presente invención que contienen una entidad básica, tales como, pero no se limitan a, una amina o un anillo de piridina o imidazol, pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácido ilustrativas incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético; por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidrocloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, hidroxietanosulfonatos (p. ej., 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos,

metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (p. ej., 2-naftalenosulfonatos), nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (p. ej., 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, 5 propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos y lo similar.

Los compuestos de la presente invención que 10 contienen una entidad ácida, tales como, pero no se limitan a, un fenol o un ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ilustrativas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, 15 sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con *N,N*-bis(dehidroabietil)etilendiamina), *N*-metil-D-glucaminas, *N*- 20 metil-D-glicamidas, *t*-butilaminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y lo similar. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y 25 butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena

larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Los profármacos y los solvatos de los compuestos de la invención también se contemplan en la presente descripción. El término “profármaco”, tal como se emplea en la presente descripción, indica un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la presente invención, o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la presente invención y las sales o los solvatos de estos pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en la presente descripción como parte de la presente invención. Como se usa en la presente descripción, cualquier estructura representada del compuesto incluye las formas tautoméricas del mismo.

Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos (por ejemplo, los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en varios sustituyentes), que incluyen las formas enantioméricas y las formas diastereoisoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar

sustancialmente libres de otros isómeros (por ejemplo, como un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad específica), o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás u otros
5 estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración *S* o *R* tal como se define en las Recomendaciones de 1974 de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). Las formas racémicas pueden resolverse por métodos físicos,
10 tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoisoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos mediante cualquier
15 método adecuado, que incluyen, entre otros, métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

Los compuestos de la presente invención son, con posterioridad a su preparación, preferentemente aislados
20 y purificados para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor que 90 %, por ejemplo, igual a o mayor que 95 %, igual a o mayor que 99 % de los compuestos (compuestos “sustancialmente puros”), que después se usa o se formula como se describe en la presente
25 descripción. Dichos compuestos “sustancialmente puros” de

la presente invención también se contemplan en la presente descripción como parte de la presente invención.

Se contemplan todos los isómeros configuracionales de los compuestos de la presente invención, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos de la presente invención abarca los isómeros de alqueno *cis* (*Z*) y *trans* (*E*), así como también los isómeros *cis* y *trans* de hidrocarburos cíclicos o anillos heterocíclicos.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de estos pueden elegirse para proporcionar entidades y compuestos estables.

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen en mayor detalle en la presente descripción. A los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^{ta} Ed., portada interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describen allí. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como también las entidades funcionales específicas y la reactividad, se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999), cuyo contenido completo es incorporado en la presente descripción como referencia.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos tales compuestos, que incluyen los isómeros *cis* y *trans*, los
5 enantiómeros *R* y *S*, los diastereómeros, los (d)-isómeros, los (l)-isómeros, las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de estos, que caen dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo
10 alquilo. Se prevé que todos tales isómeros, al igual que las mezclas de estos, se incluyen en la presente invención.

Las mezclas isoméricas que contienen cualquiera de una variedad de relaciones de isómeros pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, cuando
15 solo se combinan dos isómeros, la presente invención contempla todas las mezclas que contienen relaciones de isómeros de 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 o 100:0. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se contemplan relaciones
20 análogas para mezclas de isómeros más complejas.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos descritos en la presente descripción, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo
25 que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que usualmente se

encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que surgen como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente al llevar a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos más abajo, al sustituir

un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse por síntesis asimétrica o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereoisomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoisoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Se apreciará que los compuestos, como se describe en la presente descripción, pueden sustituirse con cualquier número de sustituyentes o entidades funcionales. En general, el término “sustituido” ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, y los sustituyentes contenidos en las fórmulas de esta invención, se refieren al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico. Cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada

posición. Como se usa en la presente descripción, se contempla que el término “sustituido” incluya todos los sustituyentes de compuestos orgánicos posibles. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen

5 sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. A los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier posible

10 sustituyente de compuestos orgánicos descritos en la presente descripción que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Además, esta invención no pretende estar limitada de ninguna manera por los posibles sustituyentes de compuestos orgánicos. Las combinaciones de sustituyentes

15 y variables previstas por esta invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables útiles en el tratamiento, por ejemplo, de trastornos proliferativos. El término “estable”, como se usa en la presente descripción, se

20 refiere preferentemente a compuestos que poseen la estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser detectado y preferentemente durante un período de tiempo suficiente para ser útil para

25 los fines detallados en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, los términos “cáncer” y, de manera equivalente, “tumor” se refieren a una afección en la que las células de origen del huésped que se replican anormalmente están presentes en una cantidad detectable en un sujeto. El cáncer puede ser un cáncer maligno o no maligno. Los cánceres o tumores incluyen, pero no se limitan a, cáncer del tracto biliar; cáncer de cerebro; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer de endometrio; cáncer de esófago; cáncer gástrico (de estómago); neoplasias intraepiteliales; leucemias; linfomas; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (p. ej., microcíticos y no microcíticos); melanoma; neuroblastomas; cáncer oral; cáncer de ovario; cáncer de páncreas; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer renal (de riñón); sarcomas; cáncer de piel; cáncer testicular; cáncer de tiroides; así como otros carcinomas y sarcomas. Los cánceres pueden ser primarios o metastásicos. Las enfermedades distintas del cáncer pueden estar asociadas con la alternancia mutacional del componente de las vías de señalización de Ras y el compuesto descrito en la presente descripción puede usarse para tratar estas enfermedades no cancerosas. Tales enfermedades no cancerosas pueden incluir: neurofibromatosis; síndrome LEOPARD; síndrome de Noonan; síndrome de Legius; síndrome de Costello; síndrome cardio-facio-cutáneo; fibromatosis gingival hereditaria tipo 1;

síndrome linfoproliferativo autoinmunitario; y
malformación capilar-malformación arteriovenosa.

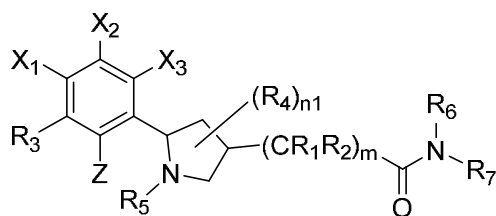
Como se usa en la presente descripción, “cantidad efectiva” se refiere a cualquier cantidad que sea necesaria
5 o suficiente para lograr o promover un resultado deseado. En algunos casos, una cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva es cualquier cantidad que sea necesaria o suficiente para promover o lograr una respuesta biológica
10 deseada en un sujeto. La cantidad efectiva para cualquier aplicación particular puede variar en dependencia de factores tales como la enfermedad o la afección que se está tratando, el agente particular que se está administrando, el tamaño del sujeto o la gravedad de la
15 enfermedad o la afección. Un experto en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad efectiva de un agente particular sin necesidad de una experimentación indebida.

Como se usa en la presente descripción, el término “sujeto” se refiere a un animal vertebrado. En una
20 modalidad, el sujeto es un mamífero o una especie de mamífero. En una modalidad, el sujeto es un humano. En otras modalidades, el sujeto es un animal vertebrado no humano, que incluye, entre otros, primates no humanos, animales de laboratorio, ganado, caballos de carrera,
25 animales domesticados y animales no domesticados.

Compuestos

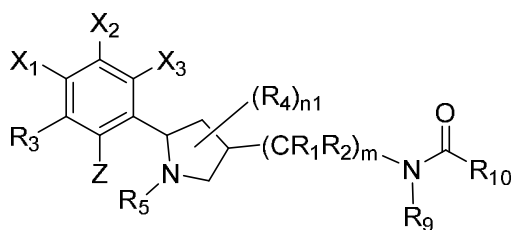
Se describen nuevos compuestos como bloqueadores del canal de potasio Kv1.3. Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que los compuestos descritos en la presente descripción exhiben potentes propiedades inhibitoras del canal de potasio Kv1.3. Adicionalmente, los solicitantes han descubierto sorprendentemente que los compuestos descritos en la presente descripción bloquean selectivamente el canal de potasio Kv1.3 y no bloquean el canal hERG y, por lo tanto, tienen perfiles de seguridad cardiovascular convenientes.

En un aspecto, se describe un compuesto de Fórmula I, I', II, II', III o IV o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



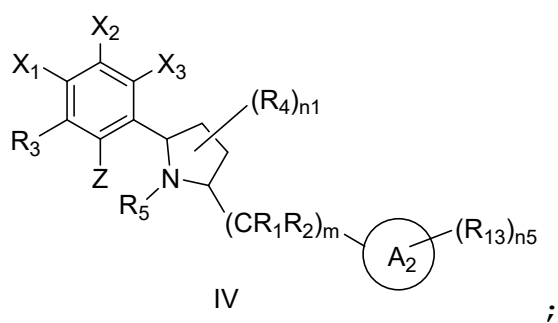
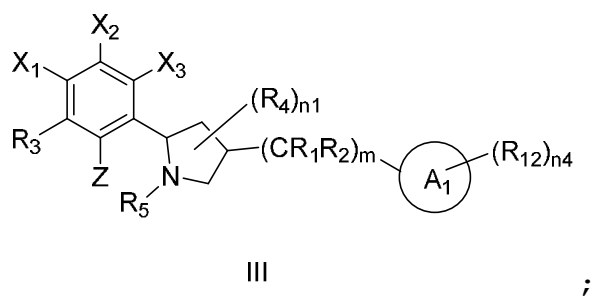
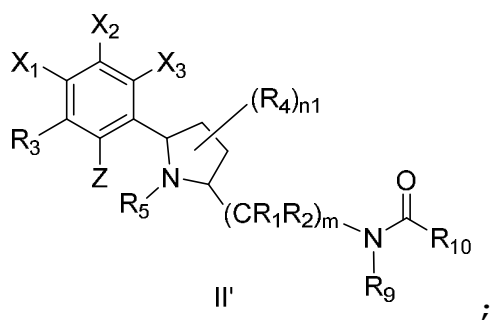
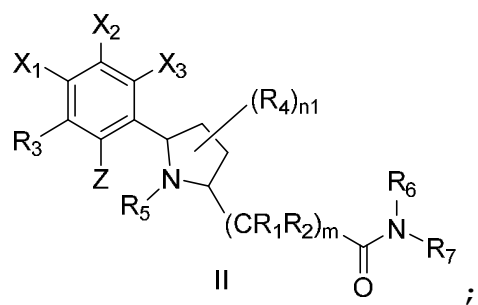
I

;



I'

;



5

en donde

cada aparición de Z es independientemente OR_a;
 cada aparición de X₁ es independientemente H,
 halógeno, CN, alquilo, cicloalquilo,
 cicloalquilo halogenado, o alquilo halogenado;

10

cada aparición de X_2 es independientemente H,
halógeno, CN, alquilo, cicloalquilo,
cicloalquilo halogenado o alquilo halogenado;
cada aparición de X_3 es independientemente H,
5 halógeno, CN, alquilo, cicloalquilo,
cicloalquilo halogenado o alquilo halogenado;
o alternativamente X_1 y X_2 y los átomos de carbono
a los que están conectados juntos forman un arilo
de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
10 o alternativamente X_2 y X_3 y los átomos de carbono
a los que están conectados tomados juntos forman
un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente
sustituido;
cada aparición de R_1 es independientemente H,
15 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
arilo, heteroarilo, alquilarilo,
alquilheteroarilo, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a ,
halógeno, NR_aR_b , o $NR_b(C=O)R_a$;
cada aparición de R_2 es independientemente H,
20 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
arilo, heteroarilo, alquilarilo,
alquilheteroarilo, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a ,
halógeno, NR_aR_b o $NR_b(C=O)R_a$;
o alternativamente R_1 y R_2 tomados junto con el
25 átomo de carbono al que están conectados forman
un cicloalquilo o heterociclo saturado;

cada aparición de R_3 es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 arilo, heteroarilo, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a ,
 halógeno, NR_aR_b o $NR_b(C=O)R_a$;

5 cada aparición de R_4 es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 arilo, heteroarilo, alquilarilo,
 alquilheteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , OR_a ,
 $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, oxo, $(C=O)R_a$, $O(C=O)R_a$, $(C=O)OR_a$ o
 10 $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$;

o alternativamente dos grupos R_4 tomados junto
 con el o los átomos de carbono al que están
 conectados forman un cicloalquilo o heterociclo
 de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

15 cada aparición de R_5 es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 arilo, heteroarilo, alquilarilo,
 alquilheteroarilo, $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$,
 $(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$, o SO_2R_a ;

20 cada aparición de R_6 es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 heteroarilo, alquilarilo, o alquilheteroarilo;

cada aparición de R_7 es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 25 heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;

o alternativamente R_6 y R_7 tomados junto con el
 átomo de nitrógeno al que están conectados forman
 un heterociclo que comprende el átomo de nitrógeno
 y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno
 5 seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;
 en donde el heterociclo está opcionalmente
 sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno
 seleccionado independientemente del grupo que
 consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo
 10 halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 ,
 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$,
 $NR_8(C=O)R_8$, y oxo donde la valencia lo permita;
 cada aparición de R_9 es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 15 arilo, heteroarilo, alquilarilo,
 alquilheteroarilo, $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_{n_2}OR_a$,
 $(C=O)(CR_aR_b)_{n_2}NR_aR_b$ o SO_2R_a ;
 cada aparición de R_{10} es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 20 heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;
 A_1 es arilo o heteroarilo;
 A_2 es arilo o heteroarilo;
 cada aparición de R_{12} es independientemente H,
 alquilo, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , halógeno,
 25 $(CR_aR_b)_{n_2}OR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n_2}NR_aR_b$ o
 $(CR_aR_b)_{n_2}NR_b(C=O)R_a$;

cada aparición de R_{13} es independientemente H, alquilo, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , halógeno, $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR$, o $(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$;

5 cada aparición de R_a y R_b son independientemente H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclo saturado que comprende 1-3 heteroátomos cada uno seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, arilo o heteroarilo; o alternativamente R_a y R_b

10 junto con el átomo de carbono o nitrógeno al que están conectados forman un cicloalquilo o heterociclo que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;

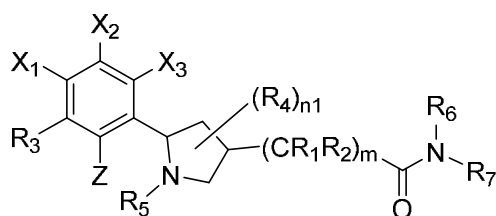
15 el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo en X_1 , X_2 , X_3 , A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_a , o R_b , cuando corresponda, están opcionalmente sustituidos por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado

20 independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$, y oxo donde la valencia lo permita;

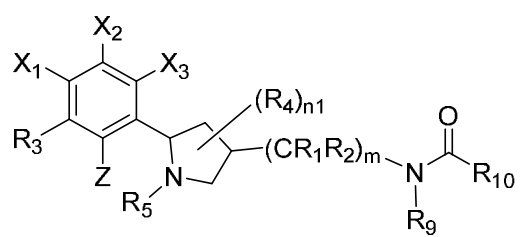
25 cada aparición de R_8 es independientemente H, alquilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

o alternativamente los dos grupos R_8 junto con el
 átomo de nitrógeno al que están conectados forman
 un heterociclo opcionalmente sustituido que
 comprende el átomo de nitrógeno y 0-3
 5 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado
 del grupo que consiste en N, O y S;
 cada aparición de m es independientemente 0, 1,
 2 o 3;
 cada aparición de n_1 es independientemente un
 10 número entero de 0-3 en donde la valencia lo
 permita;
 cada aparición de n_2 es independientemente un
 número entero de 0-3;
 n_4 es un número entero de 0-3; y
 15 n_5 es un número entero de 0-3.

En otro aspecto, se describe un compuesto de
 Fórmula I, I', II, II', III o IV o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este,

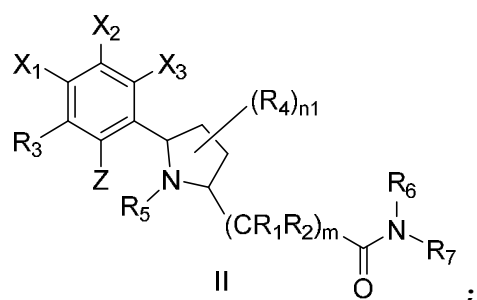


I ;



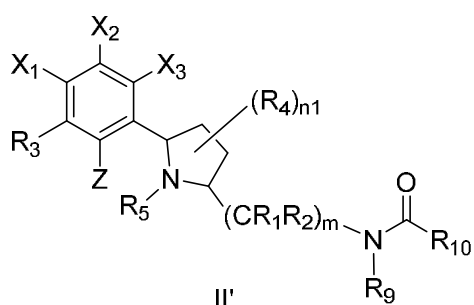
I'

;



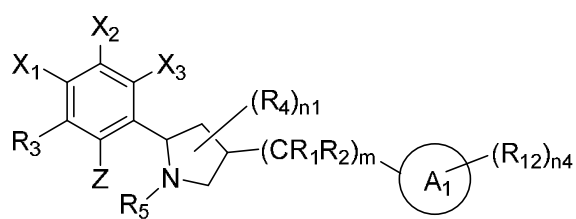
II

;



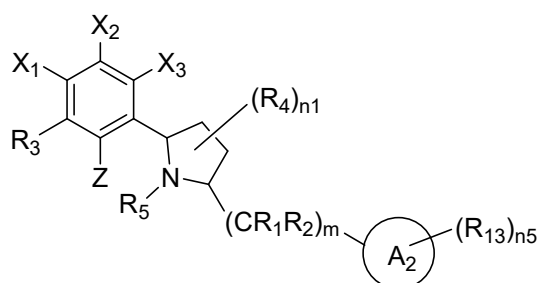
II'

;



III

;



IV

;

5

en donde

cada aparición de Z es independientemente OR_a;
 cada aparición de X₁ es independientemente H,
 halógeno, CN, alquilo, cicloalquilo,
 cicloalquilo halogenado, o alquilo halogenado;
 5 cada aparición de X₂ es independientemente H,
 halógeno, CN, alquilo, cicloalquilo,
 cicloalquilo halogenado o alquilo halogenado;
 cada aparición de X₃ es independientemente H,
 halógeno, CN, alquilo, cicloalquilo,
 10 cicloalquilo halogenado o alquilo halogenado;
 o alternativamente X₁ y X₂ y los átomos de carbono
 a los que están conectados juntos forman un arilo
 de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
 o alternativamente X₂ y X₃ y los átomos de carbono
 15 a los que están conectados tomados juntos forman
 un arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente
 sustituido;
 cada aparición de R₁ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 20 arilo, heteroarilo, alquilarilo,
 alquilheteroarilo, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a,
 halógeno, NR_aR_b, o NR_b(C=O)R_a;
 cada aparición de R₂ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 25 arilo, heteroarilo, alquilarilo,

alquilheteroarilo, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a,
 halógeno, NR_aR_b o NR_b(C=O)R_a;
 o alternativamente R₁ y R₂ tomados junto con el
 átomo de carbono al que están conectados forman
 un cicloalquilo o heterociclo saturado;
 cada aparición de R₃ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 arilo, heteroarilo, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a,
 halógeno, NR_aR_b o NR_b(C=O)R_a;
 cada aparición de R₄ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 (CR_aR_b)_{n2}OR_a, o (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b;
 o alternativamente dos grupos R₄ tomados junto
 con el o los átomos de carbono al que están
 conectados forman un cicloalquilo o heterociclo
 de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;
 cada aparición de R₅ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 arilo, heteroarilo, alquilarilo,
 alquilheteroarilo, (C=O)R_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a,
 (C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b, o SO₂R_a;
 cada aparición de R₆ es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 heteroarilo, alquilarilo, o alquilheteroarilo;

cada aparición de R_7 es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;
 o alternativamente R_6 y R_7 tomados junto con el
 5 átomo de nitrógeno al que están conectados forman
 un heterociclo que comprende el átomo de nitrógeno
 y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno
 seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;
 en donde el heterociclo está opcionalmente
 10 sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno
 seleccionado independientemente del grupo que
 consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo
 halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 ,
 $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$,
 15 $NR_8(C=O)R_8$, y oxo donde la valencia lo permita;
 cada aparición de R_9 es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado,
 arilo, heteroarilo, alquilarilo,
 alquilheteroarilo, $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$,
 20 $(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$ o SO_2R_a ;
 cada aparición de R_{10} es independientemente H,
 alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo,
 heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;
 A_1 es arilo o heteroarilo;
 25 A_2 es arilo o heteroarilo;

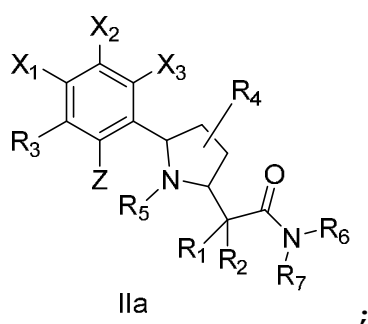
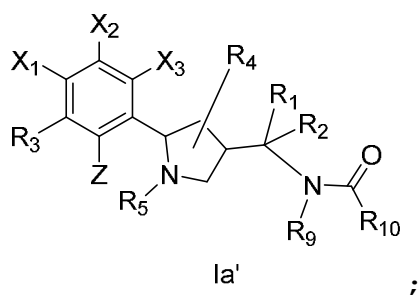
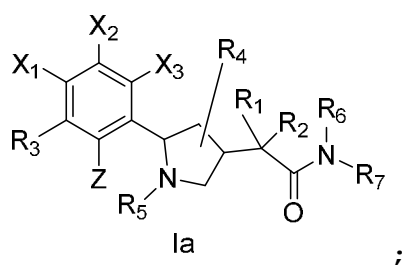
cada aparición de R_{12} es independientemente H,
 alquilo, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , halógeno,
 $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$ o
 $(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$;
 5 cada aparición de R_{13} es independientemente H,
 alquilo, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , halógeno,
 $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR$, o
 $(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$;
 cada aparición de R_a y R_b son independientemente
 10 H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterociclo
 saturado que comprende 1-3 heteroátomos cada uno
 seleccionado del grupo que consiste en N, O y S,
 arilo o heteroarilo; o alternativamente R_a y R_b
 junto con el átomo de carbono o nitrógeno al que
 15 están conectados forman un cicloalquilo o
 heterociclo que comprende el átomo de nitrógeno
 y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno
 seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;
 el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y
 20 heteroarilo en X_1 , X_2 , X_3 , A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ,
 R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_a , o R_b , cuando
 corresponda, están opcionalmente sustituidos por
 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en
 25 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado,
 alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_0-$

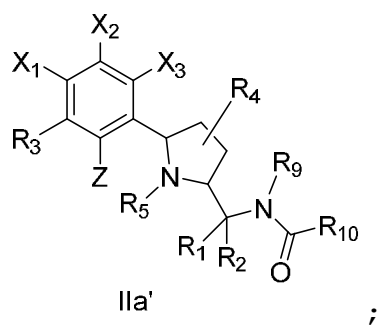
$2OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$, y
 oxo donde la valencia lo permita;
 cada aparición de R_8 es independientemente H,
 alquilo o heterociclo opcionalmente sustituido;
 5 o alternativamente los dos grupos R_8 junto con el
 átomo de nitrógeno al que están conectados forman
 un heterociclo opcionalmente sustituido que
 comprende el átomo de nitrógeno y 0-3
 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado
 10 del grupo que consiste en N, O y S;
 cada aparición de m es independientemente 0, 1,
 2 o 3;
 cada aparición de n_1 es independientemente un
 número entero de 0-3 en donde la valencia lo
 15 permita;
 cada aparición de n_2 es independientemente un
 número entero de 0-3;
 n_4 es un número entero de 0-3; y
 n_5 es un número entero de 0-3.
 20 En algunas modalidades, cada aparición de R_4 es
 independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclo
 saturado, $(CR_aR_b)_{n_2}NR_aR_b$ o $(CR_aR_b)_{n_2}OR_a$; y cada aparición de
 R_5 es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, o
 heterociclo saturado.
 25 En algunas modalidades, al menos una aparición de
 m es 0. En algunas modalidades, cada aparición de m es

independientemente un número entero de 1-3. En algunas modalidades, cada aparición de m es independientemente 2 o 3. En algunas modalidades, cada aparición de m es independientemente 1 o 2. En algunas modalidades, al menos una aparición de m es 1. En algunas modalidades, al menos una aparición de m es 2. En algunas modalidades, al menos una aparición de m es 3.

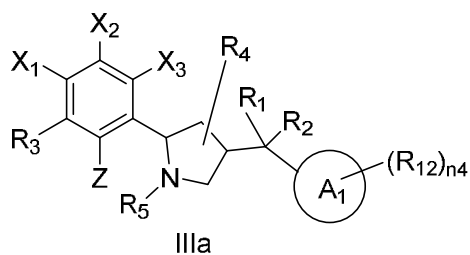
En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de Fórmula Ia, Ia', IIa, IIa', IIIa o IVa:

10

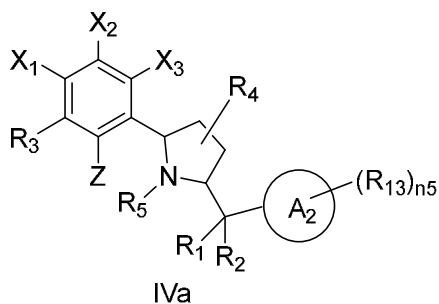




;

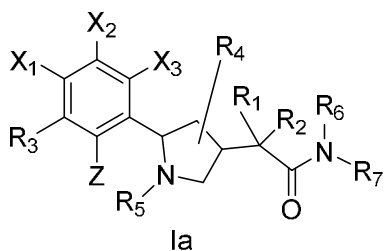


;



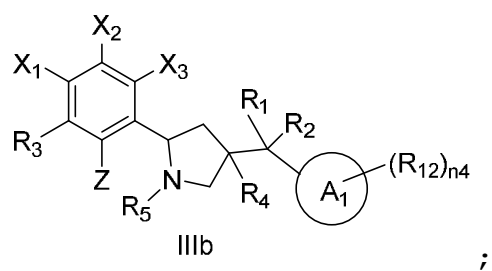
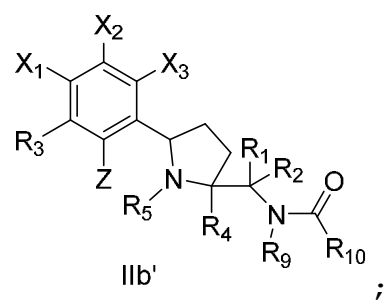
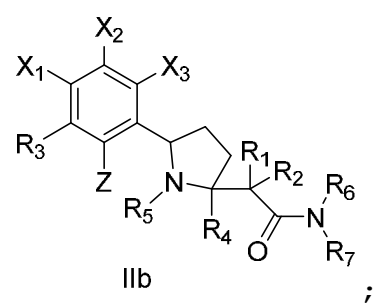
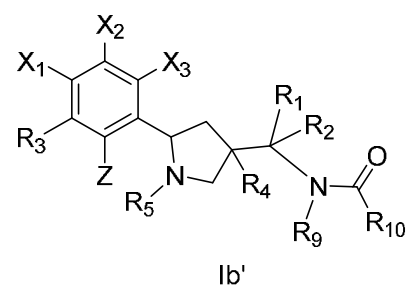
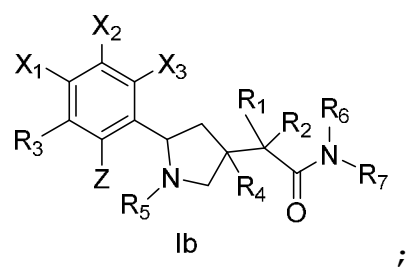
.

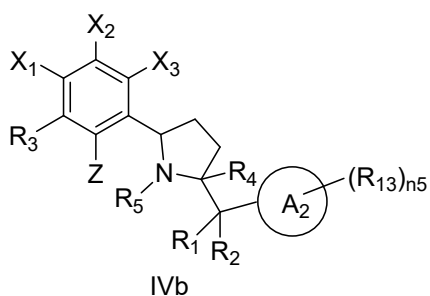
5 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de Fórmula Ia:



.

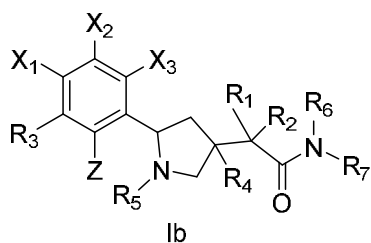
10 En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de Fórmula Ib, Ib', IIb, IIb', IIIb o IVb:





En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de Fórmula Ib:

5



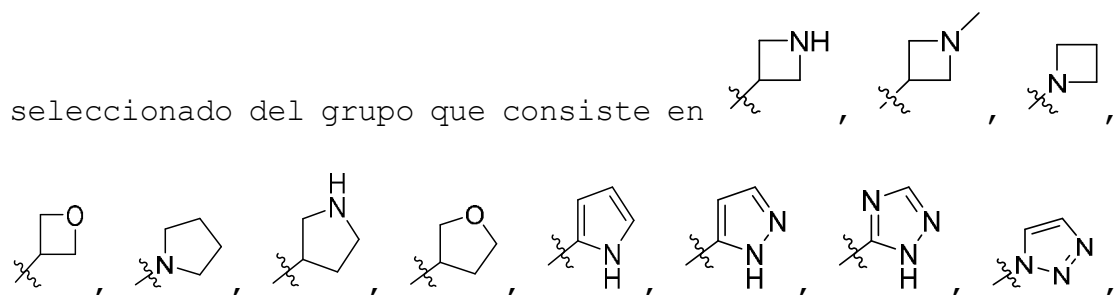
En algunas modalidades, al menos una aparición de R_4 es H, CN, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, CF_3 u OR_a . En algunas modalidades, al menos una aparición de R_4 es halógeno, heterociclo saturado, alquilarilo, alquilheteroarilo, $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, oxo, $(C=O)R_a$, $O(C=O)R_a$, $(C=O)OR_a$ o $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_4 es oxo, $(C=O)R_a$, $O(C=O)R_a$ o $(C=O)OR_a$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_4 es $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_4 es H o alquilo. Los ejemplos no limitantes de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo. En

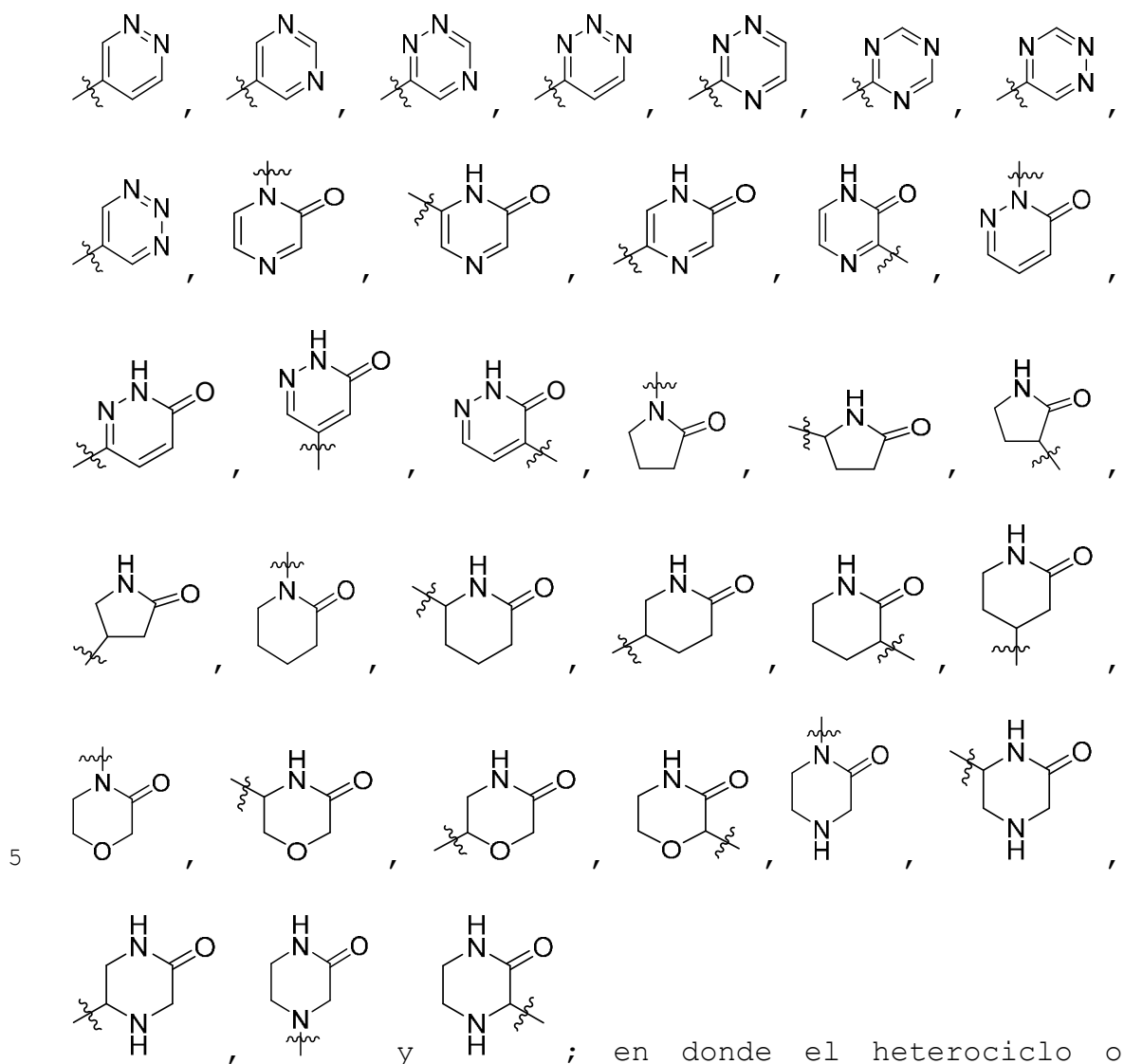
algunas modalidades, al menos una aparición de R_4 es un cicloalquilo. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_4 es halógeno. Los ejemplos no limitantes de halógeno incluyen F, Cl, Br y I.

En algunas modalidades, una o más apariciones de R_4 son $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$ o $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_4 es $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$. En algunas modalidades, una o más apariciones de R_4 son OR_a , NR_aR_b , $-CH_2OR_a$, $-CH_2NR_aR_b$, $-CH_2CH_2OR_a$ o $-CH_2CH_2NR_aR_b$.

En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_4 es NH_2 , CH_2NH_2 o $CH_2CH_2NH_2$. En otras modalidades específicas, al menos una aparición de R_4 es OH , CH_2OH o CH_2NH_2 .

Aun en otras modalidades, al menos una aparición de R_4 es un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados cada uno del grupo que consiste en N, O y S. En modalidades adicionales, al menos una aparición de R_4 es un heterociclo





en donde el heterociclo o heteroarilo saturado está opcionalmente sustituido por ciano, cicloalquilo, alquilo fluorado, cicloalquilo fluorado, halógeno, OH, NH₂, oxo o (C=O)C₁₋₄ alquilo donde la valencia lo permita.

En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R₄ es H, halógeno, alquilo, OR_a, NR_aR_b u oxo. En otras modalidades específicas, al menos una aparición de R₄ es H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, *iso*-Pr, Bu, *iso*-Bu, *sec*-Bu o *terc*-Bu. En otras modalidades específicas, al menos una aparición de R₄ es OH, NH₂, NHMe, NMe₂, NH₂Et, NMeEt,

15

NEt₂ u oxo. Aun en otras modalidades específicas, al menos una aparición de R₄ es H, halógeno, alquilo, OH, NH₂, CN, CF₃ u OCF₃. Aun en otras modalidades específicas, al menos una aparición de R₄ es H, Me o Et.

5 En modalidades adicionales, dos grupos R₄ tomados junto con el o los átomos de carbono al que están conectados forman un cicloalquilo o heterociclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

 En algunas modalidades, al menos una aparición
10 de n₁ es un número entero de 0-2. En algunas modalidades, al menos una aparición de n₁ es 0 o 1. En algunas modalidades, al menos una aparición de n₁ es 0. En algunas modalidades, al menos una aparición de n₁ es 1.

 En algunas modalidades específicas, al menos una
15 aparición de n₁ es 0 y al menos una aparición de R₅ es H o alquilo. En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de n₁ es 1 y al menos una aparición de R₅ es H o alquilo.

 En algunas modalidades, cada aparición R₅ es
20 independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C=O)R_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b o SO₂R_a. En algunas modalidades, al menos una aparición de R₅ es H, alquilo o cicloalquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R₅ es arilo o heteroarilo. En algunas
25 modalidades específicas, al menos una aparición de R₅ es (C=O)R_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b o SO₂R_a. En

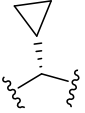
algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_5 es $(C=O)R_a$ o $(C=O)-(CR_aR_b)_{1-2}-OR_a$. En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_5 es $(C=O)-(CR_aR_b)_{1-2}-NR_aR_b$ o $(C=O)NR_aR_b$. En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_5 es $(C=O)NR_aR_b$, $(C=O)CH_2NR_aR_b$ o $(C=O)CH_2CH_2NR_aR_b$. En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_5 es H. En otras modalidades específicas, al menos una aparición de R_5 es metilo. En otras modalidades específicas, al menos una aparición de R_5 es etilo.

En algunas modalidades, cada aparición de R_1 y R_2 es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido con OR_8 , halógeno, cicloalquilo o alquilo fluorado. En algunas modalidades específicas, cada aparición de R_1 y R_2 es independientemente H, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH ,

CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$ o . En otras modalidades específicas, cada aparición de R_1 y R_2 es independientemente H y H, H y Me, Me y Me, H y Et, Me y Et, Et y Et, H y CH_2OH ,

H y CH_2CH_2OH , H y CH_2OCH_3 , H y $CH_2CH_2OCH_3$ o H y . Aun en otras modalidades, cada aparición de la entidad

estructural $-(CR_1R_2)_m-$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CCH_3(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(CH_2OCH_3)-$, $-$

CH_2-CH_2- , $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$,  y .

En algunas modalidades, al menos una aparición de R_1 o R_2 es independientemente cicloalquilo, heterociclo saturado, arilo, heteroarilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_1 o R_2 es independientemente CN,
5 CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , NR_aR_b o $NR_b(C=O)R_a$.

En algunas modalidades, cada aparición de R_6 y R_7 es independientemente cicloalquilo o heterociclo; en donde el cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado
10 independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ y $-(CH_2)_{1-2}OH$. En algunas modalidades, cada aparición de R_6 y R_7 es independientemente H o alquilo; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del
15 grupo que consiste en halógeno, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ y $-(CH_2)_{1-2}OH$. En algunas modalidades específicas, cada aparición de R_6 y R_7 es independientemente H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$. En algunas modalidades, cada aparición de R_6 y R_7 es independientemente alquilarilo o alquilheteroarilo, en
20 donde el alquilarilo o alquilteteroarilo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ y $-(CH_2)_{1-2}OH$.

En algunas modalidades, R_6 y R_7 tomados junto con
25 el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un heterociclo que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3

heteroátomos adicionales cada uno seleccionado del grupo que consiste en N, O y S; en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en

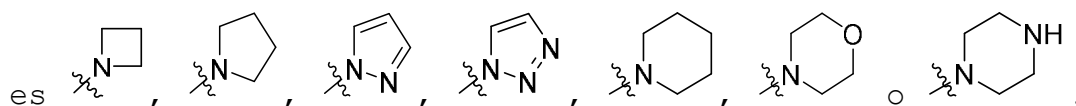
5 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR₈, -(CH₂)₀₋₂OR₈, N(R₈)₂, (C=O)R₈, (C=O)N(R₈)₂, NR₈(C=O)R₈, y oxo donde la valencia lo permita.

En algunas modalidades, R₆ y R₇ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un

10 heterociclo de 4, 5 o 6 miembros; en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo halogenado, halógeno, CN, OH, y -(CH₂)₁₋₂OH. Los ejemplos no limitantes de heterociclo de 4, 5 o 6

15 miembros incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina. En algunas modalidades específicas, el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros está sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en OH y -(CH₂)₁₋₂OH. En algunas

20 modalidades específicas, el heterociclo de 4, 5 o 6 miembros

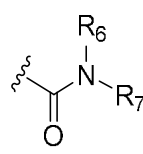


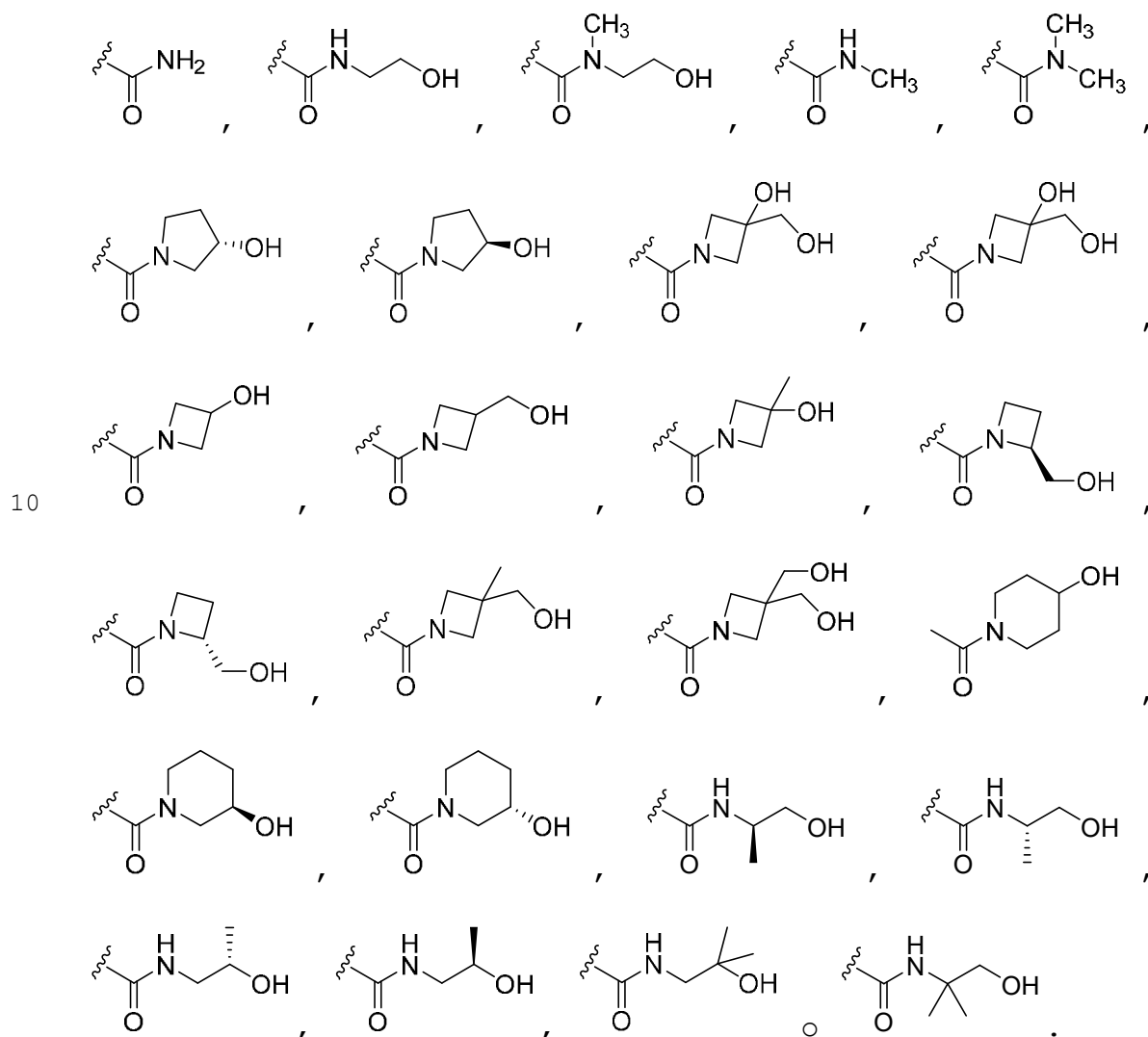
En algunas modalidades específicas, R₆ y R₇ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman azetidina opcionalmente sustituida por alquilo u OH. En otras

25 modalidades específicas, R₆ y R₇ tomados junto con el átomo

de nitrógeno al que están conectados forman pirrolidina
 opcionalmente sustituida por alquilo u OH. En otras
 modalidades específicas, R₆ y R₇ tomados junto con el átomo
 de nitrógeno al que están conectados forman piperidina
 5 opcionalmente sustituida por alquilo u OH.

En modalidades específicas, al menos una aparición

de la entidad estructural  tiene la estructura de

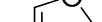


En algunas modalidades, cada aparición de R₉ es
 15 independientemente cicloalquilo, heterociclo saturado,

arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_9 es $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$, $(C=O)NR_aR_b$ o SO_2R_a . En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_9 es H o alquilo. Los ejemplos no limitantes de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo. En otras modalidades específicas, al menos una aparición de R_9 es H o CH_3 .

En modalidades, al menos una aparición de R_{10} es cicloalquilo o heterociclo; en donde el cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ y $-(CH_2)_{1-2}OH$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{10} es H o alquilo; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ y $-(CH_2)_{1-2}OH$. En modalidades adicionales, al menos una aparición de R_{10} es alquilo que está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN y OH. En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_{10} es H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$.

En algunas modalidades, A_1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados cada

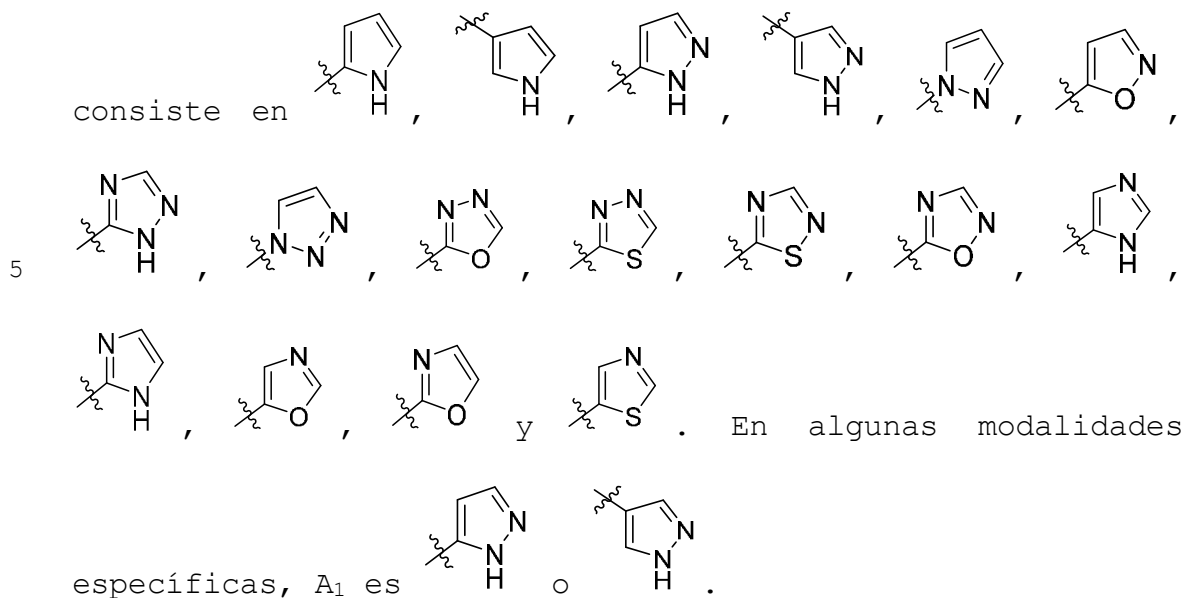
consiste en , , , , , ,

, , , ,  y ; en donde el

En algunas modalidades, A₁ es un heteroarilo que contiene N, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por alquilo, OH, oxo o (C=O)C₁₋₄alquilo donde la valencia lo permita. Los ejemplos no limitantes de

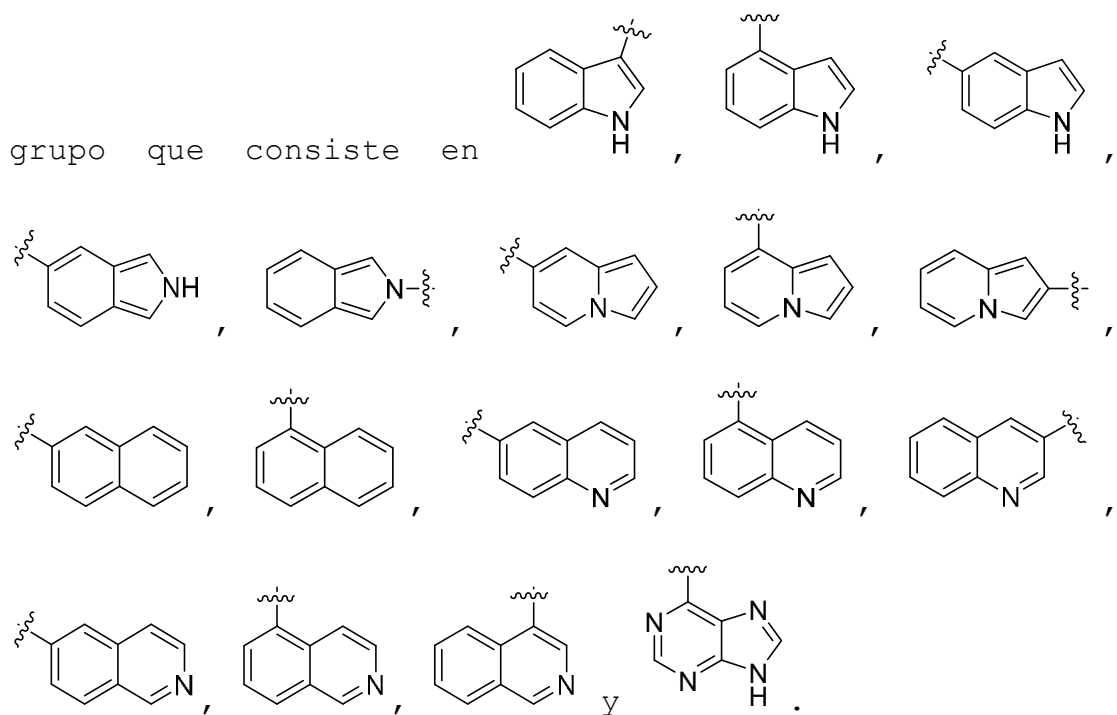
heteroarilo que contiene N incluyen

En algunas modalidades, A₁ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo. En algunas modalidades, A₁ es un heteroarilo de 5 miembros. A₁ se selecciona del grupo que



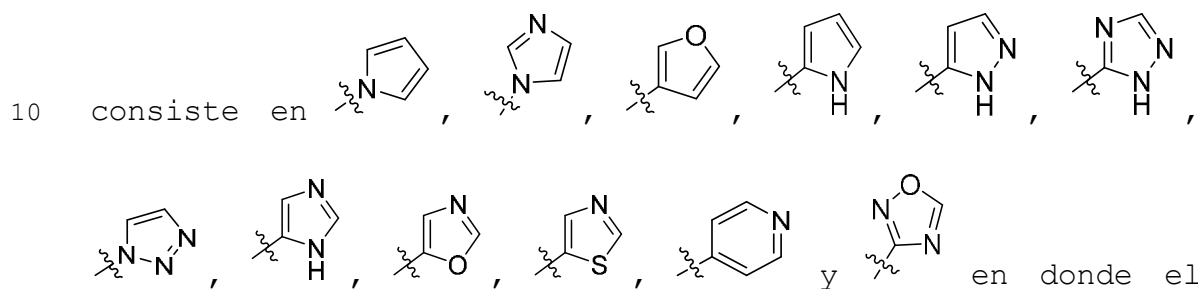
En algunas modalidades, A₁ es un arilo o heteroarilo bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 8 a 16 miembros. Los ejemplos no limitantes de anillos bicíclicos o tricíclicos incluyen bifenilo, naftilo, fenantrenilo, indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-*c*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo] o furo[2,3-*b*]piridinilo), carbazolilo, fenantrolinilo, acridinilo y fenantridinilo.

En algunas modalidades, A₁ se selecciona del



5

En algunas modalidades, A₂ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados cada uno del grupo que consiste en N, O y S. En modalidades adicionales, A₂ es un heteroarilo seleccionado del grupo que



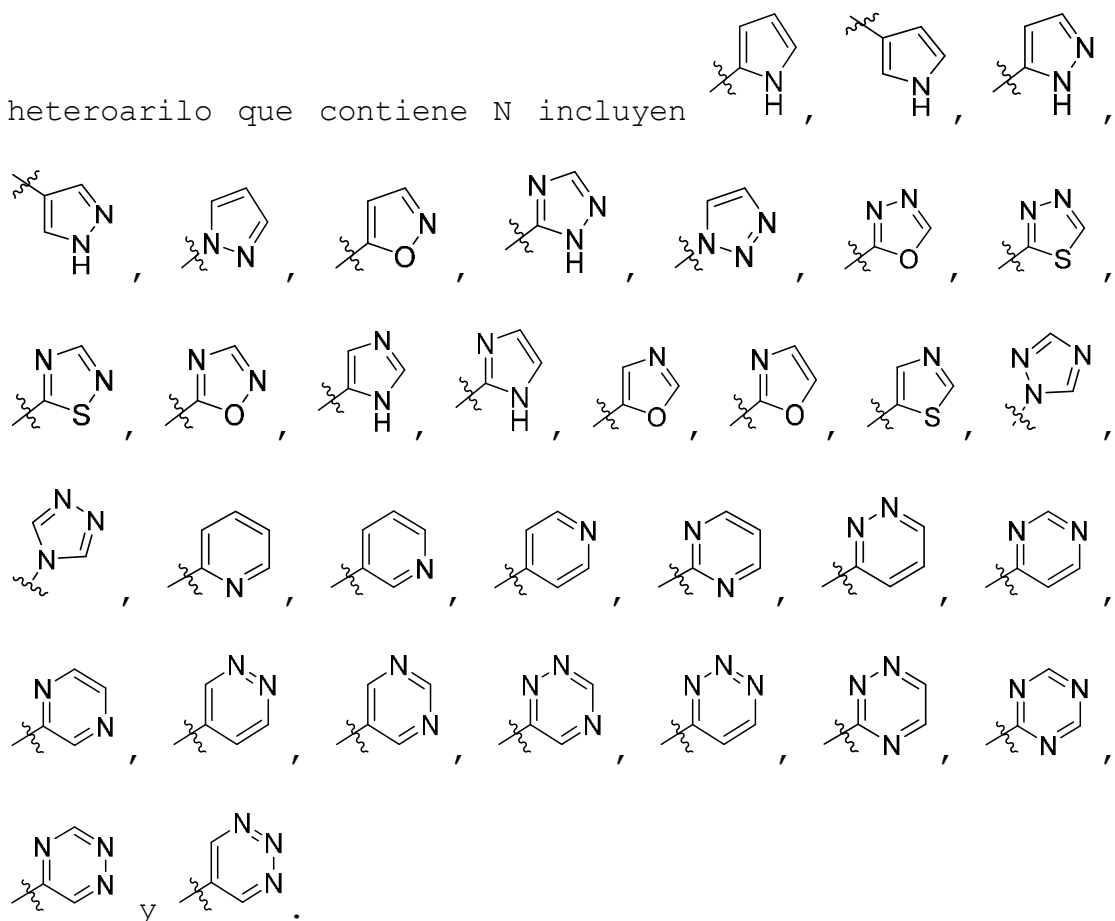
10

heterociclo está opcionalmente sustituido por alquilo, OH, oxo o (C=O)C₁₋₄alquilo donde la valencia lo permita.

En algunas modalidades, A₂ es un heteroarilo que contiene N, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por alquilo, OH, oxo o (C=O)C₁₋₄alquilo donde la valencia lo permita. Los ejemplos no limitantes de

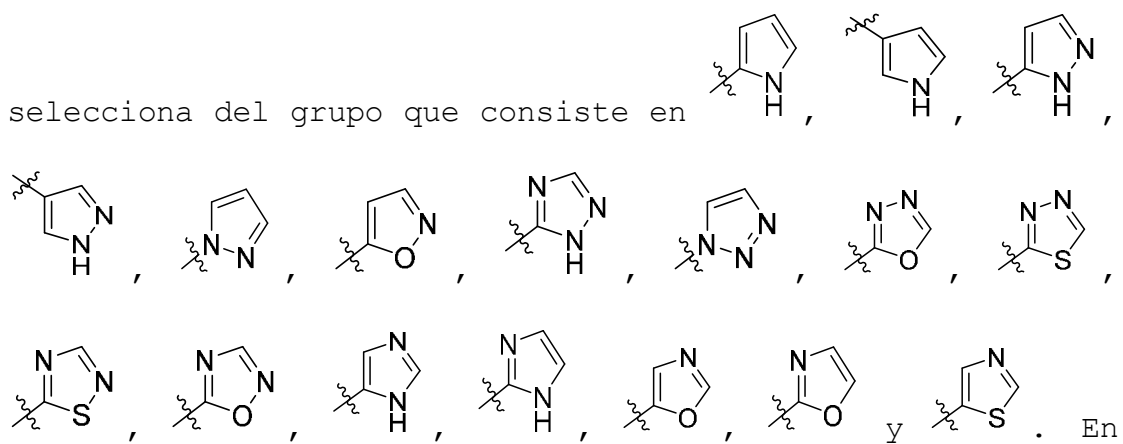
15

heteroarilo que contiene N incluyen

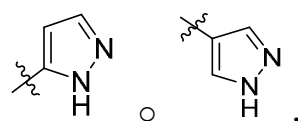


En algunas modalidades, A_2 es un heterociclo de 5 o 6 miembros o fenilo. En algunas modalidades, A_2 es un heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, A_2 se

10 selecciona del grupo que consiste en

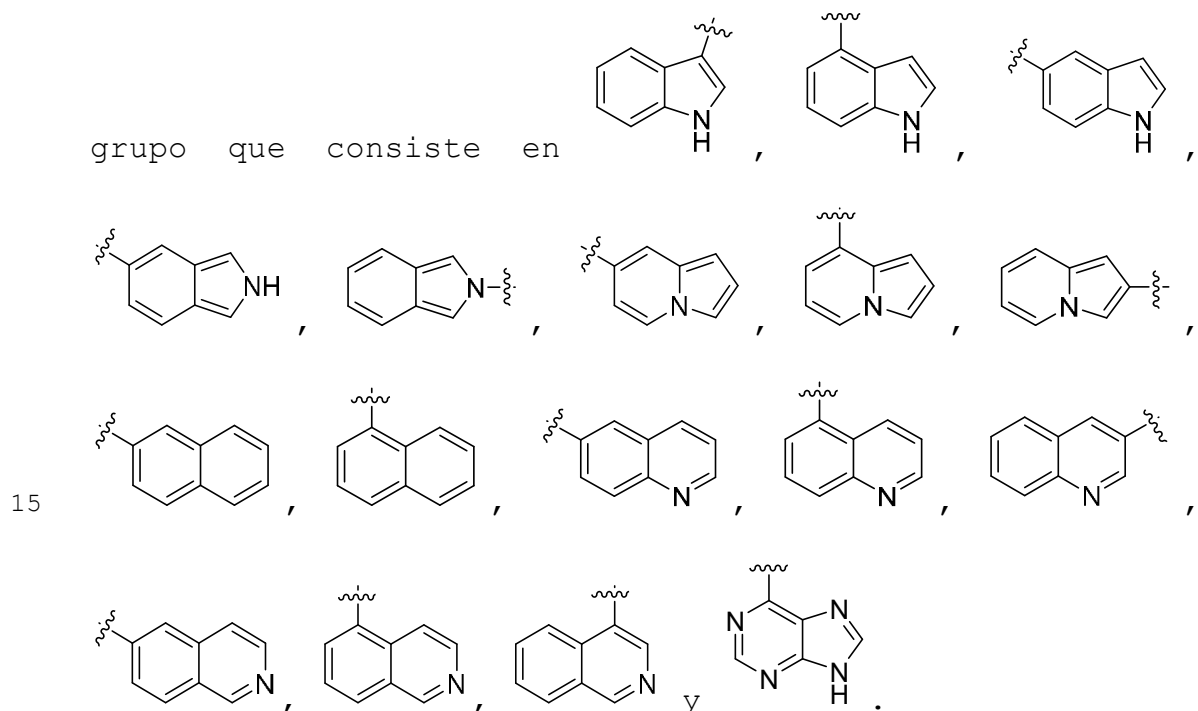


algunas modalidades específicas, A_2 es



En algunas modalidades, A₂ es un arilo o heteroarilo bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 8 a 16 miembros. Los ejemplos no limitantes de anillos bicíclicos o tricíclicos incluyen bifenilo, naftilo, fenantrenilo, indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-*c*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo] o furo[2,3-*b*]piridinilo), carbazolilo, fenantrolinilo, acridinilo y fenantridinilo.

En algunas modalidades, A₂ se selecciona del



En algunas modalidades, cada aparición de R₁₂ es independientemente H, alquilo, CF₃ o halógeno. En modalidades, al menos una aparición de R₁₂ es CN, CF₃, OCF₃,

OR_a o SR_a . En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{12} es halógeno, NR_aR_b o $NR_b(C=O)R_a$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{12} es OR_a , SR_a o NR_aR_b . En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{12} es $NR_b(C=O)R_a$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{12} es $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$ o $(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{12} es H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{12} es H, alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{12} es H, Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu, CF_2H , CF_2Cl o CF_3 . En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_{12} es H.

En algunas modalidades, cada aparición de R_{13} es independientemente H, alquilo, CF_3 o halógeno. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{13} es CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a o SR_a . En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{13} es halógeno, NR_aR_b o $NR_b(C=O)R_a$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{13} es OR_a , SR_a o NR_aR_b . En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{13} es $NR_b(C=O)R_a$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{12} es $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$ o $(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{13} es H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{13} es H, alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{13} es H, alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de

R₁₃ es H, Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu, CF₂H, CF₂Cl o CF₃. En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R₁₃ es H.

En algunas modalidades, n₄ es un número entero de 0-3. En algunas modalidades, n₄ es un número entero de 1-3. En algunas modalidades, n₄ es 0. En algunas modalidades, n₄ es 1 o 2. En algunas modalidades, n₄ es 1.

En algunas modalidades, n₅ es un número entero de 0-3. En algunas modalidades, n₅ es un número entero de 1-3. En algunas modalidades, n₅ es 0. En algunas modalidades, n₅ es 1 o 2. En algunas modalidades, n₅ es 1.

En algunas modalidades, al menos una aparición de Z es OR_a. En algunas modalidades, al menos una aparición de Z es OH u O-(C₁-C₄ alquilo). En algunas modalidades, al menos una aparición de Z es OH, OMe, OEt, OPr, *Oi*-Pr, O*Bu*, *Oi*-*Bu*, *Osec*-*Bu* u *Ot*-*Bu*. En algunas modalidades, al menos una aparición de Z es OH.

En algunas modalidades, cada aparición de X₁ es independientemente H, halógeno, CN, alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo o cicloalquilo halogenado. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es H o halógeno. En otras modalidades, al menos una aparición de X₁ es alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es cicloalquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es H, F, Cl, Br,

Me, CF₂H, CF₂Cl o CF₃. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es H, F o Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es F o Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es H o Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es F. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es CF₃ o CF₂H. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es CF₂Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₁ es H.

En algunas modalidades, cada aparición de X₂ es independientemente H, halógeno, CN, alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo o cicloalquilo halogenado. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₂ es H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₂ es H o halógeno. En otras modalidades, al menos una aparición de X₂ es alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₂ es cicloalquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₂ es H, F, Cl, Br, Me, CF₂H, CF₂Cl o CF₃. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₂ es H, F o Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₂ es F o Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₂ es H o Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₂ es F. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₂ es Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X₂ es CF₃ o CF₂H. En

algunas modalidades, al menos una aparición de X_2 es CF_2Cl .

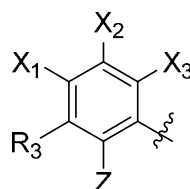
En algunas modalidades, al menos una aparición de X_2 es H.

En algunas modalidades, cada aparición de X_3 es independientemente H, halógeno, CN, alquilo, alquilo
5 halogenado, cicloalquilo o cicloalquilo halogenado. En algunas modalidades, al menos una aparición de X_3 es H, halógeno, alquilo o alquilo halogenado. En algunas modalidades, al menos una aparición de X_3 es H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al
10 menos una aparición de X_3 es H o halógeno. En otras modalidades, al menos una aparición de X_3 es alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de X_3 es H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl o CF_3 . En algunas modalidades, al menos una aparición de X_3 es H, F
15 o Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X_3 es F o Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X_3 es H o Cl. En algunas modalidades, al menos una aparición de X_3 es F. En algunas modalidades, al menos una aparición de X_3 es Cl. En algunas modalidades, al menos
20 una aparición de X_3 es CF_3 o CF_2H . En algunas modalidades, al menos una aparición de X_3 es CF_2Cl . En algunas modalidades, al menos una aparición de X_3 es H.

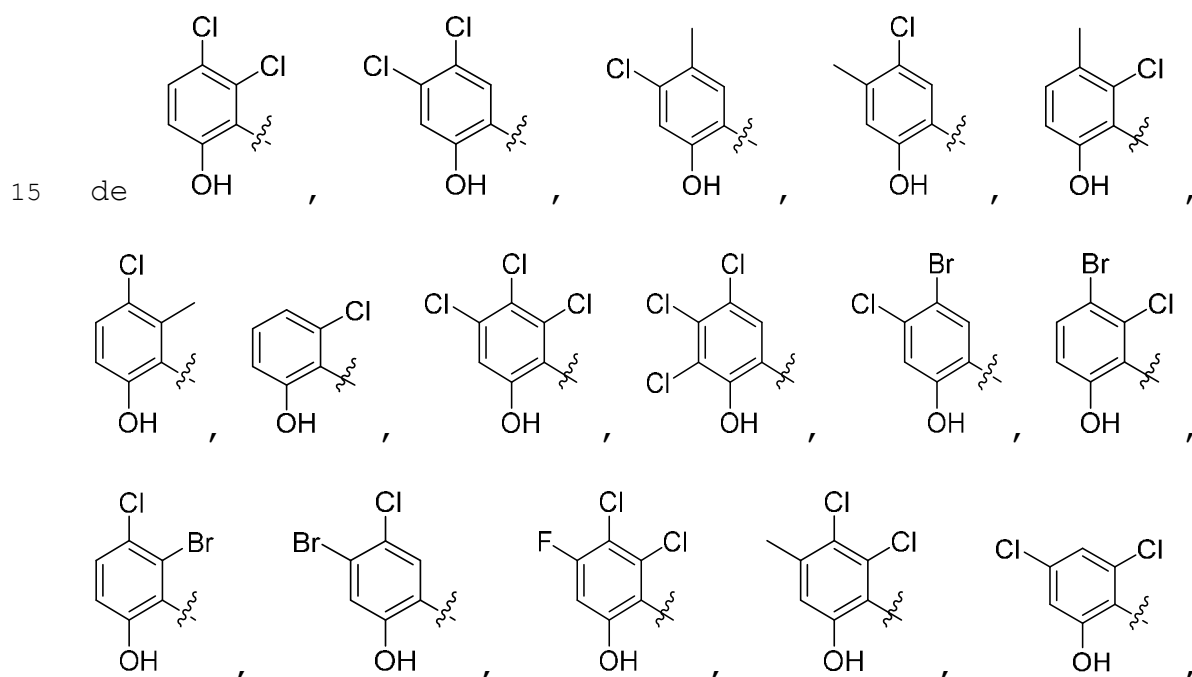
En modalidades, al menos una aparición de R_3 es H, alquilo, CF_3 o halógeno. En modalidades, al menos una
25 aparición de R_3 es cicloalquilo o heterociclo saturado. En modalidades, al menos una aparición de R_3 es arilo o

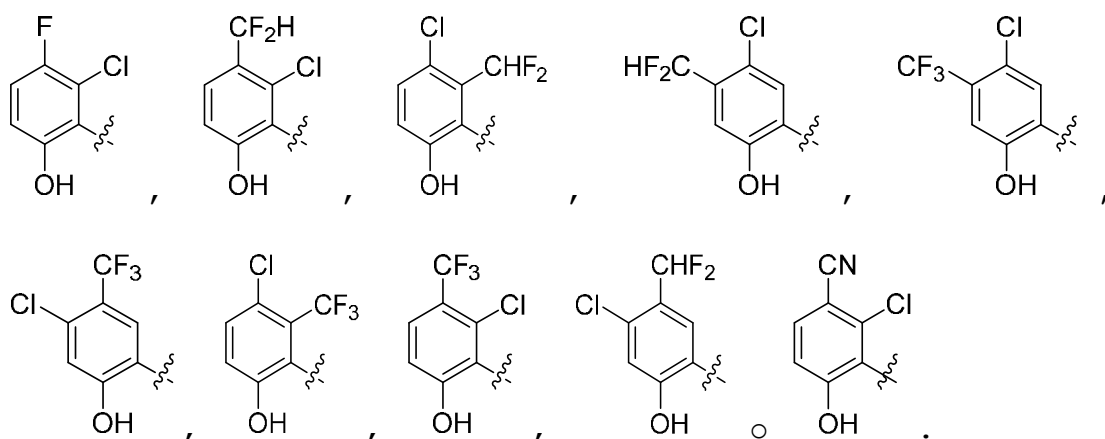
heteroarilo. En modalidades, al menos una aparición de R_3 es CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a o SR_a . En modalidades, al menos una aparición de R_3 es halógeno, NR_aR_b o $NR_b(C=O)R_a$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_3 es OR_a , SR_a o NR_aR_b . En algunas modalidades, al menos una aparición de R_3 es $NR_b(C=O)R_a$. En alguna modalidad, al menos una aparición de R_3 es H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_3 es H, alquilo fluorado o alquilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_3 es H, Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu, CF_2H , CF_2Cl o CF_3 . En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_3 es H.

En algunas modalidades, al menos una aparición

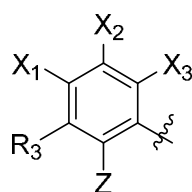


de la entidad estructural tiene la estructura

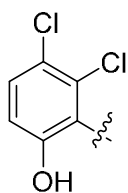




En algunas modalidades, al menos una aparición



de la entidad estructural tiene la estructura

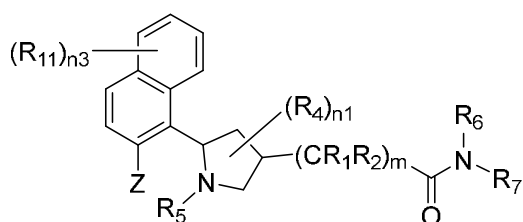


5 de

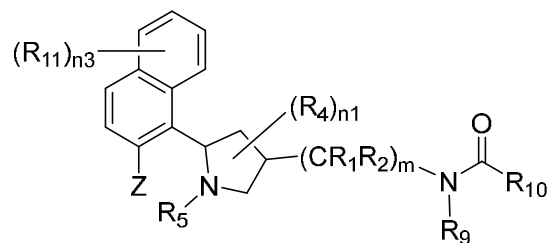
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I,

I', II, II', III o IV tiene una estructura de Fórmula Ic,

Ic', Id, Id', IIc, IIc', IId, IId', IIId, IIId, IVc o IVd:



Ic

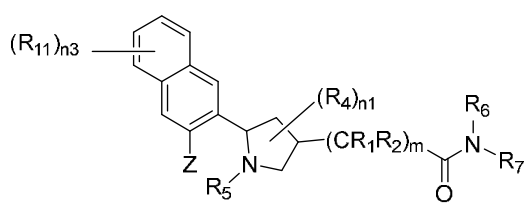


Ic'

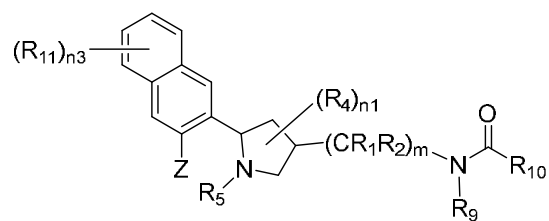
10

;

;



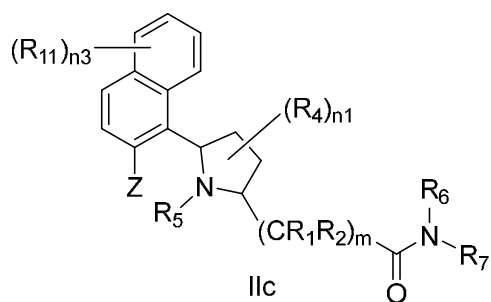
Id



Id'

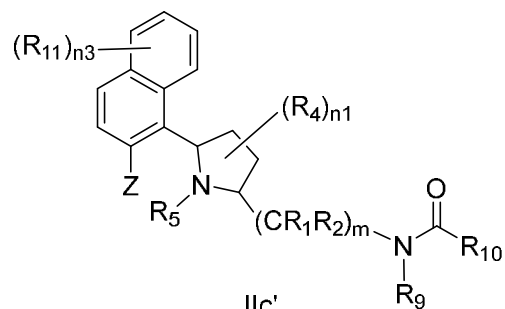
;

;



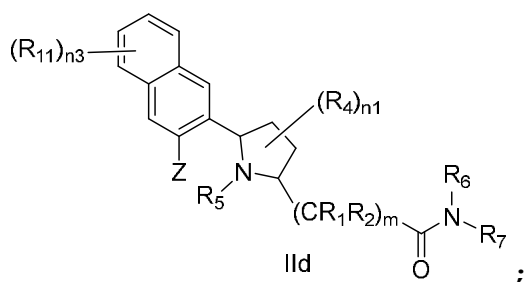
IIc

;



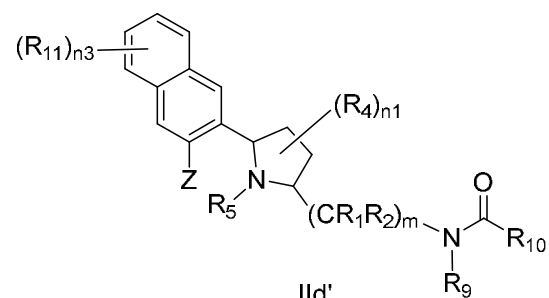
IIc'

;



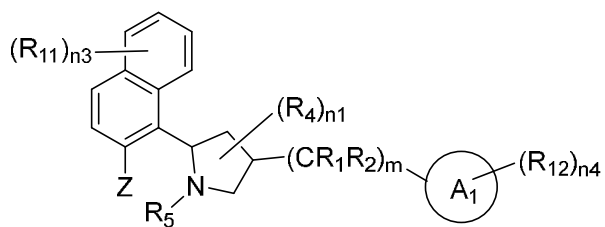
IIId

;



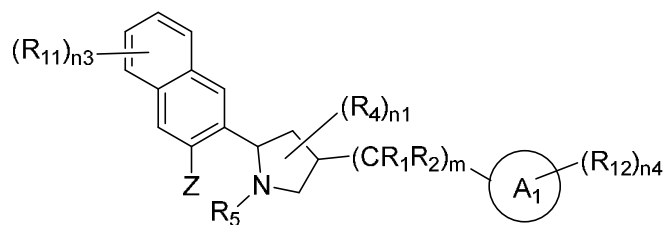
IIId'

;



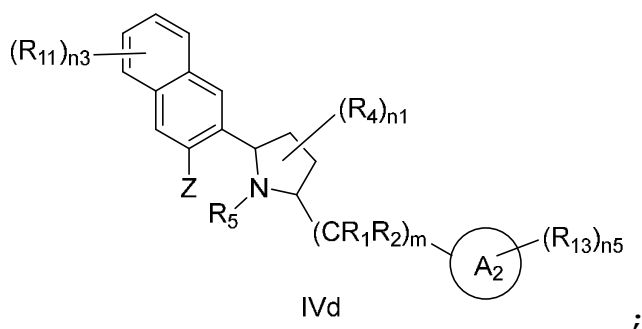
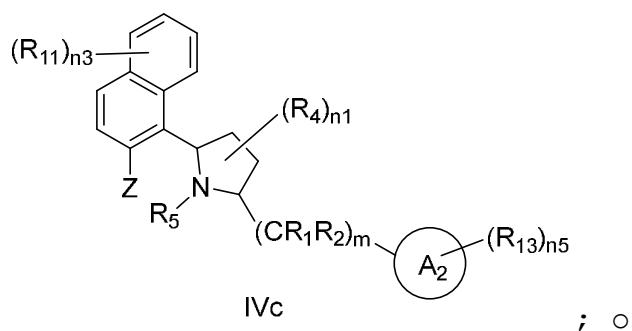
IIIc

;



IIIId

;



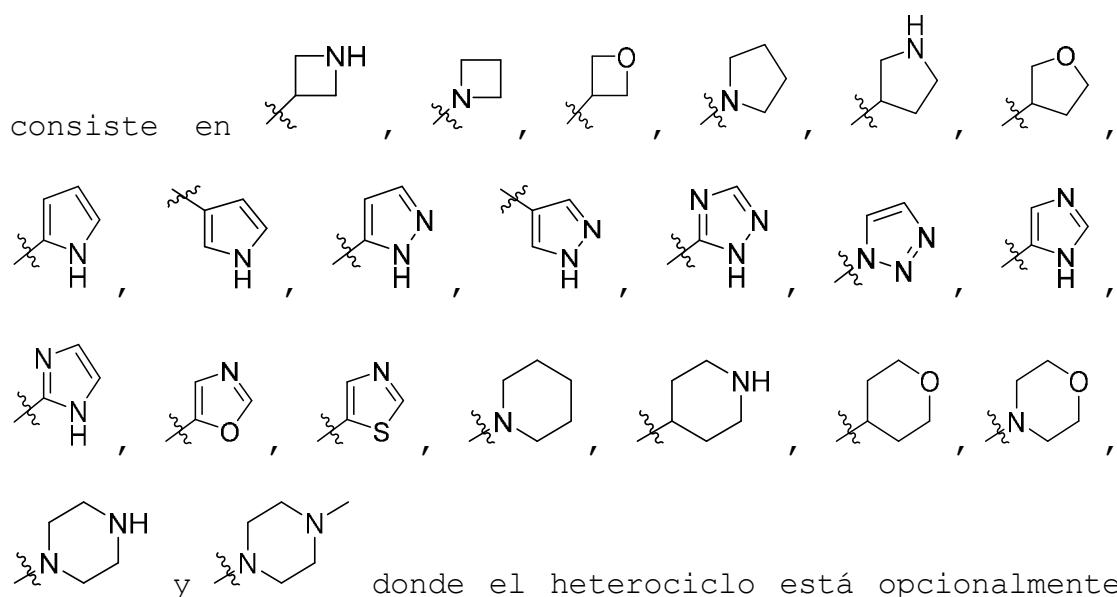
en donde cada aparición de R_{11} es independientemente H,
 5 halógeno, alquilo fluorado o alquilo; y cada aparición de
 n_3 es independientemente un número entero de 0-3.

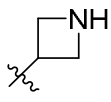
En algunas modalidades, cada aparición de n_3 es
 independientemente un número entero de 0-3. En algunas
 modalidades, al menos una aparición de n_3 es un número
 10 entero de 1-3. En algunas modalidades, al menos una
 aparición de n_3 es 0. En algunas modalidades, al menos una
 aparición de n_3 es 1 o 2. En algunas modalidades, al menos
 una aparición de n_3 es 1.

En algunas modalidades, cada aparición de R_{11} es
 15 independientemente H, halógeno, alquilo fluorado o alquilo.
 En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{11} es H o
 halógeno. En algunas modalidades, al menos una aparición de
 R_{11} es alquilo o alquilo fluorado. En algunas modalidades,

al menos una aparición de R_{11} es H, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 o Me.
En algunas modalidades, al menos una aparición de R_{11} es H.

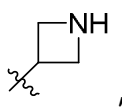
En algunas modalidades, al menos una aparición de R_a o R_b es independientemente H, alquilo, cicloalquilo,
5 heterociclo saturado, arilo o heteroarilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_a o R_b es independientemente H, alquilo o alquenilo. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_a o R_b es independientemente H, Me, Et, Pr o Bu. En algunas
10 modalidades, al menos una aparición de R_a o R_b es independientemente un heterociclo seleccionado del grupo que

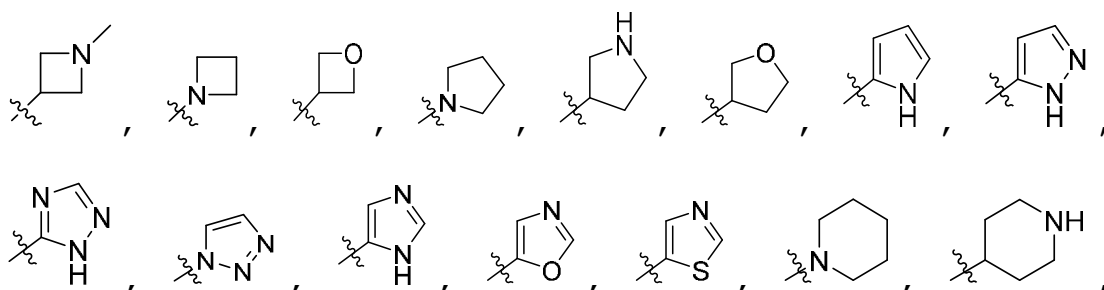


sustituido por alquilo, OH, oxo o $(C=O)C_{1-4}$ alquilo donde la valencia lo permita. En algunas modalidades, al menos una
aparición de R_a o R_b es independientemente H o .

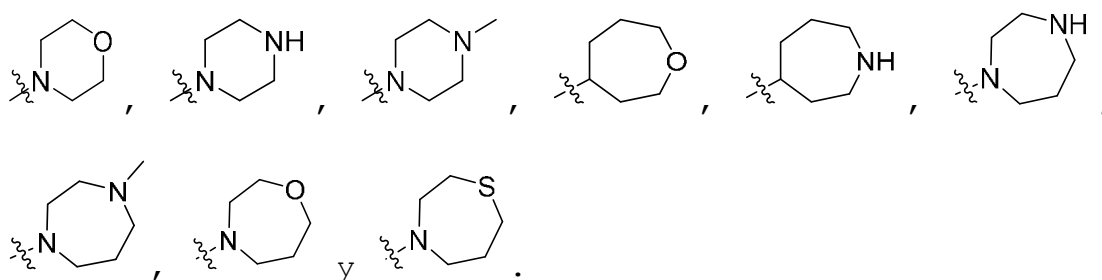
En algunas modalidades, R_a y R_b junto con el átomo
20 de carbono al que están conectados forman un cicloalquilo,

opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno
 seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo
 halogenado, halógeno, CN, OR₈, -(CH₂)₀₋₂OR₈, N(R₈)₂, (C=O)R₈,
 5 (C=O)N(R₈)₂, NR₈(C=O)R₈ y oxo donde la valencia lo permita.
 Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo incluyen
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y
 cicloheptilo. En algunas modalidades, R_a y R_b junto con el
 átomo de nitrógeno al que están conectados forman un
 10 heterociclo opcionalmente sustituido que incluye el átomo
 de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales, cada uno
 seleccionado del grupo que consiste en N, O y S,
 opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno
 seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 15 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo
 halogenado, halógeno, CN, OR₈, -(CH₂)₀₋₂OR₈, N(R₈)₂, (C=O)R₈,
 (C=O)N(R₈)₂, NR₈(C=O)R₈ y oxo donde la valencia lo permita.

Los ejemplos no limitantes de heterociclo incluyen ,



20



En algunas modalidades, el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo en X_1 , X_2 y X_3 están

5 opcionalmente sustituidos por 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la valencia lo permita.

10 En algunas modalidades, el arilo y heteroarilo en A_1 y A_2 están opcionalmente sustituidos por 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$,

15 $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la valencia lo permita.

En algunas modalidades, el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo en R_1 y R_2 están opcionalmente sustituidos por 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en

20 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la valencia lo permita.

En algunas modalidades, el alquilo, cicloalquilo,

heterociclo, arilo y heteroarilo en R_3 está opcionalmente
 sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en alquilo,
 cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado,
 5 halógeno, CN , OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$,
 $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la valencia lo permita. En algunas
 modalidades, el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y
 heteroarilo en R_4 está opcionalmente sustituido por 1-4
 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del
 10 grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo
 halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN , OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$,
 $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la
 valencia lo permita. En algunas modalidades, el alquilo,
 cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo en R_5 está
 15 opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno
 seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo
 halogenado, halógeno, CN , OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$,
 $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la valencia lo permita.
 20 En algunas modalidades, el alquilo, cicloalquilo,
 heterociclo, arilo y heteroarilo en R_6 y R_7 están
 opcionalmente sustituidos por 1-4 sustituyentes, cada uno
 seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo
 25 halogenado, halógeno, CN , OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$,
 $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la valencia lo permita.

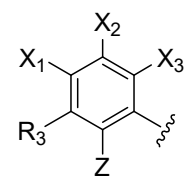
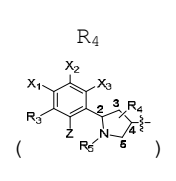
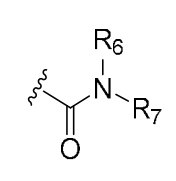
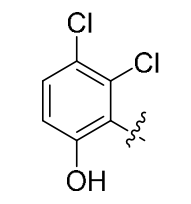
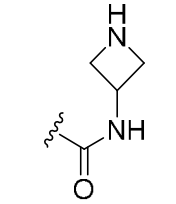
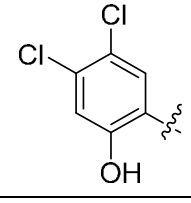
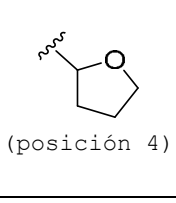
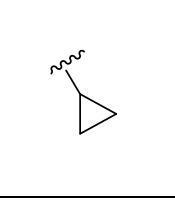
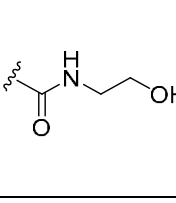
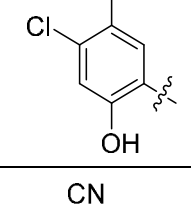
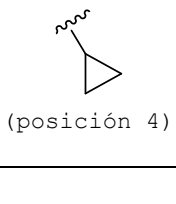
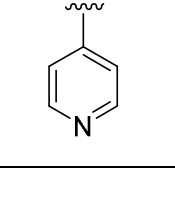
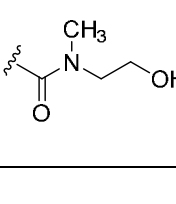
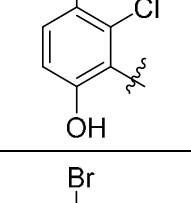
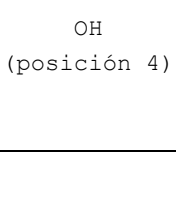
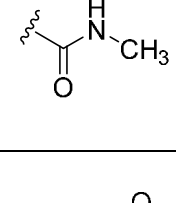
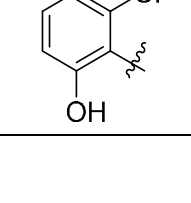
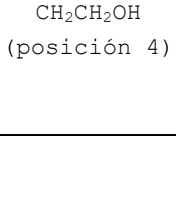
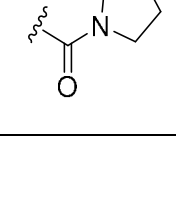
En algunas modalidades, el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo en R_9 está opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la valencia lo permita. En algunas modalidades, el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo en R_{10} está opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la valencia lo permita. En algunas modalidades, el alquilo en R_{12} y R_{13} está opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la valencia lo permita. En algunas modalidades, el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo en R_a y R_b están opcionalmente sustituidos por 1-4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ y oxo donde la valencia lo permita.

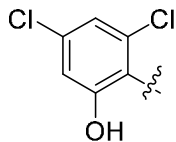
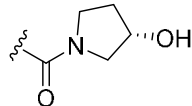
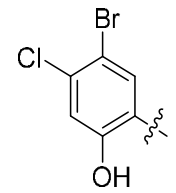
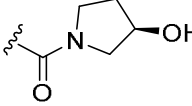
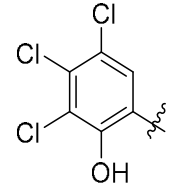
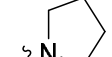
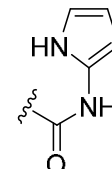
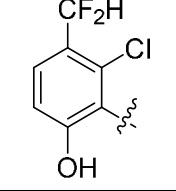
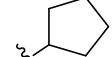
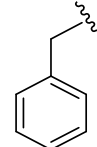
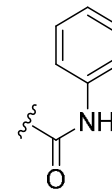
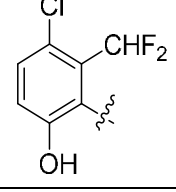
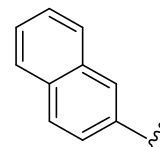
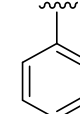
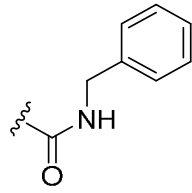
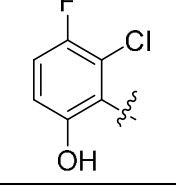
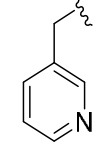
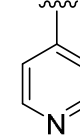
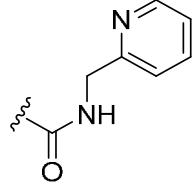
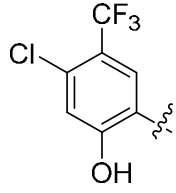
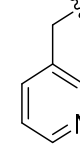
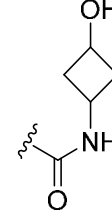
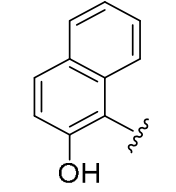
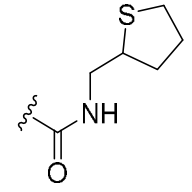
En algunas modalidades, cada aparición de R₈ es independientemente H, alquilo o heterociclo opcionalmente sustituido por alquilo, OH o alcoxi. En algunas modalidades, cada aparición de R₈ es independientemente H o alquilo. En algunas modalidades, cada aparición de R₈ es heterociclo sustituido. En algunas modalidades, los dos grupos R₈ junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que incluye el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales, cada uno seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. En algunas modalidades específicas, cada aparición de R₈ es independientemente H o Me.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 1-15 como se muestra en la Tabla 1 a continuación. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I' se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 16-30 como se muestra en la Tabla 2 a continuación. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 1a-15a como se muestra en la Tabla 3 a continuación. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula II' se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 16a-30a como se muestra en la Tabla 4 a continuación. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 1b-15b como se muestra en la Tabla 5 a continuación. En algunas

modalidades, el compuesto de Fórmula IV se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 16b-30b como se muestra en la Tabla 6 a continuación. Los compuestos enumerados en las Tablas 1-6 son compuestos representativos y no limitantes de las modalidades descritas en la presente descripción.

Tabla 1. Compuestos seleccionados de Fórmula I.

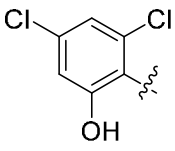
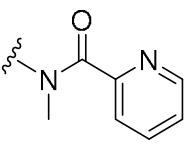
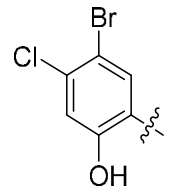
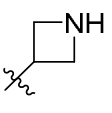
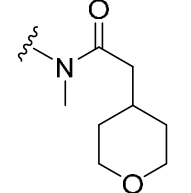
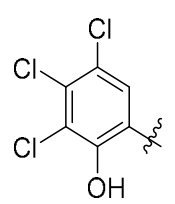
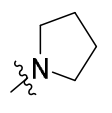
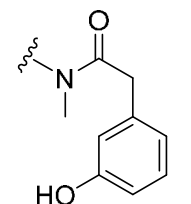
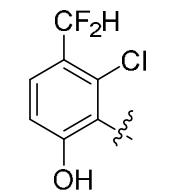
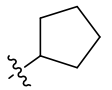
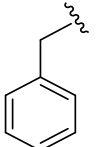
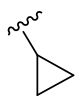
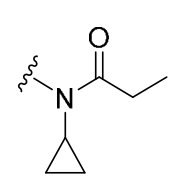
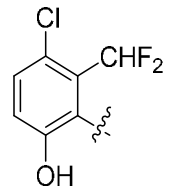
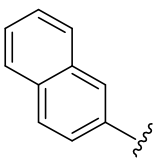
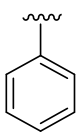
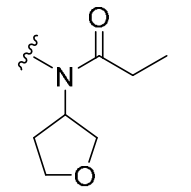
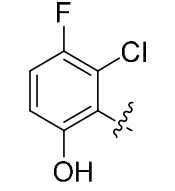
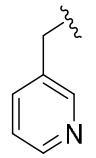
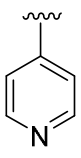
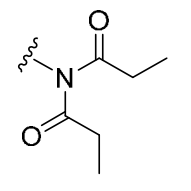
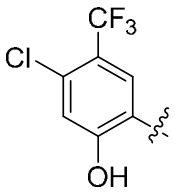
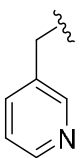
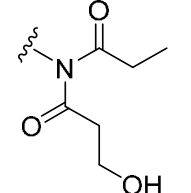
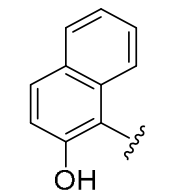
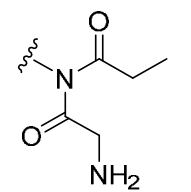
Núm.			R ₅	R ₁	R ₂	m	
1		Me (posición 4)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
2				Et	Me	2	
3				OCF ₃	Me	3	
4		OH (posición 4)		CN	H	1	
5		CH ₂ CH ₂ OH (posición 4)		SCH ₂ CH ₃	CF ₃	2	

6		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (posición 4)	$(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Cl	H	3	
7		 (posición 4)	$(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	NH_2	Me	1	
8		 (posición 4)	SO_2CH_3	$\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$	H	2	
9		 (posición 4)			H	3	
10		CH_2OCH_3 (posición 4)			H	1	
11		CH_2NHCH_3 (posición 4)			H	2	
12		Et (posición 2)	CF_3		H	3	
13		<i>i</i> -Pr (posición 3)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	F	F	1	

14		Me (posición 5)	(C=O)Et		H	2	
15		Et (posición 5)	Et	CH ₂ OH	H	3	

Tabla 2. Compuestos seleccionados de Fórmula I'.

Núm.			R ₅	R ₁	R ₂	m	
16		Me (posición 4)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
17		 (posición 4)		Et	Me	2	
18		 (posición 4)		OCF ₃	Me	3	
19		OH (posición 4)		CN	H	1	
20		CH ₂ CH ₂ OH (posición 4)		SCH ₂ CH ₃	CF ₃	2	

21		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (posición 4)	$(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Cl	H	3	
22		 (posición 4)	$(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	NH_2	Me	1	
23		 (posición 4)	SO_2CH_3	$\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$	H	2	
24		 (posición 4)			H	3	
25		CH_2OCH_3 (posición 4)			H	1	
26		CH_2NHCH_3 (posición 4)			H	2	
27		Et (posición 2)	CF_3		H	3	
28		<i>i</i> -Pr (posición 3)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	F	F	1	

29		Me (posición 5)	(C=O)Et		H	2	
30		Et (posición 5)	Et	CH ₂ OH	H	3	

Tabla 3. Compuestos seleccionados de Fórmula II.

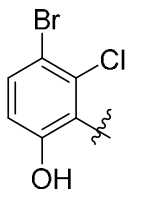
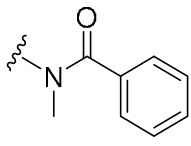
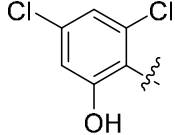
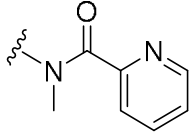
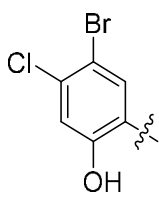
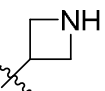
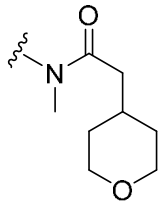
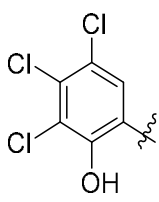
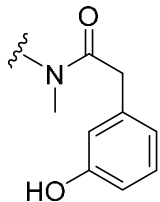
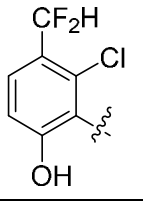
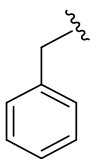
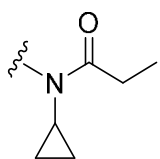
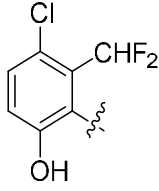
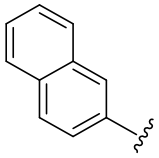
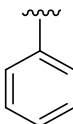
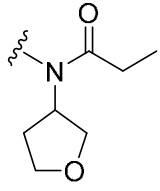
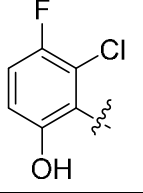
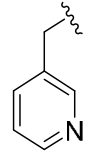
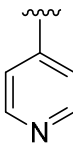
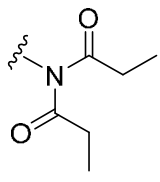
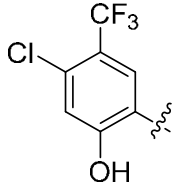
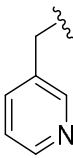
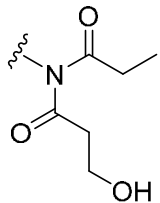
Núm.			R ₅	R ₁	R ₂	m	
1a		Me (posición 5)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
2a				Et	Me	2	
3a				OCF ₃	Me	3	
4a		OH (posición 5)		CN	H	1	

5a		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (posición 5)		SCH_2CH_3	CF_3	2	
6a		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (posición 5)	$(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Cl	H	3	
7a		 (posición 5)	$(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	NH_2	Me	1	
8a		 (posición 5)	SO_2CH_3	$\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$	H	2	
9a		 (posición 5)			H	3	
10a		CH_2OCH_3 (posición 5)			H	1	
11a		CH_2NHCH_3 (posición 5)			H	2	
12a		Et (posición 2)	CF_3		H	3	

13a		<i>i</i> -Pr (posición 3)	CH ₂ CH ₂ OH	F	F	1	
14a		Me (posición 4)	(C=O) Et		H	2	
15a		Et (posición 4)	Et	CH ₂ OH	H	3	

Tabla 4. Compuestos seleccionados de Fórmula II'.

Núm.			R ₅	R ₁	R ₂	m	
16a		Me (posición 5)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
17a		 (posición 5)		Et	Me	2	
18a		 (posición 5)		OCF ₃	Me	3	
19a		OH (posición 5)		CN	H	1	

20a		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (posición 5)		SCH_2CH_3	CF_3	2	
21a		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (posición 5)	$(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Cl	H	3	
22a		 (posición 5)	$(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	NH_2	Me	1	
23a		 (posición 5)	SO_2CH_3	$\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$	H	2	
24a		 (posición 5)			H	3	
25a		CH_2OCH_3 (posición 5)			H	1	
26a		CH_2NHCH_3 (posición 5)			H	2	
27a		Et (posición 2)	CF_3		H	3	

28a		<i>i</i> -Pr (posición 3)	CH ₂ CH ₂ OH	F	F	1	
29a		Me (posición 4)	(C=O) Et		H	2	
30a		Et (posición 4)	Et	CH ₂ OH	H	3	

Tabla 5. Compuestos seleccionados de Fórmula III.

Núm.			R ₅	R ₁	R ₂	m	
1b		Me (posición 4)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
2b				Et	Me	2	
3b				OCF ₃	Me	3	
4b		OH (posición 4)		CN	H	1	

5b		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (posición 4)		SCH_2CH_3	CF_3	2	
6b		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (posición 4)	$(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Cl	H	3	
7b		 (posición 4)	$(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	NH_2	Me	1	
8b		 (posición 4)	SO_2CH_3	$\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$	H	2	
9b		 (posición 4)			H	3	
10b		CH_2OCH_3 (posición 4)			H	1	
11b		CH_2NHCH_3 (posición 4)			H	2	
12b		Et (posición 2)	CF_3		H	3	

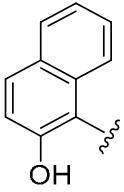
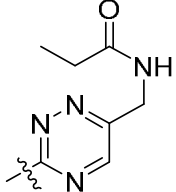
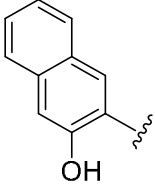
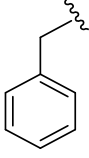
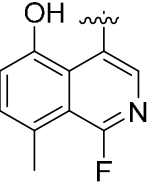
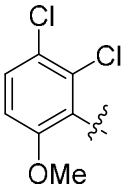
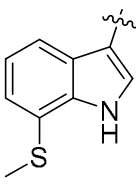
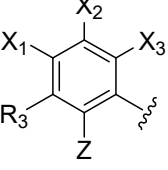
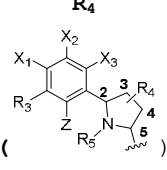
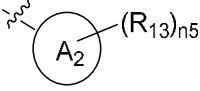
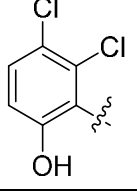
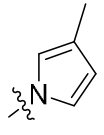
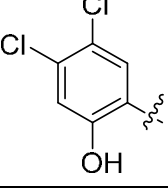
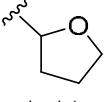
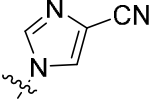
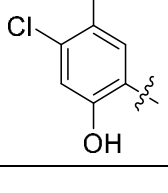
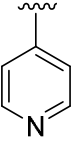
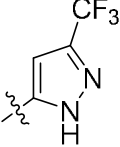
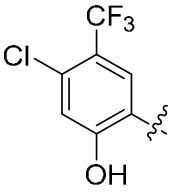
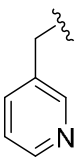
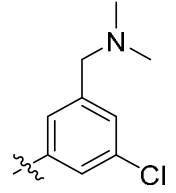
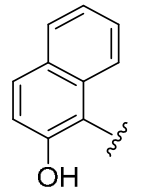
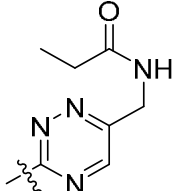
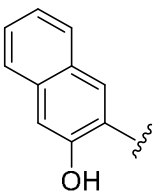
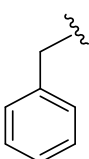
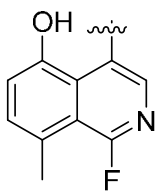
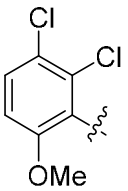
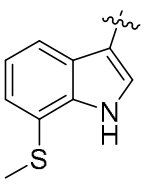
13b		<i>i</i> -Pr (posición 3)	CH ₂ CH ₂ OH	F	F	1	
14b		Me (posición 5)	(C=O) Et		H	2	
15b		Et (posición 5)	Et	CH ₂ OH	H	3	

Tabla 6. Compuestos seleccionados de Fórmula IV.

Núm.			R ₅	R ₁	R ₂	m	
16b		Me (posición 5)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
17b		 (posición 5)		Et	Me	2	
18b		 (posición 5)		OCF ₃	Me	3	

19b		OH (posición 5)		CN	H	1	
20b		CH ₂ CH ₂ OH (posición 5)		SCH ₂ CH ₃	CF ₃	2	
21b		CH ₂ CH ₂ OCH ₃ (posición 5)	(C=O)CH ₂ OCH ₃	Cl	H	3	
22b		 (posición 5)	(C=O)CH ₂ NHCH ₃	NH ₂	Me	1	
23b		 (posición 5)	SO ₂ CH ₃	NH (C=O)CH ₃	H	2	
24b		 (posición 5)			H	3	
25b		CH ₂ OCH ₃ (posición 5)			H	1	
26b		CH ₂ NHCH ₃ (posición 5)			H	2	

27b		Et (posición 2)	CF ₃		H	3	
28b		<i>i</i> -Pr (posición 3)	CH ₂ CH ₂ OH	F	F	1	
29b		Me (posición 4)	(C=O) Et		H	2	
30b		Et (posición 4)	Et	CH ₂ OH	H	3	

Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
Boc o boc	<i>Terc</i> -butiloxycarbonilo
DCM	Diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EA	Acetato de etilo
HATU	Hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino) (3 <i>H</i> -1,2,3-triazolo(4,4- <i>b</i>)piridin-3-iloxi)metileno]- <i>N</i> -metilmetanoaminio
MeOH	Metanol
MOM	Metoximetilo
PE	Éter de petróleo
SEM	Trimetilsililetoximetilo
SEMCl	Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Métodos de preparación

Los siguientes son esquemas sintéticos generales para fabricar compuestos de la presente invención. Estos
5 esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la técnica puede usar para fabricar los compuestos descritos en la presente descripción. Los diferentes métodos serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas de la síntesis pueden
10 realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar el compuesto o compuestos deseados. Todos los documentos citados en la presente descripción se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad. Por ejemplo, las siguientes reacciones son ilustraciones, entre otras, de
15 la preparación de algunos de los materiales de partida y compuestos descritos en la presente descripción.

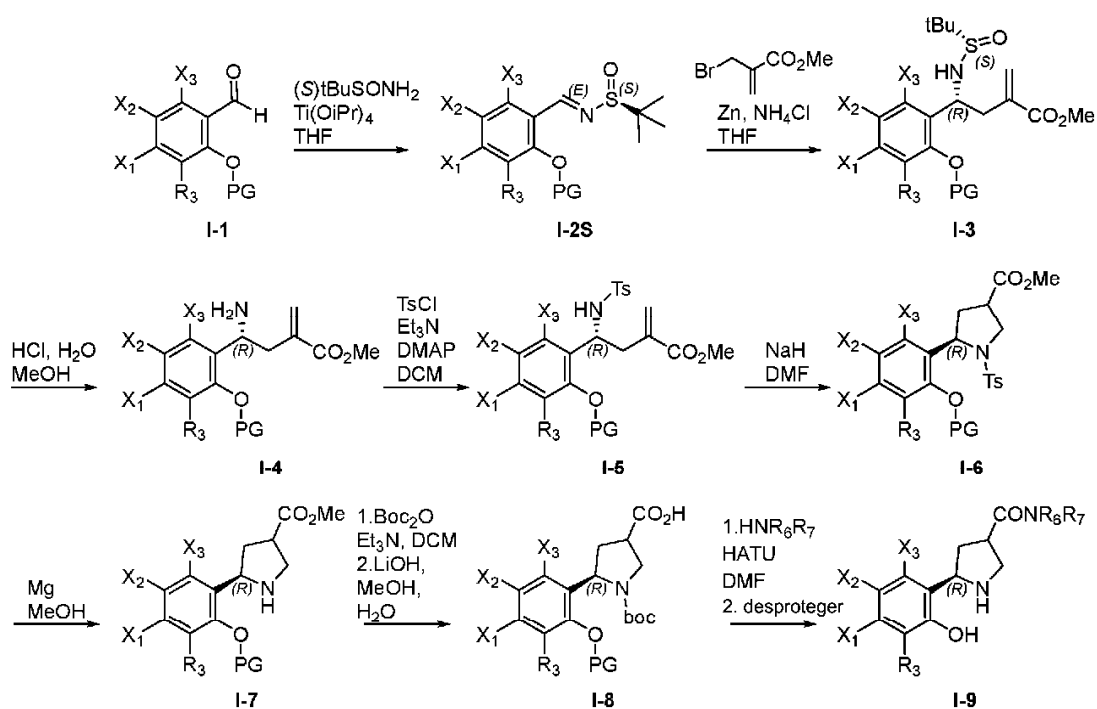
Los Esquemas 1-3 a continuación describen rutas sintéticas que pueden usarse para la síntesis de compuestos de la presente invención, p. ej., compuestos que tienen una
20 estructura de Fórmula I, I', II, II', III o IV o un precursor de estos. Los expertos en la técnica pueden prever diversas modificaciones a estos métodos para lograr resultados similares a los de las invenciones que se dan más abajo. En las modalidades a continuación, la ruta sintética se describe
25 usando compuestos que tienen la estructura de Fórmula I, I',

II, II', III o IV o un precursor de estos como ejemplos. Las rutas sintéticas generales descritas en los Esquemas 1-3 y los ejemplos descritos en la sección de Ejemplos a continuación ilustran los métodos usados para la preparación
5 de los compuestos descritos en la presente descripción.

El compuesto I-1 como se muestra en el Esquema 1 puede prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica y/o está comercialmente disponible. Como se muestra en el Esquema 1, PG se refiere a un grupo protector. Los
10 ejemplos no limitativos de los grupos protectores incluyen Me, metoximetilo (MOM), trimetilsililetoximetil (SEM), alilo, Ac, Boc, otro grupo alcóxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo y otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para su uso como grupos protectores para OH
15 o un grupo amina. Otros sustituyentes se definen en la presente descripción. Puede hacerse reaccionar benzaldehído I-1 con sulfinamida de (*S*)-*t*-butilo en presencia de un ácido de Lewis tal como tetraisopropóxido de titanio para proporcionar la sulfinimina I-2S. La reacción de Reformatskii
20 de I-2S con acrilato de 2-bromometilo de metilo y zinc da I-3 con la configuración R en la posición de amina bencílica. Después, se elimina la sulfinamida mediante tratamiento con ácido diluido para obtener amina I-4 que se re protege como una sulfonamida I-5 de tolueno en condiciones habituales. La
25 reacción de I-5 con una base tal como hidruro de sodio en un disolvente polar aprótico tal como DMF y calentamiento, por

ejemplo a 100 °C, produce el éster de pirrolidina I-6 como una mezcla de epímeros en la posición del éster. El grupo tosilo se elimina mediante tratamiento con metal de magnesio en metanol para obtener I-7. La amina I-7 se reprotége con, por ejemplo, un grupo Boc y el éster se hidroliza para formar I-8. I-8 se convierte en amidas mediante reacción con aminas adecuadas R₆R₇NH y un reactivo de acoplamiento tal como HATU, y todos los grupos protectores se eliminan en condiciones habituales para proporcionar amidas de pirrolidina I-9.

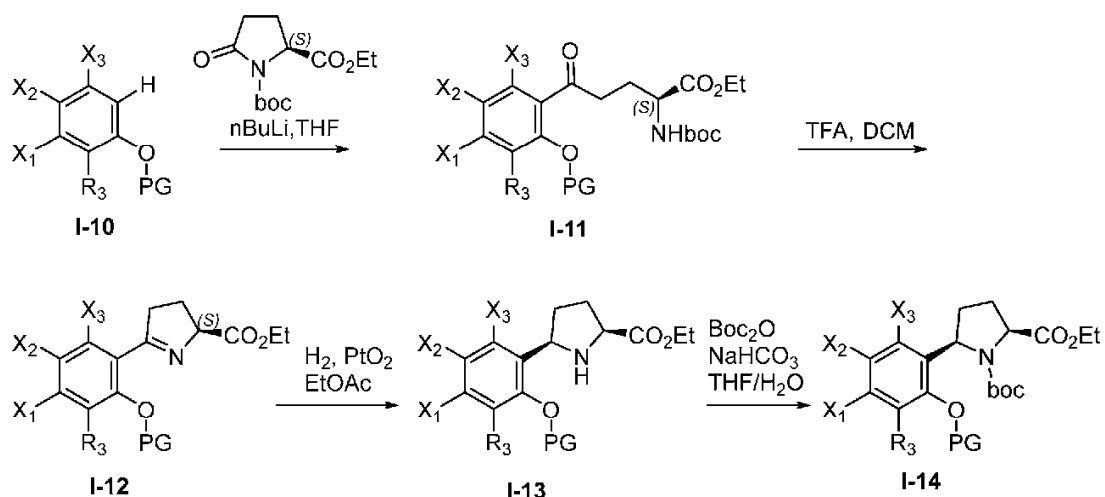
10



Esquema 1

El compuesto I-10 como se muestra en el Esquema 2 puede prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica y/o está comercialmente disponible. Como se muestra en el Esquema 2, PG se refiere a un grupo protector. Los

ejemplos no limitativos de los grupos protectores incluyen Me, metoximetilo (MOM), trimetilsililetoximetil (SEM), alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxycarbonilo, dialquilaminocarbonilo y otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para su uso como grupos protectores para OH. Otros sustituyentes mostrados en el Esquema 2 se definen en la presente descripción. Como se muestra en el Esquema 2, el compuesto I-10 se desprotona usando una base tal como litio de *n*-butilo, y se hizo reaccionar con (2*S*)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-etilo de 1-*t*-butilo para formar cetona I-11. Alternativamente, puede usarse un fenol con un halógeno tal como yodo o bromo próximo al fenol, y metalado por intercambio de metal-halógeno usando un agente tal como cloruro de magnesio/cloruro de litio de isopropilo (Turbo Grignard) o un reactivo de organolitio tal como litio de *n*-butilo. La eliminación del grupo Boc con TFA conduce a la ciclización a la imina I-12. La reducción de la imina a la pirrolidina puede llevarse a cabo mediante una variedad de métodos que incluyen hidrogenación catalítica sobre un catalizador tal como óxido de platino en un disolvente tal como acetato de etilo, o con borohidruro de sodio para obtener pirrolidina I-13 como el isómero *cis*. Después, el nitrógeno de pirrolidina se protege con un grupo protector tal como Boc para producir I-14.

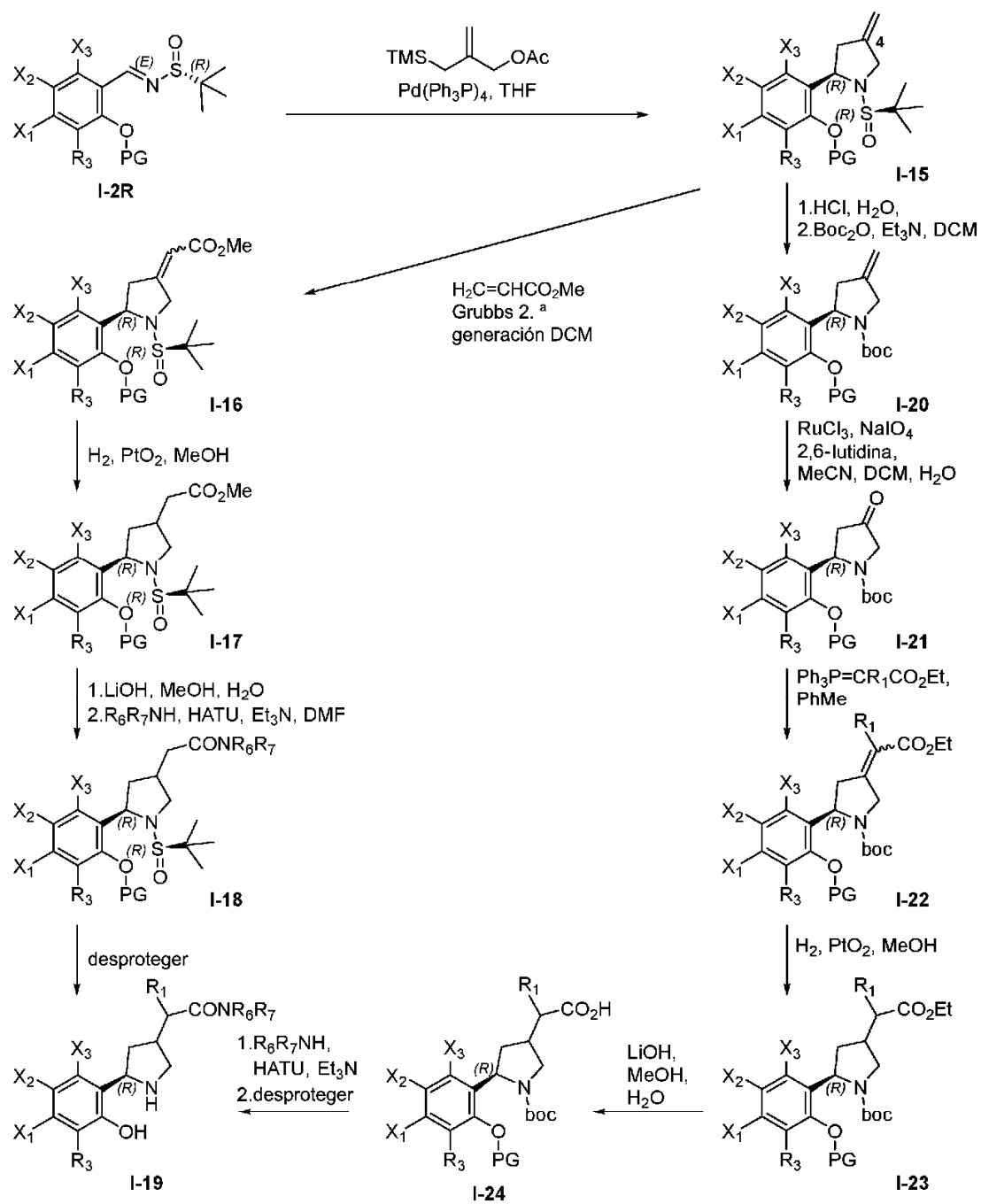


Esquema 2

El compuesto I-2R como se muestra en el Esquema 3 puede prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica y/o está comercialmente disponible. Como se muestra en el Esquema 3, PG se refiere a un grupo protector. Los ejemplos no limitativos de los grupos protectores incluyen Me, metoximetilo (MOM), trimetilsililetoximetil (SEM), alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxycarbonilo, dialquilaminocarbonilo y otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para su uso como grupos protectores para OH o un grupo amina. Otros sustituyentes mostrados en el Esquema 3 se definen en la presente descripción. Para los compuestos de Fórmula I descritos en la presente descripción, donde R₂ es H y m es 1, el anillo de pirrolidina con una cadena extendida en C4 (ver el compuesto I-15 con la posición 4 etiquetada) puede obtenerse mediante la síntesis descrita en el Esquema 3. Como se muestra en el Esquema 3, la sulfinimina de benceno

I-2R puede experimentar cicloadición con el precursor de trimetilenometano acetato de 2-((trimetilsilil)metil)-prop-2-enilo en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis trifenilfosfina paladio en un disolvente tal como THF para producir pirrolidina de 2R-fenilo I-15. Una manera de introducir la cadena lateral en C4 es por metátesis cruzada con acilato de metilo y catalizador de Grubbs 2.ª generación para formar el éster insaturado I-16. La hidrogenación de I-16 sobre un catalizador tal como óxido de platino en un disolvente tal como metanol da I-17 como una mezcla de epímeros. El éster I-17 puede convertirse en amidas I-18 mediante hidrólisis con un agente tal como hidróxido de litio y reacción del ácido carboxílico resultante con una amina R_6R_7NH y un reactivo de acoplamiento tal como HATU. La eliminación de la sulfinamida y los grupos protectores fenol usando métodos habituales produce amida I-19 como una mezcla de isómeros que pueden separarse por cromatografía. En una vía alternativa para I-19, pirrolidina de 2R-fenilo I-15 se convierte primero en la pirrolidina protegida con Boc I-20 mediante hidrólisis de la sulfinamida con ácido y reprotcción con anhídrido de Boc. La reacción de I-20 con un agente oxidante tal como cloruro de rutenio forma el diol que se escinde in situ con peryodato de sodio para obtener cetona I-22. La reacción de Wittig de I-22 con un acetato de trifenilfosfanilideno adecuadamente sustituido

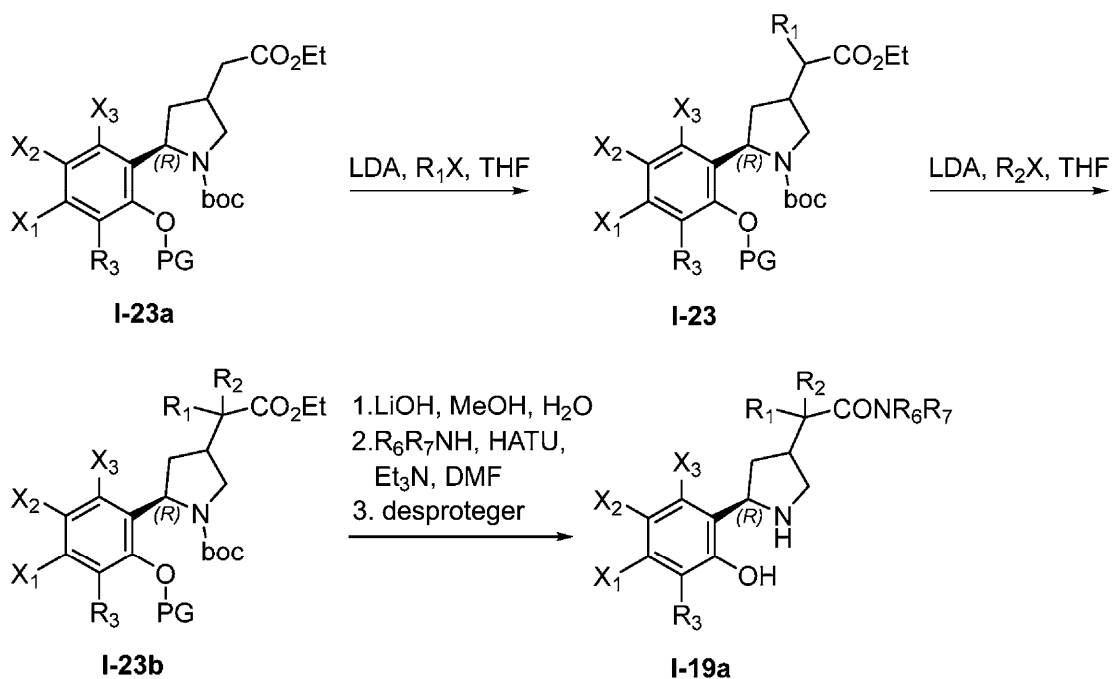
o reactivo similar proporciona éster insaturado I-22 análogo a I-16 en donde R_1 puede ser H, alquilo, etc. La hidrogenación de I-22 sobre un catalizador tal como óxido de platino proporciona éster I-23 como una mezcla de isómeros. La hidrólisis de I-23 da el ácido I-24 que se convierte en amida I-19 mediante la misma secuencia de acoplamiento y desprotección de amida como I-16.



Esquema 3

Para los compuestos de Fórmula I descritos en la presente descripción donde ya sea R₁ o R₂ o ambas, no son H y m es 1, la sustitución en la cadena extendida puede obtenerse mediante la síntesis descrita en el Esquema 4. El compuesto I-23a como se muestra en el Esquema 4 puede

obtenerse de la cetona I-21 mediante la reacción de Wittig con acetato de trifenilfosfanilideno no sustituido o de I-17 al intercambiar la sulfinamida por Boc. Como se muestra en el Esquema 4, PG se refiere a un grupo protector. Los ejemplos no limitativos de los grupos protectores incluyen Me, metoximetilo (MOM), trimetilsililetoximetil (SEM), alilo, Ac, Boc, otro grupo alcóxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo y otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para su uso como grupos protectores para OH o un grupo amina. Otros sustituyentes mostrados en el Esquema 4 se definen en la presente descripción. La alquilación de I-23a se lleva a cabo al formar el enolato con una base fuerte tal como LDA y al hacer reaccionar con un haluro R_1X para proporcionar I-23. La alquilación puede repetirse con una segunda R_2X que puede ser igual o diferente para obtener un éster I-23b disustituido geminalmente. La hidrólisis, el acoplamiento de amida y la desprotección proporcionan después la amida sustituida I-19a.

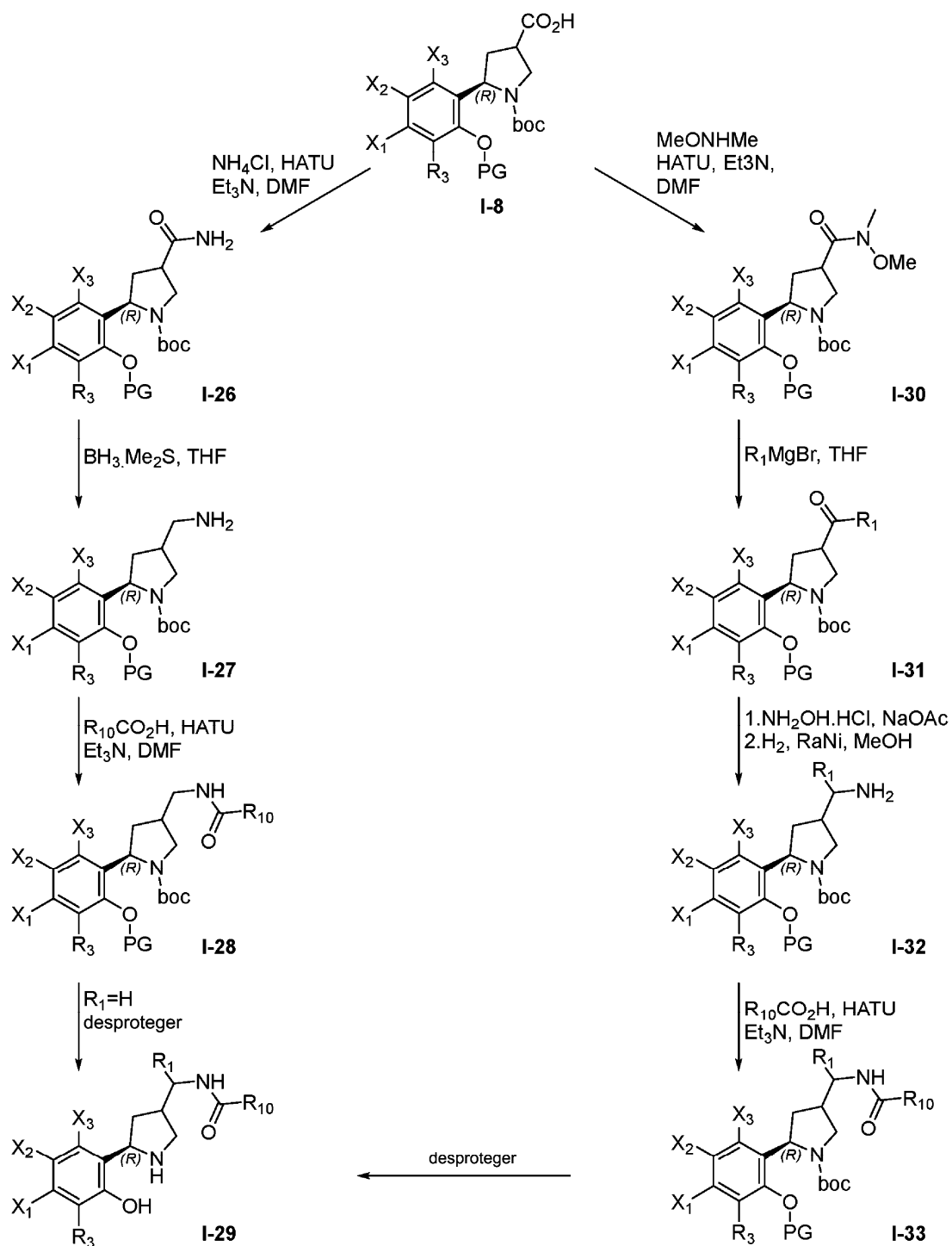


Esquema 4

El compuesto I-24 como se muestra en el Esquema 5 puede prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica y/o está comercialmente disponible. Como se muestra en el Esquema 5, PG se refiere a un grupo protector. Los ejemplos no limitativos de los grupos protectores incluyen Me, metoximetilo (MOM), trimetilsililetoximetil (SEM), alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxycarbonilo, dialquilaminocarbonilo y otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para su uso como grupos protectores para OH o un grupo amina. Otros sustituyentes mostrados en el Esquema 5 se definen en la presente descripción. Para los compuestos de Fórmula III descritos en la presente descripción donde R_2 es H y m es 1, el anillo de arilo o heteroarilo puede obtenerse mediante una reacción de

dialquilaminocarbonilo y otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para su uso como grupos protectores para OH o un grupo amina. Otros sustituyentes mostrados en el Esquema 6 se definen en la presente descripción. Para los compuestos de Fórmula I' descritos en la presente descripción donde R_2 y R_9 son H y m es 1, la cadena lateral de amida con la orientación alternativa puede obtenerse mediante la síntesis descrita en el Esquema 6. Como se muestra en el Esquema 6, el ácido carboxílico I-8 se convierte en la amida primaria I-26 al reaccionar con cloruro de amonio, un agente de acoplamiento tal como HATU y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como DMF. La reducción de I-26 en la amina primaria I-27 se logra al calentar I-26 con un agente reductor de borano tal como complejo de borano y sulfuro de metilo en un disolvente de éter tal como THF para proporcionar I-27. Después, la amina I-27 se acila con un ácido carboxílico $R_{10}GC_2H$ usando un agente de acoplamiento tal como HATU y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como DMF para producir amida I-28. La desprotección en condiciones habituales da amida I-29 con $R_1=H$ y $R_2=H$. Para obtener compuestos donde R_1 es un sustituyente tal como un grupo alquilo, el ácido I-8 se convierte primero a la amida de Weinreb I-30 con N,O-dimetilhidroxilamina en condiciones de acoplamiento de amida. Después, se trata I-30 con un reactivo de Grignard R_1MgBr para obtener cetona I-31. La formación de la oxima

de I-31 y la reducción, por ejemplo, por hidrogenación sobre níquel Raney, proporciona amina I-32. I-32 se acila de la misma manera que I-27 y se desprotege para producir I-29.

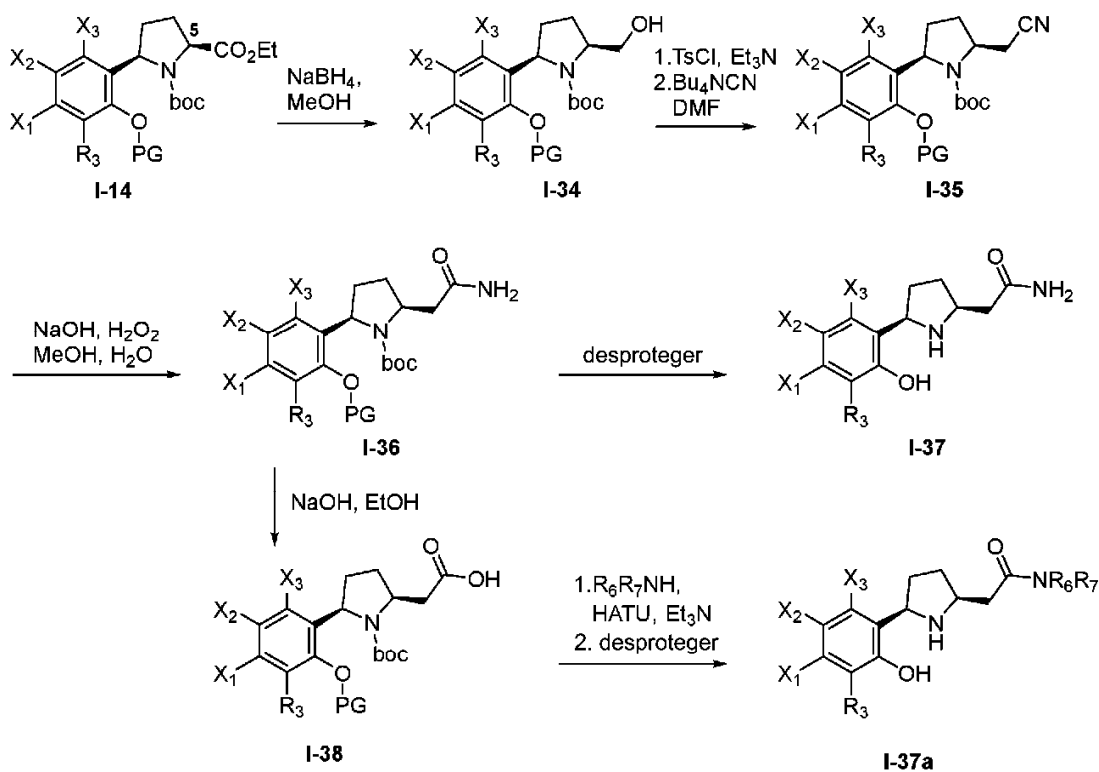


Esquema 6

El compuesto I-14 como se muestra en el Esquema 7 puede prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica y/o está comercialmente disponible. Como se muestra en el Esquema 7, PG se refiere a un grupo protector. Los ejemplos no limitativos de los grupos protectores incluyen Me, metoximetilo (MOM), trimetilsililetoximetil (SEM), alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxycarbonilo, dialquilaminocarbonilo y otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para su uso como grupos protectores para OH o un grupo amina. Otros sustituyentes mostrados en el Esquema 7 se definen en la presente descripción. Para los compuestos de Fórmula II descritos en la presente descripción, donde R_1 y R_2 son H y m es 1, el anillo de pirrolidina con una cadena extendida en C5 (ver el compuesto I-14 con la posición 5 etiquetada) puede obtenerse mediante la síntesis descrita en el Esquema 7. Como se muestra en el Esquema 7. El éster I-14 se reduce al alcohol I-34, por ejemplo, con borohidruro de sodio. Después, se trata I-34 con un agente tal como cloruro de tosilo y una base tal como trietilamina, y el tosilato resultante se desplaza por calentamiento con cianuro de tetrabutylamonio en un disolvente tal como DMF para formar nitrilo I-35. La hidrólisis de I-35 con hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno produce amida primaria I-36 que después es desprotegida para obtener I-37. Las amidas sustituidas pueden obtenerse mediante hidrólisis adicional

de I-36 al ácido carboxílico I-38 seguido de la reacción con una amina R_6R_7NH y un reactivo de acoplamiento tal como HATU. Los grupos protectores se eliminan en condiciones habituales para proporcionar amida de pirrolidina I-37a.

5



Esquema 7

Composiciones farmacéuticas

Esta invención también proporciona una
 10 composición farmacéutica que comprende al menos uno de los
 compuestos descritos en la presente descripción o una sal
 o solvato farmacéuticamente aceptable de estos, y un
 portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aun en otro aspecto, la presente invención
 15 proporciona una composición farmacéutica que comprende al

menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de Fórmula I, I', II, II', III o IV como se describe en la presente descripción y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 En determinadas modalidades, la composición está en forma de un hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable. La composición puede administrarse al sujeto por cualquier vía de administración adecuada, que incluye, entre otras, la oral y la parenteral.

10 La frase “portador farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente descripción significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un agente de relleno, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, involucrado en
15 conducir o transportar el agente farmacéutico en cuestión de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales
20 que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de
25 celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de

supositorio; aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de frijol de soya; glicoles, tales como butilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; sal isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones amortiguadoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas. El término “portador” denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también pueden mezclarse con los compuestos de la presente invención, y entre sí, de manera que no haya interacción que perjudique sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

Como se establece anteriormente, determinadas modalidades de los presentes agentes farmacéuticos pueden proporcionarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, en este sentido, se refiere a las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación

5 finales de los compuestos de la invención, o al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y al aislar la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, 10 lactobionato y laurilsulfonato y similar. Ver, por ejemplo, Berge y otros, (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (incorporado en la presente descripción como referencia en su totalidad).

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en cuestión incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario de los compuestos, p. ej., de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos 20 inorgánicos tales como clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y lo similar; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, butiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, 25 maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicíclico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico,

fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isotiónico y lo similar.

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas, relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. Estas sales también pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, o al hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable con amoníaco o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptables. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similar. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similar. Ver, p. ej., Berge et al. (*supra*).

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio, estearato de

magnesio y copolímero de óxido de polietileno y óxido de polibutileno, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y
5 antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), rectal,
10 vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualesquier métodos conocidos en la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para
15 producir una forma de dosificación unitaria variará en dependencia del huésped que se trate y el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación unitaria será generalmente la cantidad
20 de la composición que produce un efecto terapéutico. Generalmente, del 100 %, esta cantidad variará de aproximadamente 1 % y aproximadamente 99 % de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 70 %, con la máxima preferencia de
25 aproximadamente 10 % a aproximadamente el 30 %.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan al mezclar minuciosa y uniformemente en asociación un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, darle forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base aromatizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia), y/o como enjuagues bucales y lo similar, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

En formas de dosificación sólidas de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y lo similar), el ingrediente

activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: agentes de relleno o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, carbonato de sodio y glicolato de almidón de sodio; agentes retardantes de solución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y copolímero de óxido de polietileno y óxido de polibutileno; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de estos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de dichos excipientes como

lactosa o azúcar de leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similar.

Un comprimido puede hacerse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas pueden prepararse mediante el uso de aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxibutilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden marcarse o prepararse opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en estos mediante el uso de, por ejemplo, hidroxibutilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o

mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones
5 también pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y también pueden tener una composición tal que liberen solo los ingredientes activos o, preferentemente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de
10 composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen ceras y sustancias poliméricas. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si corresponde, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para la
15 administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes
20 inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isobutílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo,
25 butilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen,

de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además, pueden usarse ciclodextrinas, por ejemplo, hidroxibutil- β -
5 ciclodextrina, para solubilizar compuestos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes,
10 aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearilícos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa
15 microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar y tragacanto y mezclas de estos.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas,
20 lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, amortiguador o propulsor que se requiera.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden
25 contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales,

aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de
5 un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como
10 clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y butano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales
15 formas de dosificación pueden elaborarse al disolver o dispersar los agentes farmacéuticos en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo de los agentes farmacéuticos de la invención a través de la piel. La velocidad de tal flujo
20 puede controlarse ya sea al proporcionar una membrana para el control de la velocidad o al dispersar el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos, soluciones para los ojos y lo similar, también se
25 contemplan dentro del alcance de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables; o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos o solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, se prefiere hacer más lenta la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene escasa hidrosolubilidad. La velocidad de absorción del fármaco depende de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma del fármaco administrado por vía parenteral se logra mediante la disolución o la suspensión del fármaco en un vehículo oleoso. Una estrategia para las inyecciones de liberación lenta incluye el uso de copolímeros de óxido de polietileno y óxido de polipropileno en donde el

vehículo es fluido a temperatura ambiente y se solidifica a temperatura corporal.

Las formas de inyectables de liberación lenta se preparan al formar matrices de microencápsulas de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación del fármaco con respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular usado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósitos inyectables también se preparan al atrapar el fármaco en liposomas o microemulsiones, que son compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, pueden administrarse *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0,1 % a 99,5 % (con mayor preferencia, de 0,5 % a 90 %) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticas pueden administrarse al mismo tiempo, antes o después de uno o más procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas

o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapias y/o los procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a lograr. También se apreciará que las terapias empleadas
5 pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede administrarse junto con otros agentes anticancerígenos).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía intravenosa, intramuscular,
10 intraperitoneal, subcutánea, tópica, oral o por otros medios aceptables. Los compuestos pueden usarse para tratar afecciones artríticas en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ganado y animales domésticos), caballos de carreras, pájaros, lagartijas y cualquier otro organismo
15 que pueda tolerar los compuestos.

La invención también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes rellenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Asociado opcionalmente con
20 dicho(s) recipiente(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, aviso que refleja la aprobación de la agencia de fabricación, el uso o la venta para la administración
25 humana.

Administración a un sujeto

Aun en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una afección en una especie de mamífero que lo necesita, el método comprende
5 administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en compuestos de Fórmula I, I', II, II', III o IV, o un sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de
10 estos, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer, un trastorno inmunológico, un trastorno del CNS, un trastorno inflamatorio, un trastorno gastroenterológico, un trastorno metabólico, un trastorno cardiovascular y una enfermedad renal.

15 En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer del tracto biliar, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, coriocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer gástrico (de estómago), neoplasias
20 intraepiteliales, leucemias, linfomas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, neuroblastomas, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer renal (de riñón), sarcomas, cáncer de piel, cáncer testicular y cáncer de tiroides.

25 En algunas modalidades, el trastorno inflamatorio es una afección inflamatoria de la piel, artritis, psoriasis,

espondilitis, periodontitis o una neuropatía inflamatoria. En algunas modalidades, el trastorno gastroenterológico es una enfermedad intestinal inflamatoria tal como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

5 En algunas modalidades, el trastorno inmunológico es el rechazo de trasplantes o una enfermedad autoinmunitaria (p. ej., artritis reumatoide, MS, lupus eritematoso sistémico o diabetes mellitus tipo I). En algunas modalidades, el trastorno del CNS es la enfermedad de Alzheimer.

10 En algunas modalidades, el trastorno metabólico es obesidad o diabetes mellitus tipo II. En algunas modalidades, el trastorno cardiovascular es un accidente cerebrovascular isquémico. En algunas modalidades, la enfermedad renal es una enfermedad renal crónica, nefritis
15 o insuficiencia renal crónica.

 En algunas modalidades, la especie de mamífero es humana.

 En algunas modalidades, la afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer, rechazo de trasplantes,
20 artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, enfermedad de Alzheimer, afección inflamatoria de la piel, neuropatía inflamatoria, psoriasis, espondilitis, periodontitis, enfermedad intestinal inflamatoria, obesidad, diabetes
25 mellitus tipo II, accidente cerebrovascular isquémico,

enfermedad renal crónica, nefritis, insuficiencia renal crónica y una combinación de estos.

Aun en otro aspecto, se describe un método para bloquear el canal de potasio Kv1.3 en una especie de mamífero que lo necesita, que incluye administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula I, I', II, II', III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción son selectivos en el bloqueo de los canales de potasio Kv1.3 con actividades de inhibición fuera de la diana mínimas o nulas contra otros canales de potasio, o contra los canales de calcio o de sodio. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción no bloquean los canales hERG y, por lo tanto, tienen perfiles de seguridad cardiovascular convenientes.

Algunos aspectos de la invención implican administrar una cantidad efectiva de una composición a un sujeto para lograr un resultado específico. Las composiciones de moléculas pequeñas útiles de acuerdo con los métodos de la presente invención pueden formularse de cualquier manera adecuada para uso farmacéutico.

Las formulaciones de la invención se administran en soluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener habitualmente concentraciones farmacéuticamente

aceptables de sal, agentes amortiguadores, conservantes, portadores compatibles, adyuvantes y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos.

Para su uso en terapia, puede administrarse una
5 cantidad efectiva del compuesto a un sujeto por cualquier modo que permita que el compuesto se absorba por las células diana adecuadas. La “administración” de la composición farmacéutica de la presente invención puede realizarse por cualquier medio conocido por el experto en la técnica. Las
10 rutas específicas de administración incluyen, entre otras, oral, transdérmica (por ejemplo, a través de un parche), inyección parenteral (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intratecal, etc.) o mucosa (intranasal, intratraqueal, inhalación,
15 intrarrectal, intravaginal, etc.). Una inyección puede ser en un bolo o una infusión continua.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se administran frecuentemente por vía intravenosa, intramuscular u otros medios parenterales.
20 También pueden administrarse por aplicación intranasal, inhalación, tópica, oral o como implantes; incluso es posible el uso rectal o vaginal. Las formas de preparación farmacéutica líquidas o sólidas adecuadas son, por ejemplo, soluciones acuosas o salinas para inyección o inhalación,
25 microencapsuladas, encocleadas, recubiertas de partículas de oro microscópicas, contenidas en liposomas, nebulizadas,

aerosoles, gránulos para implantación en la piel o secadas sobre un objeto afilado para rascarse en la piel. Las composiciones farmacéuticas también incluyen gránulos, polvos, tabletas, tabletas recubiertas, (micro)cápsulas, 5 supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotas o preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos en cuya preparación excipientes y aditivos y/o auxiliares tales como desintegrantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de 10 hinchamiento, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes o solubilizantes se usan habitualmente como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para su uso en una variedad de sistemas de administración de fármacos. Para una breve revisión de los 15 presentes métodos para la administración de fármacos, ver Langer R (1990) *Science* 249:1527-33, que es incorporado en la presente descripción como referencia en su totalidad.

La concentración de compuestos incluidos en composiciones usadas en los métodos de la invención puede 20 variar de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 μ M. Se cree que las dosis efectivas varían de aproximadamente 10 picomoles/kg a aproximadamente 100 micromoles/kg.

Las composiciones farmacéuticas se preparan y se administran preferentemente en unidades de dosis. Las 25 unidades de dosis líquidas son viales o ampollas para inyección u otra administración parenteral. Las unidades de

dosis sólidas son tabletas, cápsulas, polvos y supositorios. Para el tratamiento de un paciente, pueden ser necesarias diferentes dosis dependiendo de la actividad del compuesto, la manera de administración, el fin de la administración (es
5 decir, profiláctico o terapéutico), la naturaleza y la gravedad del trastorno, la edad y el peso corporal del paciente. La administración de una dosis dada puede realizarse tanto por administración única en la forma de una unidad de dosis individual como también de varias unidades
10 de dosis más pequeñas. La invención también contempla la administración repetida y múltiple de dosis a intervalos específicos de días, semanas o meses de diferencia.

Las composiciones pueden administrarse *per se* (puras) o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
15 Cuando se usan en medicina, las sales deberían ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales no farmacéuticamente aceptables pueden usarse convenientemente para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Tales sales incluyen, pero no se
20 limitan a, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenosulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Tales
25 sales pueden prepararse también como sales de metales

alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio del grupo de los ácidos carboxílicos.

Los agentes amortiguadores adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2 % p/v); ácido cítrico y una
5 sal (1-3 % p/v); ácido bórico y una sal (0,5-2,5 % p/v); y ácido fosfórico y una sal (0,8-2 % p/v). Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0,003-0,03 % p/v); clorobutanol (0,3-0,9 % p/v); parabenos (0,01-0,25 % p/v); y timerosal (0,004-0,02 % p/v).

10 Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen convenientemente preparaciones acuosas estériles, que pueden ser isotónicas con la sangre del receptor. Entre los vehículos y disolventes aceptables se encuentran el agua, la solución de Ringer, la solución salina
15 amortiguada con fosfato y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite fijo suave o aceite no mineral que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además,
20 los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Las formulaciones de portadores adecuadas para las administraciones subcutáneas, intramusculares, intraperitoneales, intravenosas, etc., pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*,
25 Mack Publishing Company, Easton, PA; incorporado en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Los compuestos útiles en la invención pueden administrarse en mezclas de más de dos de tales compuestos. Una mezcla puede incluir además uno o más adyuvantes además de la combinación de compuestos.

5 Hay disponible una variedad de vías de administración. El modo particular seleccionado dependerá, por supuesto, del compuesto particular seleccionado, la edad y el estado general de salud del sujeto, la afección particular que se está tratando y la dosificación requerida
10 para la eficacia terapéutica. Los métodos de esta invención, en términos generales, pueden practicarse mediante el uso de cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, lo que significa cualquier modo que produzca niveles efectivos de respuesta sin provocar
15 efectos adversos clínicamente inaceptables. Los modos de administración preferidos se discuten anteriormente.

Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en
20 la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar los compuestos con un portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan al asociar uniforme e íntimamente los compuestos con un portador líquido, un
25 portador sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto.

Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación programada, liberación retardada o liberación sostenida. Tales sistemas pueden evitar administraciones repetidas de la composición, lo que aumenta de este modo la conveniencia para el sujeto y el médico. Muchos tipos de sistemas de administración de liberación están disponibles y se conocen por los expertos en la técnica. Estos incluyen sistemas de base polimérica tales como poli(lactida-glicolida), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, ácido polihidroxibutírico y polianhídridos. Las microcápsulas de los polímeros anteriores que contienen fármacos se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. núm. 5.075.109. Los sistemas de administración también incluyen sistemas no poliméricos que son: lípidos que incluyen esteroides tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos, o grasas neutras tales como mono-, di- y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas a base de péptidos; recubrimientos de cera; comprimidos que se comprimen usando aglutinantes y excipientes convencionales; implantes parcialmente fusionados; y lo similar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: (a) sistemas erosivos en los que un agente de la invención está contenido en una forma dentro de una matriz, tal como

las descritas en las patentes de los EE. UU. núms. 4.452.775, 4.675.189 y 5.736.152 y (b) sistemas de difusión en los que un componente activo penetra a una velocidad controlada desde un polímero, tal como se describe en las patentes de los EE. UU. núms. 3.854.480, 5.133.974 y 5.407.686. Además, pueden usarse sistemas de administración de soporte basados en bombas, algunos de los cuales están adaptados para la implantación.

10 Ensayos para la efectividad de bloqueadores de los canales de potasio Kv1.3

En algunas modalidades, los compuestos que se describen en la presente descripción se analizan en cuanto a sus actividades contra el canal de potasio Kv1.3. En algunas modalidades, los compuestos como se describen en la presente descripción se analizan para determinar su electrofisiología del canal de potasio Kv1.3. En algunas modalidades, los compuestos que se describen en la presente descripción se analizan en cuanto a su electrofisiología hERG.

20

Equivalentes

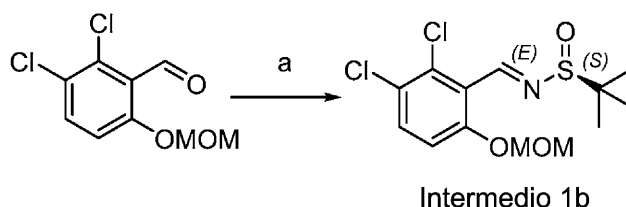
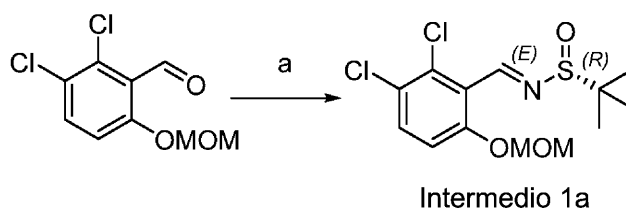
Los ejemplos representativos que siguen pretenden ayudar a ilustrar la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención ni deben interpretarse de tal manera. De hecho, varias modificaciones de la invención y muchas otras modalidades de la misma, además de las mostradas y

descritas en la presente descripción, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir del contenido completo de este documento, que incluye los ejemplos que siguen y las referencias a los estudios científicos y la literatura de patentes citada en la presente descripción. Debe apreciarse además que los contenidos de las referencias citadas se incorporan en la presente descripción como referencia para ayudar a ilustrar el estado de la técnica. Los siguientes ejemplos contienen importante información adicional, ejemplificación y orientación que pueden adaptarse a la práctica de esta invención en sus diversas modalidades y equivalentes de la misma.

Ejemplos

Los Ejemplos 1-11 describen diversos productos intermedios usados en la síntesis de compuestos representativos de Fórmula I, I', II, II', III o IV descritos en la presente descripción.

Ejemplo 1. Intermedio 1a ((R)-N-[[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida) e Intermedio 1b ((S)-N-[[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida)



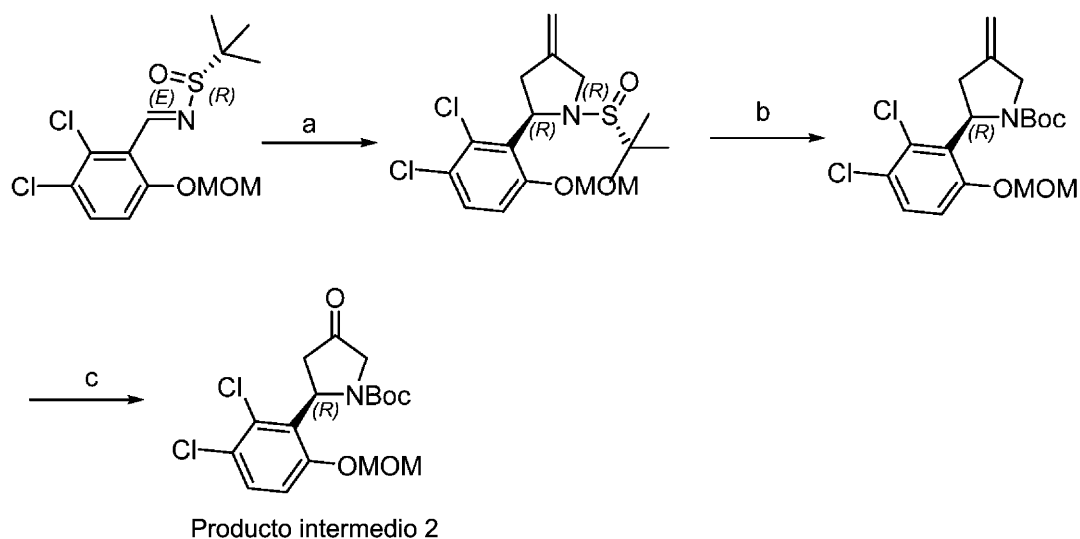
Etapas a:

A una solución agitada de 2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)benzaldehído (2,00 g, 8,51 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,55 g, 12,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5,82 g, 25,52 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 16 h, se inactivó con NaHCO_3 saturado ac. (50 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE/EA (3/1) para obtener ((R)-N-[[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida) como un aceite amarillo claro (2,60 g, 81 %): LCMS (ESI) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 338, 340 (3 : 2) encontrada 338, 340 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H),

7,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,31 (s, 9H). El Intermedio 1b de enantiómero (*S*) se preparó de la misma manera usando (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

Ejemplo 2. Intermedio ((2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-

5 (metoximetoxi)fenil]-4-oxopirrolidina-1-carboxilato) de 2*terc*-butilo)



10 Etap a:

A una solución agitada de (*R*)-*N*-[[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (10,0 g, 29,6 mmol) y acetato de 2-[(trimetilsilil)metil]prop-2-en-1-ilo (8,26 g, 44,4 mmol) en THF (120 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (3,42 g, 2,96 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (3 x 100 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE/EA (3/1) para
5 obtener (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-metilideno-1-[(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinil]pirrolidina como un aceite amarillo claro (7,30 g, 60 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₇H₂₃Cl₂NO₃S [M + H]⁺: 392, 394 (3 : 2) encontrada 392, 394 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34
10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,70-5,57 (m, 1H), 5,20-5,09 (m, 2H), 4,99-4,91 (m, 2H), 4,37 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,07-2,94 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 1,09 (s, 9H).

15 Etapla b:

A una solución agitada de (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-metilideno-1-[(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinil]pirrolidina (7,30 g, 18,6 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió HCl ac. (4 *N*, 15 ml) gota a gota a temperatura
20 ambiente. La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se basificó a pH 8 con NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la
25 filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron al producto bruto Boc₂O (6,25 g, 28,6 mmol) en DCM

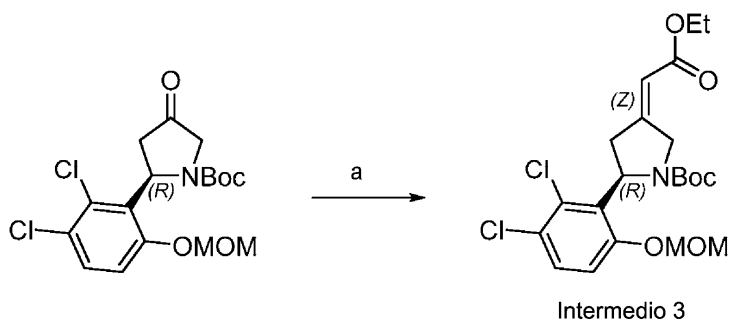
(60 ml) y TEA (5,31 ml, 38,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE/EA (5/1) para obtener (2R)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-metilidenopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro (7,30 g, 89 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{18}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2) encontrada 388, 390 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,73-5,55 (m, 1H), 5,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,05-4,93 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 1H), 1,17 (s, 9H).

15 Etapas c:

A una mezcla agitada de (2R)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-metilidenopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,30 g, 18,8 mmol) en DCM (40 ml) y ACN (40 ml) se le añadieron $NaIO_4$ (12,1 g, 56,4 mmol), H_2O (60 ml), 2,6-lutidina (4,03 g, 37,6 mmol) y $RuCl_3 \cdot H_2O$ (0,420 g, 1,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h, se inactivó con NH_4HCO_3 ac. saturado (200 ml) y se extrajo con EA (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 ml) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE/EA (4/1) para obtener (2R)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro (5,60 g, 69 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₇H₂₁Cl₂NO₅ [M + H - 56]⁺: 334, 336 (3 : 2) encontrada 334, 336 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55-7,31 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 20,2, 8,4 Hz, 1H), 6,12-5,89 (m, 1H), 5,20-5,08 (m, 2H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 3H), 3,15 (dd, *J* = 18,8, 11,1 Hz, 1H), 2,61-2,48 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 3. Intermedio 3 ((2R,4Z)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo)



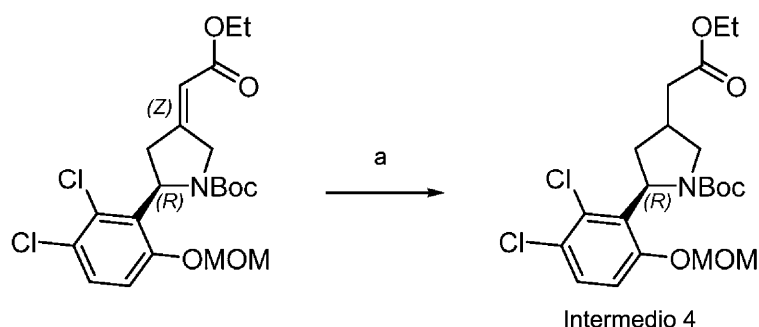
15

Etapas a:

Una mezcla de (2R)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,800 g, 2,05 mmol) y 2-(trifenilfosfanilideno)acetato de etilo (1,07 g, 3,07 mmol) en tolueno (8 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de

enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE/EA (3/1) para obtener (2*R*,4*Z*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro (0,840 g, 80 %): LCMS (ESI) calculada para C₂₁H₂₇Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 460, 462 (3 : 2) encontrada 460, 462 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,29 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 5,19-5,14 (m, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,77-4,58 (m, 2H), 4,46-4,32 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 3,40 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 3,36-3,19 (m, 1H), 2,92-2,73 (m, 1H), 1,35-1,29 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 9H).

Ejemplo 4. Intermedio 4a ((2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo)

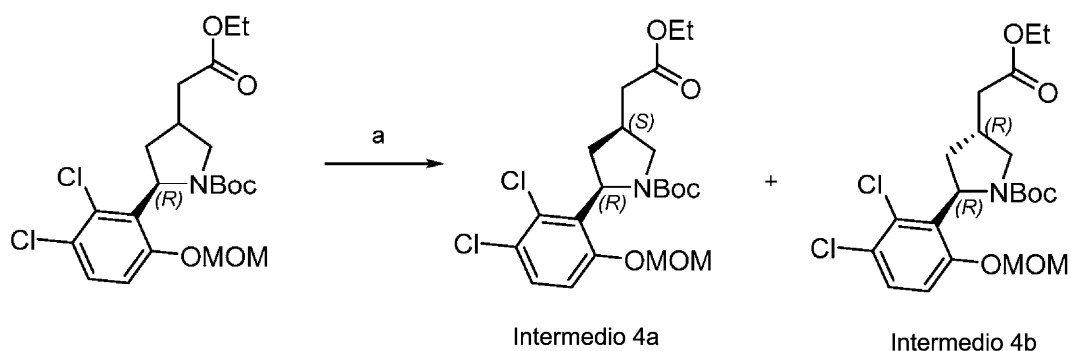


Etapas a:

A una mezcla agitada de (2*R*,4*Z*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-

oxoetilideno)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo
(0,620 g, 1,35 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió PtO₂
(0,130 g, 0,550 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de
reacción se desgasificó a presión reducida, se purgó con
5 hidrógeno tres veces y se agitó en atmósfera de hidrógeno
(1,5 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla
resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con
MeOH (3 x 5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida
para obtener (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-
10 (2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-
butilo como un aceite amarillo claro (0,600 g, 87 %): LCMS
(ESI) calculada para C₂₁H₂₉Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 462, 464 (3 : 2)
encontrada 462, 464 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-
7,29 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 5,57-5,39 (m, 1H), 5,31-
15 5,07 (m, 2H), 4,23-4,11 (m, 2H), 4,01-3,68 (m, 1H), 3,57-
3,08 (m, 4H), 2,91-2,58 (m, 1H), 2,55-2,20 (m, 3H), 2,161,76
(m, 1H), 1,331,24 (m, 3H), 1,15 (d, J = 2,4 Hz, 9H).

Ejemplo 5. Intermedio 4a ((2*R*,4*S*)-2-[2,3-dicloro-6-
(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-
20 carboxilato de *terc*-butilo) e Intermedio 4b ((2*R*,4*R*)-2-
[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-
oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo)



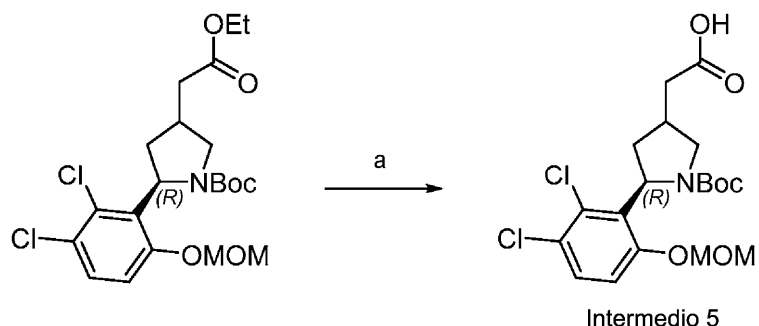
Etapas a:

Se separó (2*R*)-2-(2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,0 g) mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: OptiChiral-C9-5, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: MeOH (más 0,1 % 2*M* NH₃-MeOH); Velocidad de flujo: 250 ml/min; Gradiente: isocrático 14 % B; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión: 100 bar; Longitud de onda: 220 nm; Tiempo de retención 1: 2,80 min; Tiempo de retención 2: 3,40 min; Disolvente de muestra: MeCN/MeOH = 4/1; Volumen de inyección: 2 ml; Cantidad de series: 75.

El enantiómero de elución más rápida a 2,80 min se obtuvo (2*R*,4*S*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 4a) como un aceite amarillo claro (9,44 g, 73 % de rendimiento): LCMS (ESI) calculada para C₂₁H₂₉Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 462, 464 (3 : 2) encontrada 462, 464 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (d,

$J = 8,9$ Hz, 1H), 5,45 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,27-5,07 (m, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,95 (dd, $J = 10,3, 7,2$ Hz, 1H), 3,53-3,43 (m, 3H), 3,14 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,71-2,56 (m, 1H), 2,55-2,38 (m, 3H), 1,86 (q, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,14 (s, 9H). Se obtuvo el enantiómero de elución más lenta a los 3,40 min (2R,4R)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 4b) como un aceite amarillo claro (1,33 g, 10 % de rendimiento): LCMS (ESI) calculada para $C_{21}H_{29}Cl_2NO_6$ [M + H]⁺: 462, 464 (3 : 2) encontrada 462, 464 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,45 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,30-5,07 (m, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,95 (dd, $J = 10,3, 7,3$ Hz, 1H), 3,52-3,45 (m, 3H), 3,14 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,44 (dt, $J = 13,8, 6,5$ Hz, 3H), 1,86 (q, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,13 (s, 9H).

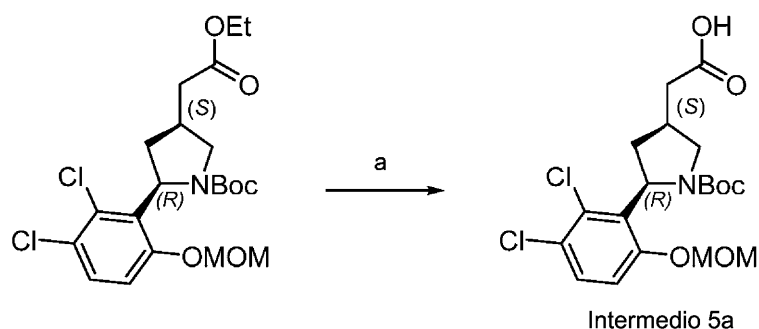
Ejemplo 6. Intermedio 5 ácido ([(5R-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidin-3-il]acético)



Etapla a:

A una solución agitada de (2R)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,50 g, 3,24 mmol) en MeOH (15 ml) y H₂O (3 ml) se le añadió LiOH (0,230 g, 9,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se acidificó a pH 2 con ácido cítrico ac. saturado, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido [(5R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidin-3-il]acético como un sólido blancuzco (1,20 g, 85 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₉H₂₅Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 434, 436 (3 : 2) encontrada 434, 436 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,60-5,36 (m, 1H), 5,36-5,06 (m, 2H), 4,01 (dd, *J* = 10,3, 7,3 Hz, 1H), 3,56-3,43 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,78-2,34 (m, 3H), 1,88 (q, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).

Ejemplo 7. Intermedio 5a ácido ([(3S,5R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidin-3-il]acético)

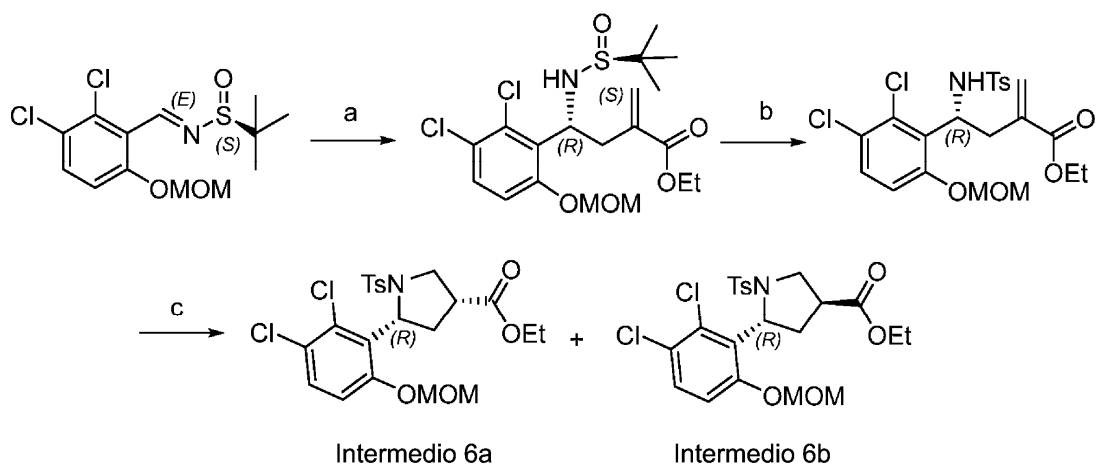


Etapas a:

A una solución agitada de (2*R*, 4*S*)-2-[2,3-dicloro-
 5 6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-
 carboxilato de *terc*-butilo (0,550 g, 1,19 mmol) en H₂O
 (0,4 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió LiOH (85,0 mg,
 3,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
 agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla
 10 resultante se acidificó a pH 6 con ácido cítrico seguido de
 extracción con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas
 combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml) y se secaron
 con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se
 concentró a presión reducida para obtener ácido [(3*S*,5*R*-1-
 15 (*terc*-butoxicarbonil)-5-[2,3-dicloro-6-
 (metoximetoxi)fenil]pirrolidin-3-il]acético como un sólido
 blanco (0,450 g, 87 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₉H₂₅Cl₂NO₆
 [M + H]⁺: 434, 436 (3 : 2) encontrada 434, 436 (3 : 2); ¹H
 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*
 20 = 8,9 Hz, 1H), 5,47 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,32-5,08 (m, 2H),
 4,01 (dd, *J* = 10,3, 7,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,18 (t, *J* =

10,5 Hz, 1H), 2,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,62-2,38 (m, 3H), 1,88 (q, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,22 (d, $J = 53,9$ Hz, 9H).

Ejemplo 8. Intermedio 6a (((3*S*,5*R*)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-1-(4-metilbencenosulfonil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo) e Intermedio 6b (((3*R*,5*R*)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-1-(4-metilbencenosulfonil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo)



10

Etapas a:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,00 g, 2,96 mmol) y 2-(bromometil)prop-2-enoato de etilo (1,71 g, 8,87 mmol) en NH_4Cl (8 ml) y THF (2 ml) se le añadió Zn (0,580 g, 8,87 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml) y se secaron con Na_2SO_4

20

anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 45 % en agua (más 10 mM NH_4HCO_3) para obtener (4*R*)-4-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-2-metilideno-4-[[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino]butanoato de etilo como un aceite amarillo claro (1,40 g, 94 %): LCMS (ESI) calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 452, 454 (3 : 2) encontrada 452, 454 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,41-7,36 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,38-5,31 (m, 2H), 5,29-5,11 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,20-3,01 (m, 2H), 1,29 (q, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,12 (s, 9H).

15 Etapla b:

A una solución agitada de (4*R*)-4-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-2-metilideno-4-[[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino]butanoato de etilo (1,56 g, 3,45 mmol) en MeOH (10,50 ml) se le añadió HCl ac. (2 *M*, 3,50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se basificó con NaHCO_3 ac. saturado a pH 8 y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en DCM (10 ml) se le añadieron TsCl (0,660 g, 3,45 mmol), DMAP (0,110 g,

0,86 mmol) y TEA (1,00 ml, 7,18 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE/EA (4/1) para obtener (4*R*)-4-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(4-metilbencenosulfonamido)-2-metilidenobutanoato de etilo como un sólido amarillo claro (1,10 g, 76 %): LCMS (ESI) calculada para C₂₂H₂₅Cl₂NO₆S [M + Na]⁺: 524, 526 (3 : 2) encontrada 524, 526 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,51 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,60 (q, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 5,25-5,18 (m, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

20 Etapla c:

A una solución agitada de (4*R*)-4-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(4-metilbencenosulfonamido)-2-metilidenobutanoato de etilo (0,600 g, 1,19 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió NaH (53,0 mg, 0,12 mmol, 60 % en aceite) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla resultante se inactivó con

agua (20 ml) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión

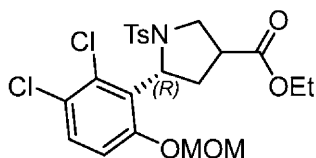
 5 reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA 3/1) para obtener (5*R*)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-1-(4-metilbencenosulfonil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo isómero 1) como un sólido amarillo claro (0,150 g, 24 %): LCMS (ESI) calculada para C₂₂H₂₅Cl₂NO₆S

 10 [M + H]⁺: 502, 504 (3 : 2) encontrada 502, 504 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73-7,61 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,04-6,91 (m, 1H), 5,52-5,38 (m, 1H), 5,22-5,02 (m, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,14-4,01 (m, 1H), 3,78 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,59-3,46 (m, 4H), 2,79-2,60 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 4H),

 15 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) e (5*R*)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-1-(4-metilbencenosulfonil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo isómero 2) como un sólido amarillo claro (0,29 g, 46 %): LCMS (ESI) calculada para C₂₂H₂₅Cl₂NO₆S

 20 [M + H]⁺: 502, 504 (3 : 2) encontrada 502, 504 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,60-5,47 (m, 1H), 5,27-5,05 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39-2,24 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 9. Intermedio 7 ((5*R*)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-1-(4-metilbencenosulfonil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo)



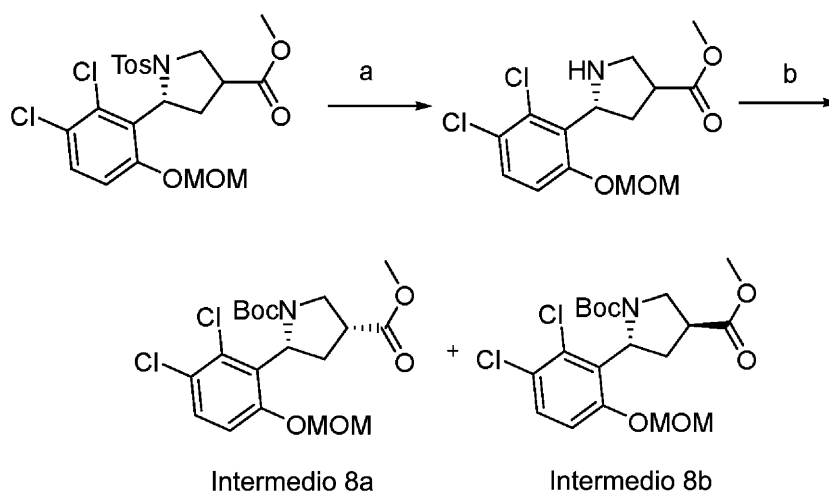
Intermedio 7

5

El éster metílico se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 mediante la sustitución de 2-(bromometil)prop-2-enoato de metilo. Este producto se usó en la siguiente etapa sin separar los isómeros.

Ejemplo 10. Intermedio 8a ((3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo)) e Intermedio 8b ((3*R*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo))

15



Etapa a:

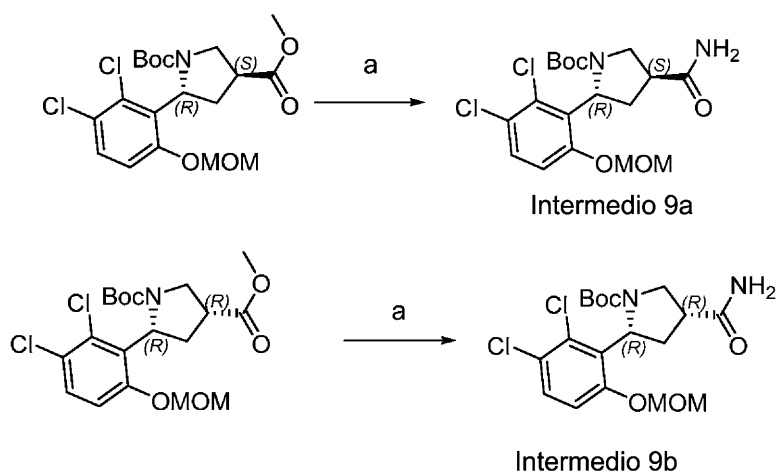
A una solución agitada de (5R)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-1-(4-metilbencenosulfonil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (9,00 g, 18,4 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió Mg (6,72 g, 276 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se acidificó a pH 5 con HCl (1 N, 50 ml), se agitó durante 10 min, se neutralizó a pH 7 con NaHCO₃ ac. saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml) y se secaron con MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (5R)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro (6,00 g, 78 %): LCMS (ESI) calculada C₁₄H₁₇Cl₂NO₄ para [M + H]⁺: 334, 336 (3 : 2) encontrada 334, 336 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de (5*R*)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-3-carboxilato de metilo (4,00 g, 11,9 mmol) y TEA (2,42 g, 23,9 mmol) en DCM (50,0 ml) se le añadió Boc₂O (5,22 g, 23,9 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 80 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 20 % en PE para obtener el componente de primera elución (3*R*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) (Intermedio 8b) como un aceite amarillo claro (1,20 g, 23 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₉H₂₅Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 434, 436 (3 : 2) encontrada 434, 436 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,49 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,30-5,14 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,60-2,37 (m, 2H), 1,15 (s, 9H). Y el componente de segunda elución (3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) (Intermedio 8a) como un sólido

amarillo claro (1,8 g, 35 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{19}H_{25}Cl_2NO_6$ $[M + H]^+$: 434, 436 (3 : 2) encontrada 434, 436 (3 : 2). El isómero trans (3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 3-
 5 metilo de 1-(*terc*-butilo) (1,80 g, 4,11 mmol) se volvió a purificar por SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 3 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: MeOH (0,1 % 2*M* NH₃-MeOH); Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: isocrático 15 %
 10 B; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión: 100 bar; Longitud de onda: 220 nm; Tiempo de retención: 9,98 min; Disolvente de muestra: MeOH-preparativa; Volumen de inyección: 0,5 ml. Se recogió la fracción que contenía el producto deseado y se concentró a presión reducida para
 15 obtener (3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-(*terc*-butilo) como un aceite amarillo claro (1,20 g, 66 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{19}H_{25}Cl_2NO_6$ $[M + H]^+$: 434, 436 (3 : 2) encontrada 434, 436 (3 : 2). ¹H NMR
 20 (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,28-5,08 (m, 2H), 4,00 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,79-3,75 (s, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,64 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,15 (s, 9H).
 25 Ejemplo 11. Intermedio 9a ((2*R*,4*S*)-4-carbamoil-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato

de *terc*-butilo) e Intermedio 9b ((2*R*,4*R*)-4-carbamoil-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo)



5

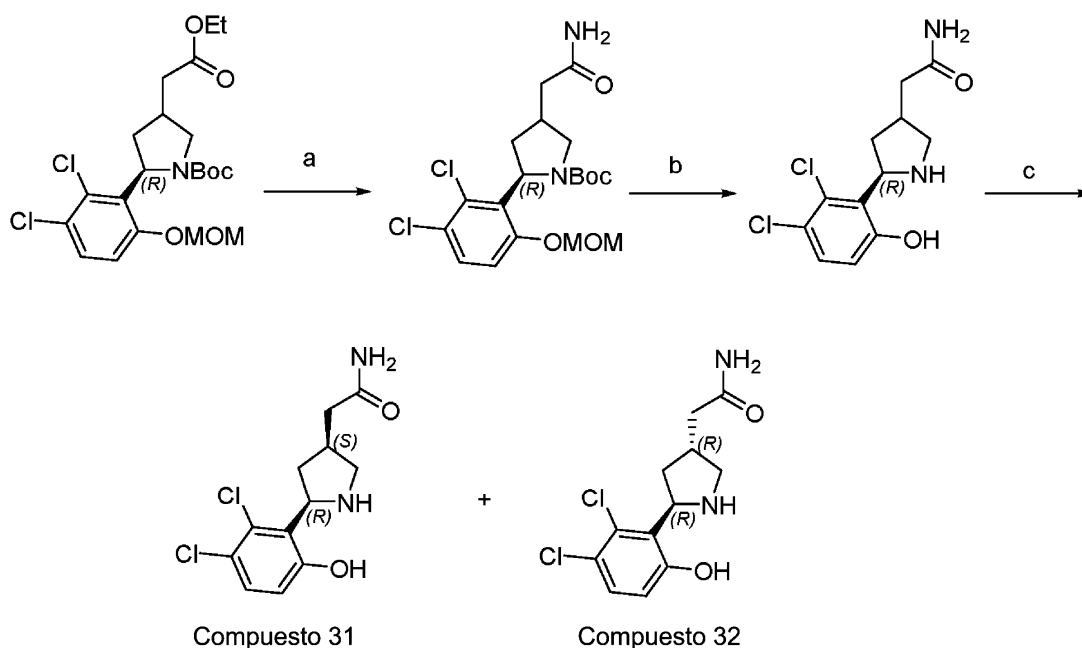
Etapa a:

A una mezcla agitada de (3*S*,5*R*)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 3-
 10 metilo de 1-*terc*-butilo (0,200 g, 0,460 mmol) en MeOH (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadió LiOH·H₂O (39,0 mg, 0,920 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. A una mezcla agitada del producto bruto, NH₄Cl
 15 (49,0 mg, 0,920 mmol) y HATU (0,350 g, 0,920 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (93,0 mg, 0,920 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se disolvió con MeOH (0,5 ml) y se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN
 20 al 45 % en agua (más TFA al 0,05 %) para obtener (2*R*,4*S*)-4-

carbamoil-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 9a) como un aceite amarillo claro (0,150 g, 77 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2) encontrada 419, 421 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,83-5,53 (m, 3H), 5,27-5,11 (m, 2H), 4,01-3,72 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,16 (s, 9H). El diastereoisómero (*R,R*) Intermedio 9b se preparó de la misma manera usando (3*R*,5*R*)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo de 1-*terc*-butilo (0,200 g, 0,460 mmol). LCMS (ESI) calculada para $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,61-5,39 (m, 3H), 5,31-5,18 (m, 2H), 4,01 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,07-2,94 (m, 1H), 2,58-2,41 (m, 2H), 1,16 (s, 9H).

Los Ejemplos 12-20 describen la síntesis de compuestos representativos de Fórmula I, I', II, II', III o IV descritos en la presente descripción.

Ejemplo 12. Compuesto 31 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]acetamida) y Compuesto 32 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]acetamida)



Etapa a:

A una mezcla agitada de (2R)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,600 g, 1,30 mmol) en MeOH (4 ml) y H₂O (2 ml) se le añadió LiOH·H₂O (0,110 g, 2,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. Después, al producto bruto en DMF (5 ml) se le añadieron HATU (0,740 g, 1,95 mmol), TEA (0,54 ml, 3,89 mmol) y NH₄Cl (0,140 g, 2,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se disolvió en MeOH (1 ml) y se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 40 % en agua (más TFA al 0,05 %) para obtener (2R)-4-(carbamoilmetil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de

terc-butilo como un sólido amarillo claro (0,240 g, 38 %):
LCMS (ESI) calculada para $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 :
2) encontrada 433, 435 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ
7,35-7,29 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 5,56-5,33 (m, 2H),
5,29-5,01 (m, 1H), 4,04-3,68 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,28-
3,09 (m, 1H), 2,93-2,57 (m, 1H), 2,57-2,20 (m, 2H), 2,13-
1,78 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).

Etapas b:

A una solución agitada de (2R)-4-(carbamoilmetil)-
2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-
carboxilato de terc-butilo (0,240 g, 0,55 mmol) en DCM (2 ml)
se le añadió BBr_3 (0,5 ml) gota a gota a temperatura ambiente.
La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
2 h, se inactivó con MeOH (3 ml) a 0 °C y se concentró a
presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía
de fase inversa, eluyendo con ACN al 30 % en agua (más 10 mM
 NH_4HCO_3) para obtener 2-[(5R)-5-(2,3-dicloro-6-
hidroxifenil)pirrolidin-3-il]acetamida como un sólido
blancuzco (96,0 mg, 59 %): LCMS (ESI) calculada para
 $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2) encontrada 289, 291
(3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H),
6,59 (dd, $J = 8,9, 1,1$ Hz, 1H), 5,01-4,89 (m, 1H), 3,50-3,37
(m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,46-2,32 (m,
2H), 1,55-1,43 (m, 1H).

Etapa c:

Se separó 2-[(5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]acetamida (96,0 mg, 0,330 mmol) por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones:

5 Columna: CHIRALPAK IH, 2 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex (más 0,5 % 2 M NH₃-MeOH)-HPLC, Fase móvil B: EtOH-HPLC; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: B al 30 % a B al 30 % en 25 min; Longitud de onda: 220/254 nm; Tiempo de retención 1: 16,45 min; Tiempo de retención 2: 22,00 min;

10 Disolvente de muestra: EtOH-HPLC; Volumen de inyección: 1,2 ml; Cantidad de series: 8. El enantiómero de elución más rápida a los 16,45 min se obtuvo 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]acetamida. El producto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones:

15 Columna: Columna preparativa OBD C18 SunFire, 19 x 150 mm, 5 μ m 10 nm; Fase móvil A: agua (más TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min Gradiente: B al 10 % a B al 30 % en 6,8 min, B al 30 %; Longitud de onda: 210 nm; Tiempo de retención: 4,30 min. Las fracciones que

20 contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]acetamida como un sólido blancuzco (Compuesto 31) (57,2 mg, 42 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 289, 291 (3 : 2)

25 encontrada 289, 291 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* =

11,6, 7,0 Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 11,3, 7,7$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,58 (dd, $J = 15,2, 6,2$ Hz, 1H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H). El enantiómero de elución más lenta a los 22,00 min se obtuvo

5 2-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]acetamida. El producto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna preparativa OBD C18 SunFire, 19 x 150 mm, 5 μ m 10 nm; Fase móvil A: agua (más TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo:

10 25 ml/min Gradiente: B al 10 % a B al 30 % en 6,8 min, B al 30 %; Longitud de onda: 210 nm; Tiempo de retención: 4,35 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener

15 2-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]acetamida (Compuesto 32) como un sólido morado (10,8 mg, 8 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2) encontrada 289, 291 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,36 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 11,4, 7,0$ Hz, 1H),

20 3,23 (dd, $J = 11,4, 8,3$ Hz, 1H), 3,18-3,02 (m, 1H), 2,61-2,41 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 1H).

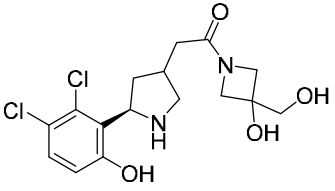
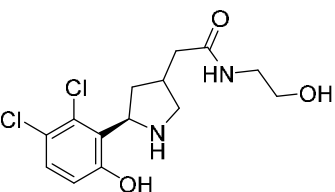
Los compuestos en la Tabla 7A a continuación se prepararon de manera análoga a la descrita para el Compuesto 31, a partir de (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-

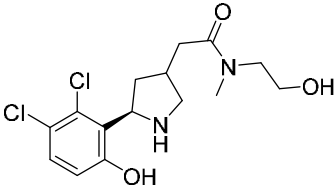
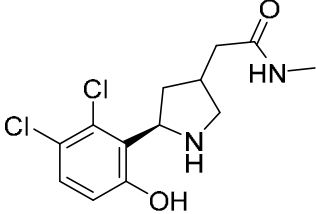
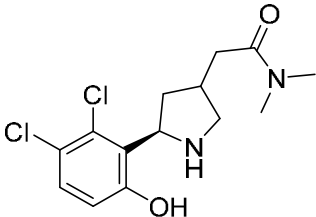
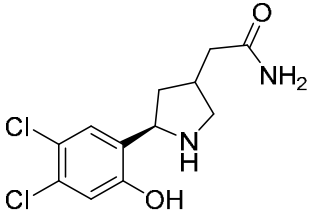
25 carboxilato de *terc*-butilo o (2*R*)-2-[3,4-dicloro-6-

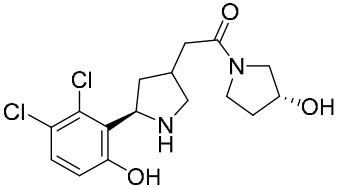
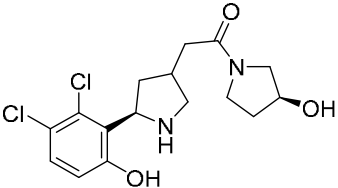
(metoximetoxi) fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y las aminas correspondientes disponibles de fuentes comerciales.

Tabla 7A

5

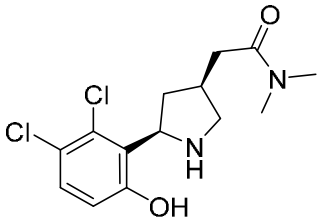
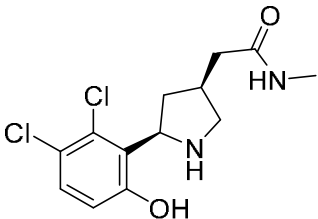
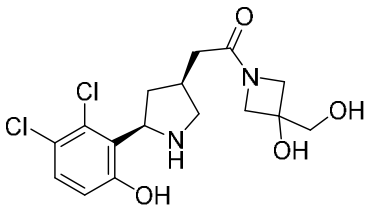
Compuesto número	Estructura	Nombre químico	MS: (M + H) ⁺ y ¹ H MNR
33		2-((5R)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)-1-(3-hidroxi-3-(hidroximetil)azetidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 375, 377 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 2H), 3,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,48-3,39 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 11,1, 8,2 Hz, 1H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H).
34		2-((5R)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida	[M + H] ⁺ : 333, 335 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 11,2, 6,4 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,41 (dd, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,89 (dd, J = 11,1, 8,7 Hz, 1H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 1H).

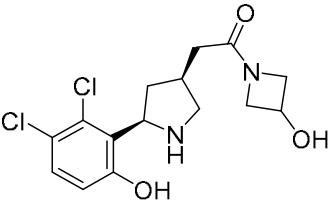
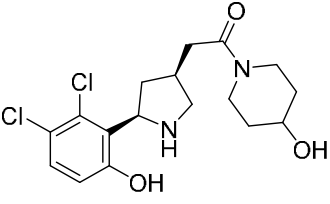
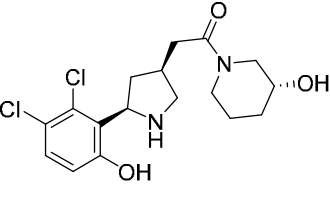
35		2-((5R)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-metilacetamida	[M + H] ⁺ : 347, 349 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 11,6, 7,0 Hz, 1H), 4,44-4,39 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 3,39-3,35 (m, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 5H), 2,62-2,47 (m, 1H), 2,26-2,08 (m, 1H).
36		2-((5R)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida	[M + H] ⁺ : 303, 305 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 11,0, 8,7 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,69-2,53 (m, 2H), 2,36 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,49-1,43 (m, 1H).
37		2-((5R)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)-N,N-dimetilacetamida	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 11,2, 6,7 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,0, 7,7 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,84-2,53 (m, 4H), 1,69-1,67 (m, 1H).
38		2-((5R)-5-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)acetamida	[M + H] ⁺ : 289, 291 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,14 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz,

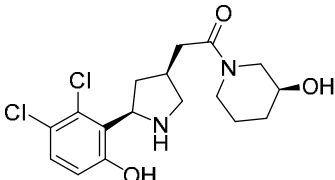
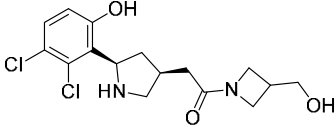
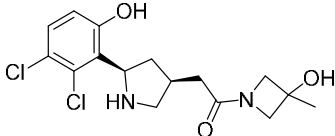
			1H), 2,88 (dd, J = 11,2, 8,7 Hz, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 3H), 1,66-1,63 (m, 1H).
39		2-((5R)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)-1-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 11,0, 6,5 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 3,67-3,41 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,82-2,44 (m, 4H), 2,16-1,88 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 1H).
40		2-((5R)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 3,65-3,43 (m, 5H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,82-2,49 (m, 4H), 2,15-1,89 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H).

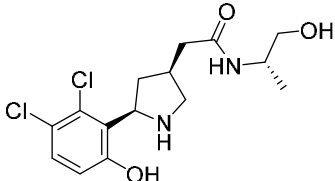
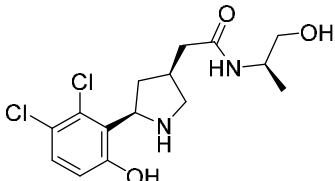
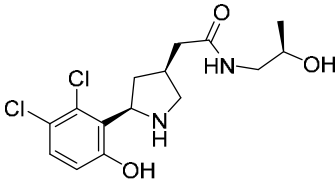
Los compuestos en la Tabla 7B a continuación se prepararon de manera análoga a la descrita para el Compuesto 31, a partir de (2R,4S)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y las aminas correspondientes disponibles de fuentes comerciales.

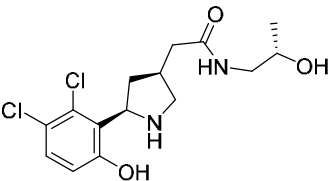
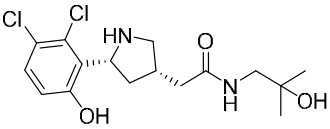
Tabla 7B

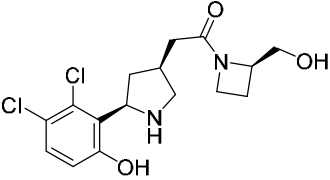
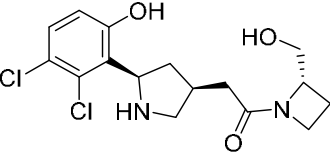
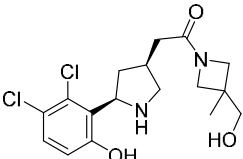
Compuesto número	Estructura	Nombre químico	MS: (M + H) ⁺ y ¹ H MNR
41		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilacetamida	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,15 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,90 (dd, <i>J</i> = 11,0, 6,4 Hz, 1H), 3,47 (dd, <i>J</i> = 11,1, 7,7 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,86 (dd, <i>J</i> = 11,1, 8,1 Hz, 1H), 2,76-2,49 (m, 4H), 1,54-1,43 (m, 1H).
42		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)- <i>N</i> -metilacetamida	[M + H] ⁺ : 303, 305 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,18 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 3,40 (dd, <i>J</i> = 11,0, 8,0 Hz, 1H), 2,87 (dd, <i>J</i> = 11,1, 8,7 Hz, 1H), 2,77-2,65 (m, 4H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 1H).
43		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)-1-(3-hidroxí-3-(hidroximetil)azetidín-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 375, 377 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,25 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,04 (dd, <i>J</i> = 12,2, 8,6 Hz, 1H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,52 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,54-2,53 (m,

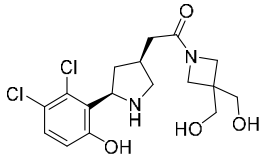
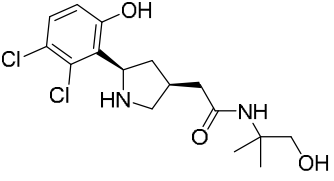
			2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 2H), 1,22 (q, $J = 10,8$ Hz, 1H).
56		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-idroxiifenil)pirrolidin-3-il)-1-(3-idroxiiazetidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 345, 347 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 7,30 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 5,81-5,64 (m, 1H), 4,76 (dd, $J = 10,64$, 6,07 Hz, 1H), 4,50-4,36 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 1H), 4,01 (dd, $J = 9,84$, 7,22 Hz, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,55 (dd, $J = 10,06$, 4,40 Hz, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 1H).
57		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-idroxiifenil)pirrolidin-3-il)-1-(4-idroxiipiperidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 373, 375 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 7,24 (d, $J = 8,81$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,82$ Hz, 1H), 4,77-4,64 (m, 2H), 3,97-3,84 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,36-1,15 (m, 3H).
58		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-idroxiifenil)pirrolidin-3-il)-1-((<i>R</i>)-3-idroxiipiperidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 373, 375 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 7,25 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,81$ Hz, 1H), 4,94-4,76 (m, 1H), 4,70 (dd, $J = 10,75$,

			6,18 Hz, 1H), 4,18-3,47 (m, 3H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,22-2,89 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,48-2,34 (m, 2H), 1,91-1,71 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H), 1,49-1,13 (m, 3H).
59		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxiifenil)pirrolidin-3-il)-1-((<i>S</i>)-3-hidroxi-piperidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 373, 375 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 7,25 (d, <i>J</i> = 8,84 Hz, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 8,81 Hz, 1H), 4,95-4,78 (m, 1H), 4,70 (dd, <i>J</i> = 10,77, 6,19 Hz, 1H), 4,16-3,45 (m, 3H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,28-2,90 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,48-1,14 (m, 3H).
60		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxiifenil)pirrolidin-3-il)-1-(3-hidroxi-metil)azetidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,18 (d, <i>J</i> = 8,81 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,82 Hz, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,68 (dd, <i>J</i> = 8,55, 6,08 Hz, 2H), 3,47-3,39 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,82-2,60 (m, 3H), 2,43-2,26 (m, 2H), 1,59-1,38 (m, 1H).
61		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxiifenil)pirrolidin-3-il)-1-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,19 (d, <i>J</i> = 8,90 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,82 Hz, 1H),

			4,96-4,91 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 4H).
62		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-idroksifenil)pirrolidin-3-il)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-idroksipropan-2-il)acetamida	[M + H] ⁺ : 347, 349 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,18 (d, <i>J</i> = 8,88 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,89 Hz, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,48 (d, <i>J</i> = 5,67 Hz, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H), 2,91 (dd, <i>J</i> = 11,09, 8,65 Hz, 1H), 2,77-2,55 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H), 1,50 (q, <i>J</i> = 11,27 Hz, 1H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,77 Hz, 3H).
63		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-idroksifenil)pirrolidin-3-il)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-idroksipropan-2-il)acetamida	[M + H] ⁺ : 347, 349 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,18 (d, <i>J</i> = 8,87 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 3,96 (q, <i>J</i> = 6,27 Hz, 1H), 3,52-3,37 (m, 3H), 2,89 (dd, <i>J</i> = 11,03, 8,63 Hz, 1H), 2,78-2,57 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 2H), 1,49 (q, <i>J</i> = 11,81, 11,38 Hz, 1H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6,79 Hz, 3H).
64		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-idroksifenil)pirrolidin-3-il)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-idroksipropil)acetamida	[M + H] ⁺ : 347, 349 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,90 Hz, 1H), 5,30 (dd, <i>J</i> =

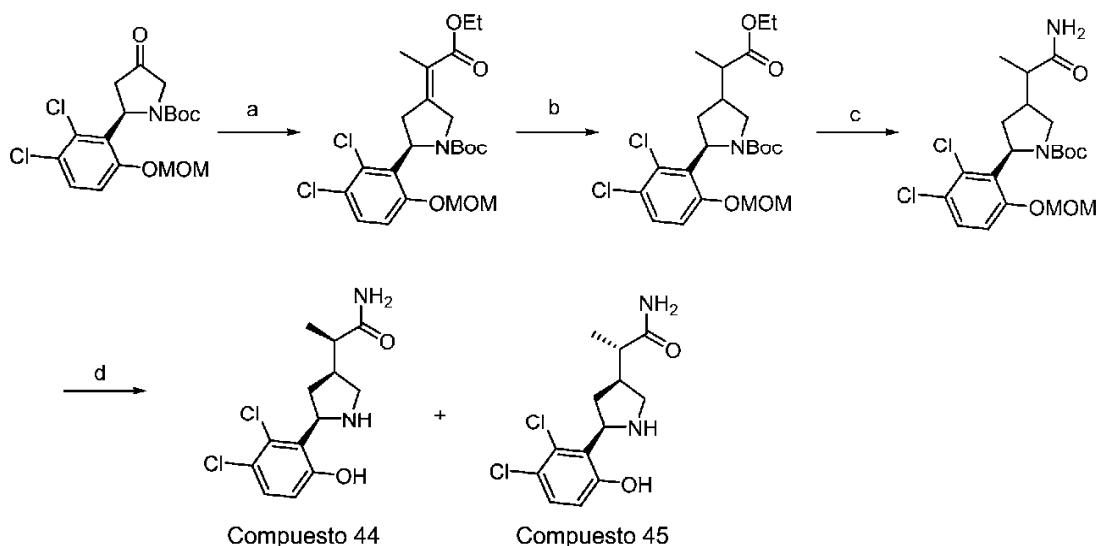
			11,60, 6,98 Hz, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,66 (dd, $J = 11,25$, 7,66 Hz, 1H), 3,38 (t, $J = 11,02$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J = 13,58$, 4,56 Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 13,58$, 7,03 Hz, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,61-2,40 (m, 3H), 2,16 (q, $J = 11,86$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,28$ Hz, 3H).
65		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-hidroxipropil)acetamida	[M + H] ⁺ : 347, 349 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (d, $J = 8,85$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,89$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 11,59$, 6,96 Hz, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,66 (dd, $J = 11,29$, 7,65 Hz, 1H), 3,38 (t, $J = 10,98$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J = 13,57$, 4,53 Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 13,57$, 7,09 Hz, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,61-2,40 (m, 3H), 2,16 (q, $J = 11,88$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,33$ Hz, 3H).
66		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)- <i>N</i> -(2-hidroxil-2-metilpropil)acetamida	[M + H] ⁺ : 361, 363 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,18 (d, $J = 8,85$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,88$ Hz, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 3,42 (dd, $J = 10,97$, 7,95 Hz, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,91 (dd, $J = 11,04$, 8,60 Hz, 1H), 2,81-2,56 (m, 2H), 2,50-2,36 (m, 2H), 1,58-1,44 (m,

			1H), 1,18 (s, 6H).
67		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxiifenil)pirrolidin-3-il)-1-((<i>R</i>)-2-(hidroximetil)azetidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (d, <i>J</i> = 8,88 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,90 Hz, 1H), 5,28 (dd, <i>J</i> = 11,61, 6,98 Hz, 1H), 4,62-4,43 (m, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 7,89 Hz, 1H), 3,98-3,81 (m, 2H), 3,79-3,59 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 1H), 2,92-2,70 (m, 1H), 2,68-2,27 (m, 4H), 2,27-2,03 (m, 2H).
68		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxiifenil)pirrolidin-3-il)-1-((<i>S</i>)-2-(hidroximetil)azetidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,19 (d, <i>J</i> = 8,89 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,88 Hz, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,61-4,41 (m, 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 7,74 Hz, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,45 (dd, <i>J</i> = 11,08, 7,97 Hz, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,58-2,25 (m, 3H), 2,25-2,02 (m, 1H), 1,61-1,44 (m, 1H).
69		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxiifenil)pirrolidin-3-il)-1-(3-(hidroximetil)-3-metilazetidin-1-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 373, 375 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (d, <i>J</i> = 8,88 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,89 Hz, 1H), 5,28 (dd, <i>J</i> = 11,58, 6,98 Hz, 1H), 4,07 (d, <i>J</i> = 8,52 Hz, 1H), 3,84 (dd, <i>J</i> = 18,20, 9,15 Hz, 2H), 3,69 (dd, <i>J</i> = 11,35, 7,71 Hz, 1H),

			3,58 (d, J = 9,74 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 1,58 Hz, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,94-2,74 (m, 1H), 2,60-2,32 (m, 3H), 2,13 (q, J = 11,78 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H).
70		1-(3,3-bis(hidroximetil)azetidina-1-il)-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)etan-1-ona	[M + H] ⁺ : 389, 391 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (d, J = 8,89 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 11,54, 7,00 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,75-3,62 (m, 5H), 3,37 (d, J = 10,68 Hz, 1H), 2,92-2,75 (m, 1H), 2,60-2,35 (m, 3H), 2,13 (q, J = 11,75 Hz, 1H).
71		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)- <i>N</i> -(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)acetamida	[M + H] ⁺ : 361, 363 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 4,90-4,76 (m, 1H), 4,69 (dd, J = 10,89, 5,93 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,60 (t, J = 9,68 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 15,43, 7,01 Hz, 1H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 1H), 1,16 (s, 6H).

Ejemplo 13. Compuesto 44 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]propanamida isómero 1) y

Compuesto 45 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]propanamida isómero 2)



5

Etapa a:

Una mezcla de (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,300 g, 0,770 mmol) y 2-(trifenilfosfanilideno)propanoato de etilo (0,420 g, 1,15 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó a 110 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE/EA (3/1) para obtener (2*R*,4*Z*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-ilideno)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,270 g, 67 %): LCMS (ESI) calculada para C₂₂H₂₉Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 474, 476 (3 : 2) encontrada 474, 476

(3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (dd, $J = 9,1, 3,3$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,9, 4,9$ Hz, 1H), 5,84-5,62 (m, 1H), 5,18-5,02 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,38-4,14 (m, 3H), 3,74-2,66 (m, 5H), 1,89 (d, $J = 21,7, 1,9$ Hz, 3H), 1,40-1,26 (m, 3H), 1,21 (s, 9H).

Etapas b:

A una mezcla agitada de (2*R*,4*Z*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-ilideno)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,220 g, 0,460 mmol) en MeOH (3 ml) y HCl ac. (6 *M*, 0,3 ml) se le añadió PtO_2 (41,0 mg, 0,180 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó a presión reducida, se purgó con hidrógeno tres veces y se agitó en atmósfera de hidrógeno (1,5 atm) durante 6 h. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA 2/1) para obtener (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro (0,170 g, 69 %): LCMS (ESI) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_6$ $[\text{M} + \text{H} - 56]^+$: 420, 422 (3 : 2) encontrada 420, 422 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 5,54-5,38 (m, 1H), 5,31-5,08 (m, 2H), 4,23-4,07 (m, 2H), 3,98-3,80 (m, 1H), 3,53-

3,44 (m, 3H), 3,31-3,05 (m, 1H), 2,50-2,34 (m, 3H), 2,00-1,84 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 6H), 1,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 9H).

Etapla c:

5 A una mezcla agitada de (2R)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,170 g, 0,360 mmol) en MeOH (2 ml) y H₂O (1 ml) se le añadió LiOH·H₂O (30,0 mg, 0,710 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de
10 reacción se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. Al producto bruto en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (0,200 g, 0,530 mmol), TEA (72,0 mg, 0,710 mmol) y NH₄Cl (38,0 mg, 0,710 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de
15 reacción se agitó durante 2 h y se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 40 % en agua (más TFA al 0,05 %) para obtener (2R)-4-(1-carbamoiiletil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro (0,130 g, 73 %):
LCMS (ESI) calculada para C₂₀H₂₈Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺: 447, 449 (3 :
20 2) encontrada 447, 449 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,29 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 5,49-5,40 (m, 1H), 5,27-5,01 (m, 2H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,33-3,09 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 3H), 1,13 (d, $J = 11,3$ Hz, 9H).

25

Etapla d:

A una mezcla agitada de (2*R*)-4-(1-carbamoiiletil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,130 g, 0,290 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió BBr₃ (0,5 ml) a temperatura ambiente.

5 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con MeOH (3 ml), se basificó a pH 8 con NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la

10 filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna preparativa OBD C18 SunFire, 19 x 150 mm, 5 µm 10 nm; Fase móvil A: agua (más TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo:

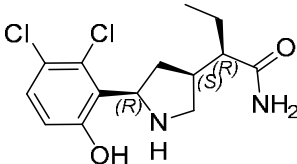
15 25 ml/min Gradiente: B al 10 % a B al 30 % en 6,8 min; Longitud de onda: 210 nm; Tiempo de retención 1: 5,67 min, Tiempo de retención 2: 6,80 min. Las fracciones que contenían el producto deseado a los 5,67 min se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener 2-

20 [(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]propanamida Isómero 1 como un sólido blancuzco (22,8 mg, 18 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₃H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 303, 305 (3 : 2) encontrada 303, 305 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 11,6, 7,0 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 3,40 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,74-2,61 (m, 1H),

2,58-2,48 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,22 (q, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). Las fracciones que contenían el producto deseado a los 6,80 min se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]propanamida Isómero 2 como un sólido blancuzco (5,60 mg, 4,6 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 303, 305 (3 : 2) encontrada 303, 305 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J = 11,7, 6,9$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 11,3, 7,8$ Hz, 1H), 3,41 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,54-2,42 (m, 2H), 2,16 (q, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

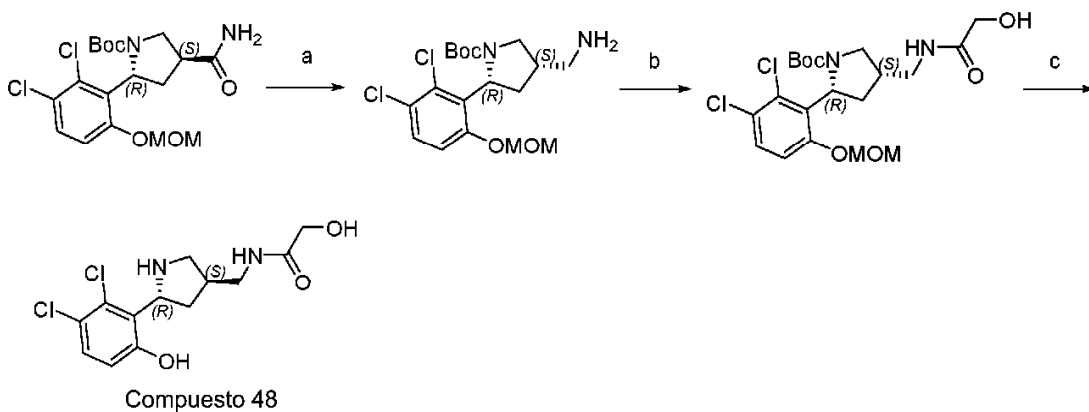
Los compuestos en la Tabla 7C a continuación se prepararon de manera análoga a la descrita para el Compuesto 45, a partir de (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Tabla 7C

Compuesto número	Estructura	Nombre químico	MS: $(M + H)^+$ y ^1H MNR
46		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)butanamida Isómero 1	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 11,4, 7,2$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 11,2, 7,6$ Hz, 1H), 3,38 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,74-2,58 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 3H), 1,75-1,53 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

47		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)butanamida Isómero 2	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 5,31 (dd, <i>J</i> = 11,6, 6,9 Hz, 1H), 3,51-3,45 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,17 (q, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 1,76-1,62 (m, 2H), 0,98 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).
72		2-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)butanamida isómero 1	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,19 (d, <i>J</i> = 8,86 Hz, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 8,89, 1,48 Hz, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,66-2,46 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,68-1,44 (m, 2H), 0,99-0,93 (m, 3H).
73		2-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)butanamida isómero 2	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,18 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 8,89, 2,93 Hz, 1H), 4,95 (dd, <i>J</i> = 9,04, 7,20 Hz, 1H), 3,43 (dd, <i>J</i> = 10,20, 6,65 Hz, 1H), 2,84 (dd, <i>J</i> = 10,21, 8,74 Hz, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,02-0,90 (m, 3H).

Ejemplo 14. Compuesto 48 (N-{[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]metil}-2-hidroxiacetamida)



Etapa a:

A una solución agitada de (2*R*,4*S*)-4-carbamoil-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,150 g, 0,360 mmol) en THF (2 ml) se le añadió BH₃-Me₂S (0,140 ml, 1,79 mmol, 10 M) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h, se inactivó con MeOH (1 ml) a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener (2*R*,4*S*)-4-(aminometil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro (60,0 mg, 41 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación: LCMS (ESI) calculada C₁₈H₂₆Cl₂N₂O₄ para [M + H]⁺: 405, 407 (3 : 2) encontrada 405, 407 (3 : 2).

15

Etapa b:

A una solución agitada de (2*R*,4*S*)-4-(aminometil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (60,0 mg, 0,150 mmol) y ácido glicólico (23,0 mg, 0,300 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron HATU (0,120 g, 0,300 mmol) y TEA (30,0 mg, 0,300 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se disolvió en MeOH (1 ml). La solución resultante se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 48 % en agua (más TFA al 0,05 %) para obtener (2*R*,4*S*)-2-

25

[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-[(2-
hidroxiacetamido)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-
butilo como un aceite incoloro (50,0 mg, 72,9 %). LCMS
(ESI) calculada para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_6$ $[M + H]^+$: 463, 465 (3 :
5 2) encontrada 463, 465 (3 : 2).

Etapas c:

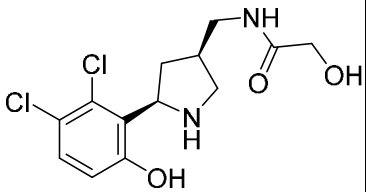
A una solución agitada de (2*R*,4*R*)-2-[2,3-dicloro-
6-(metoximetoxi)fenil]-4-[(2-
10 hidroxiacetamido)metil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-
butilo (50,0 mg, 0,110 mmol) en MeOH (0,4 ml) se le añadió
HCl *conc.* (0,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de
reacción se agitó durante 2 h y se concentró a presión
reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa
15 con las siguientes condiciones: Columna: Columna preparativa
OBD C18 XBridge, 19 x 150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: agua (más
10 mM NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo:
20 ml/min; Gradiente: B al 30 % a B al 40 % en 4,5 min, B al
40 %; Longitud de onda: 210 nm; Tiempo de retención: 4,35
20 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se
recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener
N-{[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-
il]metil}-2-hidroxiacetamida como un sólido blancuzco
(16,9 mg, 49 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_3$ $[M +$
25 $H]^+$: 319, 321 (3 : 2) encontrada 319, 321 (3 : 2); ^1H NMR
(400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J =$

8,8 Hz, 1H), 4,99 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,41-3,34 (m, 3H), 2,90 (dd, $J = 10,7, 6,8$ Hz, 1H), 2,72-2,51 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H).

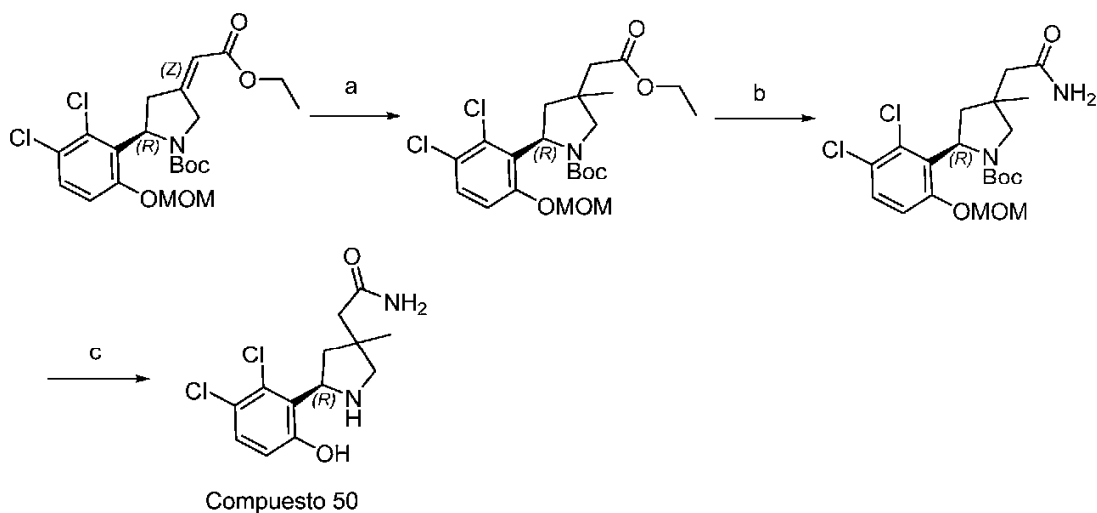
El compuesto en la Tabla 7D a continuación se preparó de manera análoga a la descrita para el Compuesto 48, a partir de (2*R*,4*R*)-4-carbamoyl-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Tabla 7D

10

Compuesto número	Estructura	Nombre químico	MS: (M + H) ⁺ y ¹ H MNR
49		N-(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)metil)-2-hidroxiacetamida	[M + H] ⁺ : 319, 321 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,95-4,92 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 11,1, 7,6$ Hz, 1H), 2,69-2,49 (m, 2H), 1,61-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 15. Compuesto 50 (2-[5*R*-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)-3-metilpirrolidin-3-il]acetamida)



Etapa a:

A una mezcla agitada de (2*R*,4*Z*)-2-[2,3-dicloro-
5 6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-metoxi-2-oxoetilideno)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,300 g, 0,670 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron CuI (0,260 g, 1,34 mmol) y SiMe₃Cl (0,290 g, 2,69 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó
10 a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió hasta -60 °C. Se le añadió CH₃MgBr (4 ml, 4,03 mmol, 1 *M* en THF) a la solución durante 5 min. La solución de reacción se agitó a -60 °C a temperatura ambiente durante 3 h adicionales, se inactivó con NH₄Cl ac. saturado (20 ml) y
15 se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 70 % en

agua (más TFA al 0,05 %) para obtener (2R)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite marrón amarillento (0,180 g, 58 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{22}H_{31}Cl_2NO_6$ $[M + H]^+$: 476, 478 (3 : 2) encontrada 476, 478 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,63-5,46 (m, 1H), 5,30-5,07 (m, 2H), 4,23-4,11 (m, 2H), 3,76-3,57 (m, 1H), 3,55-3,26 (m, 4H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,44-1,21 (m, 6H), 1,15 (d, $J = 4,6$ Hz, 9H).

Etapas b:

A una solución agitada de (2R)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,180 g, 0,380 mmol) en MeOH (3 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió LiOH (18,0 mg, 0,760 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (2 ml) y HATU (0,220 g, 0,570 mmol), se le añadieron NH_4Cl (0,100 g, 1,89 mmol) y TEA (76,0 mg, 0,760 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional, se diluyó con EA (20 ml) y agua (20 ml), y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El

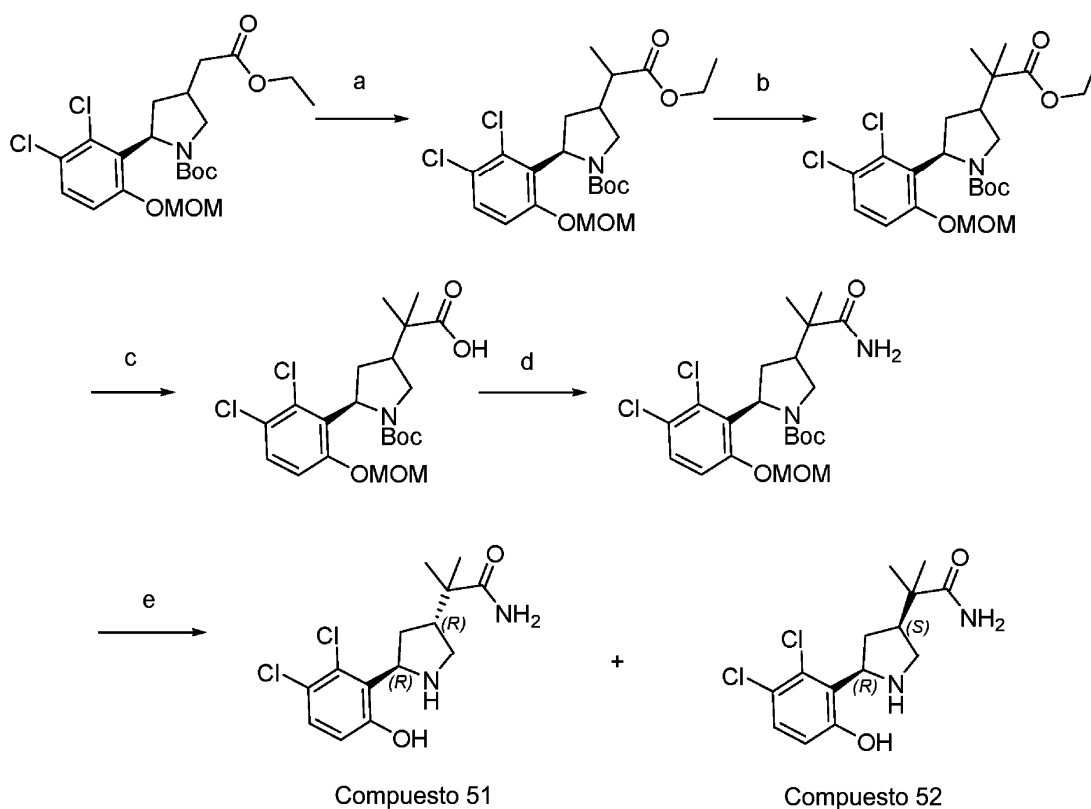
residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 50 % en agua (más TFA al 0,05 %) para obtener (2R)-4-(carbamoilmetil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,110 g, 65 %): LCMS (ESI) calculada para C₂₀H₂₈Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺: 447, 449 (3 : 2) encontrada 447, 449 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 5,80-5,46 (m, 1H), 5,29-5,07 (m, 2H), 3,63 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 4H), 2,53-1,87 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 3H), 1,15 (s, 9H).

Etapas c:

A una solución agitada de (2R)-4-(carbamoilmetil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,100 g, 0,220 mmol) en MeOH (2,00 ml) se le añadió HCl conc. (2,00 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna preparativa OBD C18 XBridge, 19 x 150 mm, 5 μm; Fase móvil A: agua (más 10 mM NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: B al 30 % a B al 50 % en 5,5 min, B al 50 %; Longitud de onda: 210 nm; Tiempo de retención: 5,2 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener 2-[5R-(2,3-dicloro-6-

hidroxifenil)-3-metilpirrolidin-3-il]acetamida como un sólido blancuzco (35,0 mg, 52 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 303, 305 (3 : 2) encontrada 303, 305 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (dd, $J = 8,9, 1,1$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,08-4,99 (m, 1H), 3,21 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,66-2,29 (m, 3H), 1,78-1,54 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 16. Compuesto 51 (2-[(3R,5R)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-2-metilpropanamida) y
 10 Compuesto 52 (2-[(3S,5R)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-2-metilpropanamida)



15 Etapa a:

A una solución agitada de *i*-Pr₂NH (0,180 g, 1,95 mmol) en THF (1 ml) se le añadió *n*-BuLi (0,9 ml, 2,27 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota a -60 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se le añadió
5 (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,300 g, 0,650 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se le añadió CH₃I (0,920 g, 6,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó
10 a -78 °C durante 2 h adicionales. La mezcla resultante se inactivó con NH₄Cl ac. saturado (20 ml) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración,
15 el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,330 g, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación: LCMS
20 (ESI) calculada para C₂₂H₃₁Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 476, 478 (3 : 2), encontrada 476, 478 (3 : 2).

Etapas b:

A una solución agitada de *i*-Pr₂NH (0,210 g, 2,08 mmol) en THF (1 ml) se le añadió *n*-BuLi (1 ml, 2,43 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota a -60 °C en atmósfera

de nitrógeno. Después de 30 min, se le añadió (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,330 g, 0,690 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min en atmósfera de nitrógeno y se le añadió CH₃I (0,980 g, 6,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h adicionales en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición de NH₄Cl ac. saturado (20 ml) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 50 % en agua (más 20 mM NH₄HCO₃) para obtener (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,150 g, 47 % en total de dos etapas): LCMS (ESI) calculada para C₂₃H₃₃Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 490, 492 (3 : 2), encontrada 490, 492 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,30 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 1H), 5,56-5,34 (m, 1H), 5,29-5,05 (m, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80-3,63 (m, 1H), 3,55-3,27 (m, 4H), 2,85-2,47 (m, 1H), 2,40-1,92 (m, 1H), 1,73-1,53 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 9H), 1,19-1,08 (m, 9H).

25

Etapas c:

A una solución agitada de (2*R*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,300 g, 0,610 mmol) en MeOH (3 ml) y H₂O (0,6 ml) se le añadió NaOH (98,0 mg, 2,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla resultante se acidificó a pH 2 con ácido cítrico ac. saturado, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-[(5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidin-3-il]-2-metilpropanoico como un sólido amarillo (0,300 g, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación: LCMS (ESI) calculada para C₂₁H₂₉Cl₂NO₆ [M + H - 56]⁺: 406, 408 (3 : 2), encontrada 406, 408 (3 : 2).

Etapas d:

A una solución agitada de ácido 2-[(5*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidin-3-il]-2-metilpropanoico (0,300 g, 0,650 mmol) y HATU (0,370 g, 0,970 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron TEA (0,200 g, 1,95 mmol) y NH₄Cl (69,0 mg, 1,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se diluyó con agua (20 ml)

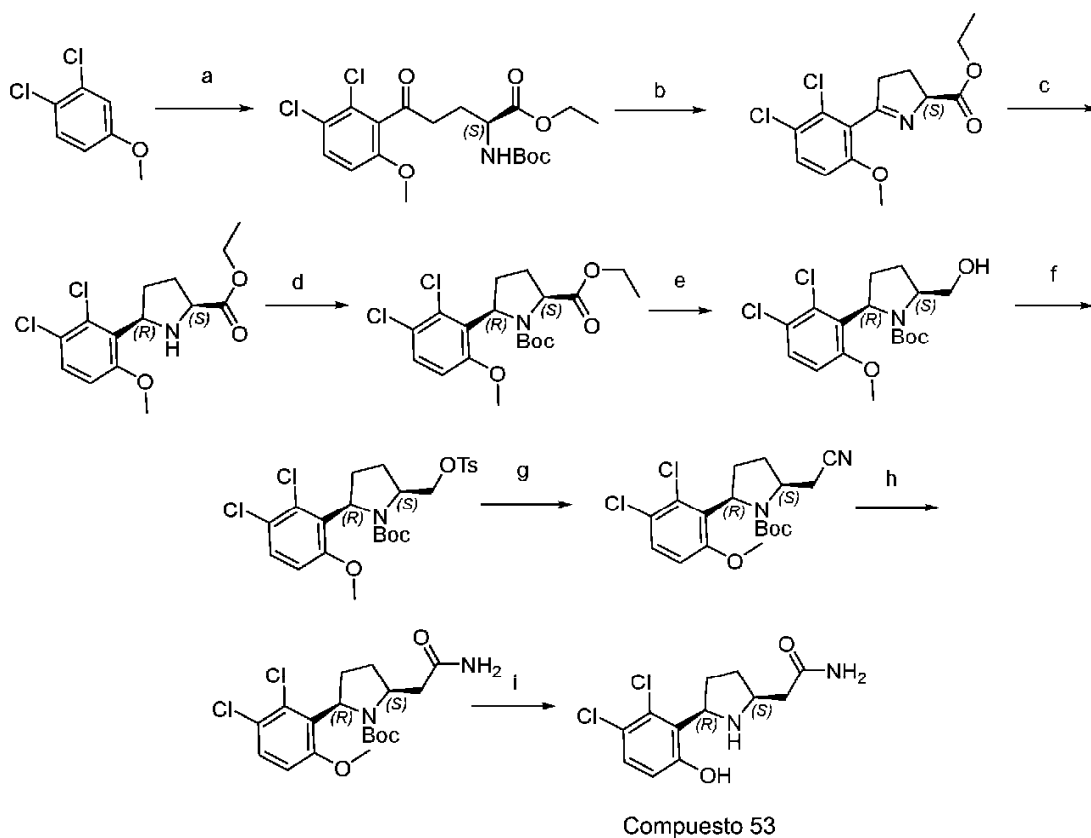
y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (2*R*)-4-(1-carbamoil-1-metiletil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,300 g, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación: LCMS (ESI) calculada para C₂₁H₃₀Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺: 461, 463 (3 : 2), encontrada 461, 463 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de (2*R*)-4-(1-carbamoil-1-metiletil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,300 g, bruto) en MeOH (3 ml) se le añadió. HCl conc. (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna preparativa OBD C18 SunFire, 19 x 150 mm, 5 µm 10 nm; Fase móvil A: agua (más TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min Gradiente: B al 20 % a B al 20 % en 6,8 min, B al 20 %; Detector UV: 210 nm; Tiempo de retención 1: 6,27 min, Tiempo de retención 2: 7,58 min. El enantiómero de elución más rápida a los 6,27 min se obtuvo 2-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-

dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-2-metilpropanamida
(Compuesto 51) como un sólido morado (6,00 mg, 2,3 % durante
tres etapas): LCMS (ESI) calculada para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$:
317, 319 (3 : 2), encontrada 317, 319 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz,
5 CD_3OD) δ 7,46 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H),
5,26 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 11,4, 7,8$ Hz, 1H),
3,49-3,41 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 1H), 2,42-2,24 (m, 2H), 1,30
(d, $J = 3,1$ Hz, 6H). El enantiómero de elución más lenta a
los 7,58 min se obtuvo 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-
10 hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-2-metilpropanamida como un
sólido blancuzco (Compuesto 52) (10,6 mg, 4,0 % durante tres
etapas): LCMS (ESI) calculada para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 317,
319 (3 : 2), encontrada 317, 319 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz,
 CD_3OD) δ 7,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H),
15 5,27 (dd, $J = 10,3, 8,2$ Hz, 1H), 3,69-3,56 (m, 1H), 3,49 (dd,
 $J = 11,4, 8,4$ Hz, 1H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 2H),
1,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 17. Compuesto 53 (2-((2*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-
hidroxifenil)pirrolidin-2-il)acetamida)



Etapas a:

A una solución agitada de 1,2-dicloro-4-metoxibenceno (2,00 g, 11,3 mmol) en THF (50 ml) se le añadió *n*-BuLi (6,78 ml, 16,9 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 min se le añadió (2*S*)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-etilo de 1-*terc*-butilo (4,36 g, 17,0 mmol) en THF (50 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h, se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (10 ml) a 0°C , se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE/EA (3/1) para obtener (2*S*)-2-[*terc*-butoxicarbonil) amino]-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo como un sólido blancuzco (1,26 g, 25 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{19}H_{25}Cl_2NO_6$ $[M + Na]^+$: 456, 458 (3 : 2) encontrada 456, 458 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,24 (qd, $J = 7,1, 2,3$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,00-2,78 (m, 2H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapas b:

A una solución agitada de (2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)-5-oxopentanoato de etilo (1,20 g, 2,76 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió TFA (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h, se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. saturado (20 ml) a pH 7 a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (2*S*)-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (1,20 g, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación: LCMS

(ESI) calculada para $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 316, 318 (3 : 2) encontrada 316, 318 (3 : 2): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,02-4,88 (m, 1H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,06-2,76 (m, 2H), 2,46-2,25 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapas c:

A una solución agitada de (2*S*)-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,20 g, 3,76 mmol) en EA (12 ml) se le añadió PtO_2 (0,172 g, 0,759 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h en atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EA (3 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 37 % en agua (más TFA al 0,05 %) para obtener ácido trifluoroacético de (2*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (0,800 g, 67 % en total de dos etapas): LCMS (ESI) calculada para $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 318, 320 (3 : 2) encontrada 318, 320 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,47-5,34 (m, 1H), 4,79 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,46-4,30 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,84-2,59 (m, 1H), 2,47-2,27 (m, 2H), 2,27-2,13 (m, 1H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapla d:

A una solución agitada de (2*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de etilo (0,800 g, 2,51 mmol) y NaHCO₃ (0,422 g, 5,03 mmol) en THF (8 ml) y H₂O (2 ml) se le añadió Boc₂O (0,690 g, 3,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 67 % en agua (más 10 mmol/l NH₄HCO₃) para obtener (2*S*, 5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-etilo de 1-*terc*-butilo como un aceite amarillo (0,400 g, 38 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₉H₂₅Cl₂NO₅ [M + H]⁺: 418, 420 (3 : 2) encontrada 418, 420 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,30 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,49-5,34 (m, 1H), 4,60-4,44 (m, 1H), 4,34-4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,49-2,10 (m, 4H), 1,49-1,09 (m, 12H).

Etapla e:

A una solución agitada de (2*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-etilo de 1-*terc*-butilo (0,400 g, 0,960 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió NaBH₄ (0,720 g, 19,1 mmol) en porciones a temperatura

ambiente. La solución de reacción se agitó durante 4 h, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la
5 filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 62 % en agua (más 10 mmol/l NH₄HCO₃) para obtener (2*R*, 5*S*)-2-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)-5-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como
10 un aceite incoloro (0,200 g, 56 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₇H₂₃Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 376, 378 (3 : 2) encontrada 376, 378 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,38 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,32-4,16 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81-3,67 (m,
15 1H), 2,27-2,04 (m, 3H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,14 (s, 9H).

Etapas f:

A una solución agitada de (2*R*, 5*S*)-2-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)-5-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de
20 *terc*-butilo (0,200 g, 0,530 mmol) y TEA (0,110 g, 1,06 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TsCl (0,200 g, 1,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo
25 con PE/EA (3/1) para obtener (2*R*, 5*S*)-2-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)-5-{[(4-

metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidina-1-carboxilato de
terc-butilo como un aceite incoloro (0,160 g, 57 %): LCMS
(ESI) calculada para $C_{24}H_{29}Cl_2NO_6S$ $[M + H]^+$: 530, 532 (3 : 2)
encontrada 530, 532 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89-
5 7,81 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 9,1$ Hz,
1H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,30 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H),
4,35-4,06 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,20-2,07 (m,
2H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 74,1$ Hz, 9H).

10 Etapla g:

A una solución agitada de (2R,5S)-2-(2,3-dicloro-
6-metoxifenil)-5-{[(4-
metilbencenosulfonil)oxi]metil}pirrolidina-1-carboxilato de
terc-butilo (0,140 g, 0,26 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió
15 Bu_4NCN (0,280 g, 1,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla
de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, se diluyó con agua
(30 ml) y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas
combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml) y se secaron
con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se
20 concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 70 % en
agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3) para obtener (2S,5R)-2-
(cianometil)-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirrolidina-1-
carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro
25 (50,0 mg, 49 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M -$
56] $^+$: 329, 331 (3 : 2) encontrada 329, 331 (3 : 2); ^1H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,41-5,30 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 16,5, 10,0 Hz, 1H), 2,34-2,02 (m, 4H), 1,11 (s, 9H).

5

Etapa h:

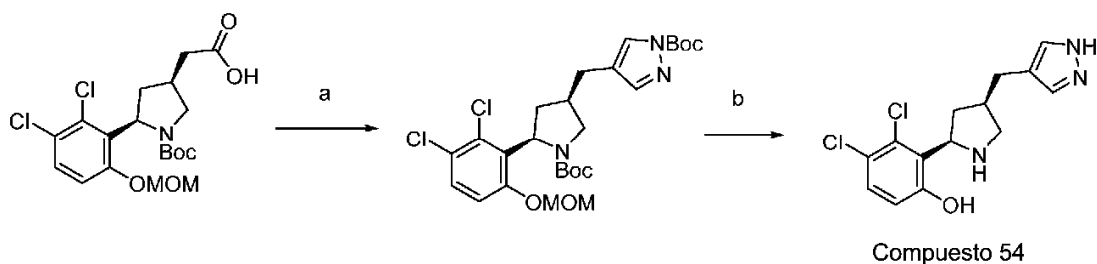
A una solución agitada de (2*S*,5*R*)-2-(cianometil)-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,130 mmol) y NaOH (16,0 mg, 0,390 mmol) en MeOH (1 ml) y H₂O (0,2 ml) se le añadió H₂O₂ (13,0 mg, 0,390 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se inactivó con Na₂SO₃ ac. saturado (2 ml) a 0 °C, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml), respectivamente. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 40 % en agua (más 10 mmol/l NH₄HCO₃) para obtener (2*S*,5*R*)-2-(carbamoilometil)-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro (30,0 mg, 57 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₈H₂₄Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺: 403, 405 (3 : 2) encontrada 403, 405 (3 : 2).

25

Etapa i:

A una solución agitada de (2*S*,5*R*)-2-(carbamoilmetil)-5-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,120 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió BBr₃ (0,190 g, 0,740 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 4 h, se inactivó con agua (2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna preparativa C18 OBD XBridge, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (más 10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 30 ml/min; Gradiente: B al 20 % a B al 50 % en 5,2 min, B al 50 %; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,08 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener 2-[(2*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-2-il]acetamida como un sólido amarillo claro (4,00 mg, 18 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 289, 291 (3 : 2) encontrada 289, 291 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,86-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 18. Compuesto 54 (3,4-dicloro-2-[(2*R*,4*R*)-4-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)pirrolidin-2-il]fenol)



Etapa a:

Una solución de complejo de DME y cloruro de níquel II (5,00 mg, 0,02 mmol) y dtbpy (6,00 mg, 0,02 mmol) en DMSO (1 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min en atmósfera de nitrógeno para obtener la solución A. Mientras tanto, una solución de ácido [(3*S*,5*R*-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidin-3-
 10 il]acético (Intermedio 5a) (0,100 g, 0,23 mmol), 4-yodopirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,35 mmol), 2-*tert*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (59,0 mg, 0,35 mmol), 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (51,0 mg, 0,35 mmol) y Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)PF₆ (3,00 mg, 0,002 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min en atmósfera de nitrógeno para obtener la solución B. Después, se añadió la solución A a la solución B a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción final se irradió con LED azules a
 20 temperatura ambiente durante 5 h, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado

se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 30 % en agua (más TFA al 0,05 %) para obtener 4-{[(3*R*,5*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-[2,3-dicloro-6-

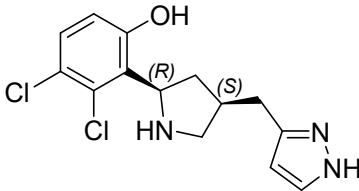
5 (metoximetoxi)fenil]pirrolidin-3-il]metil}pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo (40,0 mg, 31 %): LCMS (ESI) calculada para C₂₆H₃₅Cl₂N₃O₆ [M + H]⁺: 556, 558 (3 : 2) encontrada 556, 558 (3 : 2).

10 Etapas b:

Una solución de 4-{[(3*R*,5*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidin-3-il]metil}pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (40,0 mg, 0,07 mmol) en HCl conc. (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 40 % en agua (más 10 mmol/l NH₄HCO₃) para obtener 3,4-dicloro-2-[(2*R*,4*R*)-4-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)pirrolidin-2-il] fenol como un sólido blancuzco (12,3 mg, 55 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₄H₁₅Cl₂N₃O [M + H]⁺: 312, 314 (3 : 2) encontrada 312, 314 (3 : 2): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,95-4,92 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 11,1, 8,2 Hz, 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 2H), 1,64-1,48 (m, 1H).

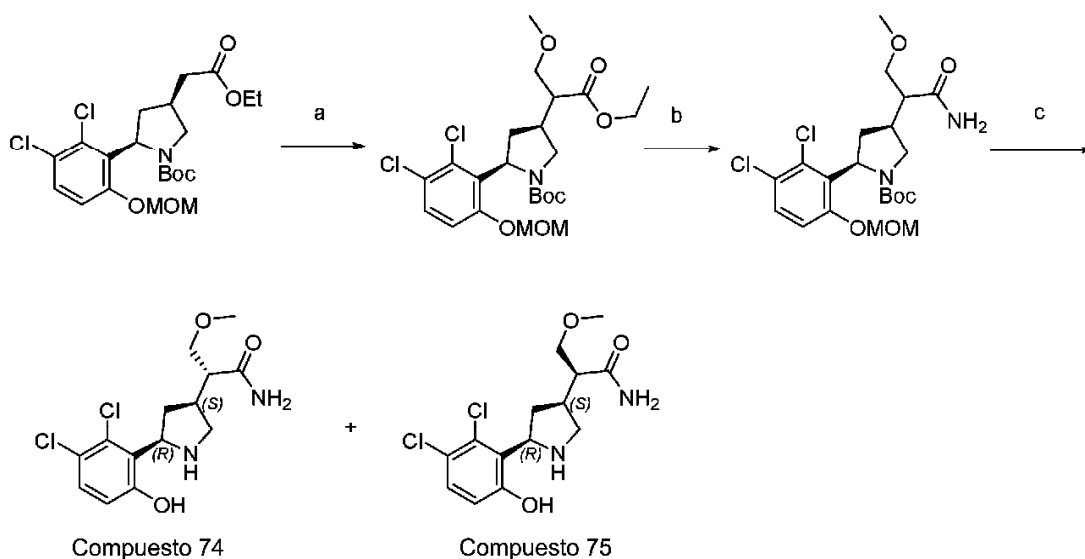
El compuesto en la Tabla 7E a continuación se preparó de manera análoga a la descrita para el Compuesto 54, a partir del Intermedio 5a y el haluro de heteroarilo correspondiente.

5 Tabla 7E

Compuesto núm.	Estructura	Nombre químico	MS: (M + H) ⁺ y ¹ H MNR
55		<u>2-((2R,4S)-4-(1H-</u> <u>pirazol-3-</u> <u>il)metil)pirrolidin-</u> <u>2-il)-3,4-</u> <u>diclorofenol</u>	[M + H] ⁺ : 312, 314 (3 : 2); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,54 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,97 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H).

Ejemplo 19. Compuesto 74 (2-[(3S,5R)-5-(2,3-dicloro-6-
hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-3-metoxipropanamida isómero

10 1) y Compuesto 75 (2-[(3S,5R)-5-(2,3-dicloro-6-
hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-3-metoxipropanamida isómero
2)



Etapa a:

A una solución agitada de bis(propan-2-il)amina (0,853 g, 8,44 mmol) en THF (10 ml) se le añadió *n*-BuLi (3,94 ml, 9,84 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 min, (2*R*,4*S*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,30 g, 2,81 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota durante 20 min. Después de agitar durante 30 min, se añadió bromo(metoxi)metano (1,76 g, 14,1 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h, se inactivó con NH₄Cl ac. saturado (30 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con ACN al 78 % en agua (más 10 mmol/l

NH₄HCO₃) para obtener (2*R*,4*S*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-etoxi-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,550 g, 38 %): LCMS (ESI) calculada para C₂₃H₃₃Cl₂NO₇ [M + H]⁺: 506, 508 (3 : 2) encontrada 506, 508 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (d, *J* = 9,28 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,95 Hz, 1H), 5,53-5,33 (m, 1H), 5,29-5,06 (m, 2H), 4,26-4,08 (m, 2H), 4,00-3,70 (m, 1H), 3,69-3,51 (m, 1H), 3,51-3,28 (m, 7H), 3,28-3,06 (m, 1H), 2,73-2,22 (m, 3H), 2,04-1,76 (m, 1H), 1,43-1,02 (m, 12H).

Etapas b:

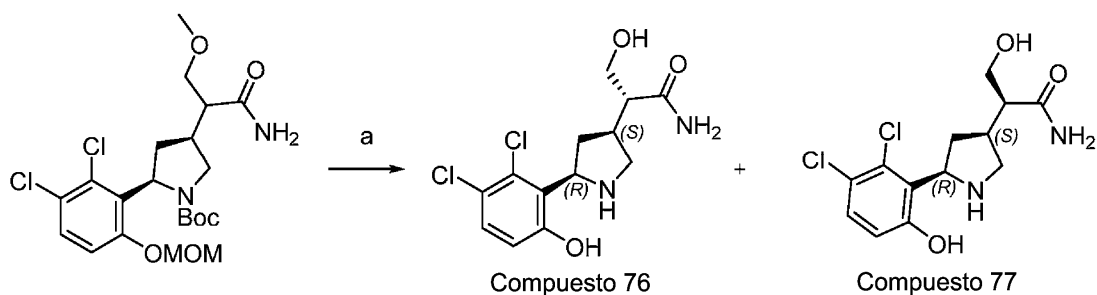
A una solución agitada de (2*R*,4*S*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(1-etoxi-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,550 g, 1,09 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadieron LiOH·H₂O (91,2 mg, 2,17 mmol) y H₂O (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (6 ml) y HATU (0,619 g, 1,63 mmol), se le añadieron NH₄Cl (87,1 mg, 1,63 mmol) y TEA (0,329 g, 3,26 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase

inversa, eluyendo con ACN al 45 % en agua (más TFA al 0,05 %) para obtener (2*R*,4*S*)-4-(1-carbamoil-2-metoxietil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,420 g, 81 %) LCMS (ESI) calculada para C₂₁H₃₀Cl₂N₂O₆ [M + H]⁺: 477, 479 (3 : 2) encontrada 477, 479 (3 : 2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,27 (m, 1H), 7,00 (dd, *J* = 9,09, 4,29 Hz, 1H), 6,52-5,83 (m, 2H), 5,65-5,34 (m, 1H), 5,34-5,01 (m, 2H), 3,99-3,84 (m, 1H), 3,79-3,51 (m, 1H), 3,46-3,26 (m, 4H), 3,27-3,08 (m, 4H), 2,67-2,26 (m, 3H), 2,07-1,79 (m, 1H), 1,48-0,94 (m, 9H).

Etapas c:

A una solución agitada de (2*R*,4*S*)-4-(1-carbamoil-2-metoxietil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,150 g, 0,314 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió HCl ac. (1 ml, 4 M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna preparativa OBD C18 Sun Fire, 19 x 150 mm, 5 µm 10 nm; Fase móvil A: Agua (más TFA al 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 ml/min; Gradiente: B al 18 % a B al 23 % en 5 min, Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención 1: 3,85 min, Tiempo de retención 2: 5,65 min. Se obtuvo el isómero de elución más rápida a los 3,85 min 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-

hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-3-metoxipropanamida isómero 1
 como un sólido blancuzco (8,50 mg, 6 %): LCMS (ESI)
 calculada para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 333, 335 (3 : 2)
 encontrada 333, 335 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44
 5 (d, $J = 8,90$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,91$ Hz, 1H), 5,24 (dd,
 $J = 11,49, 7,08$ Hz, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,54 (dd, $J =$
 $9,53, 5,76$ Hz, 1H), 3,41 (t, $J = 11,04$ Hz, 1H), 3,36 (s,
 3H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,39-2,19 (m, 2H). El isómero de
 elución más lenta a los 5,65 min se obtuvo 2-[(3*S*,5*R*)-5-
 10 (2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-3-
 metoxipropanamida isómero 2 como un sólido blancuzco
 (12,1 mg, 9 %): LCMS (ESI) calculada para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_3$ $[M +$
 $H]^+$: 333, 335 (3 : 2) encontrada 333, 335 (3 : 2); ^1H NMR
 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (dd, $J = 8,92, 0,85$ Hz, 1H), 6,91
 15 (d, $J = 8,92$ Hz, 1H), 5,27 (dd, $J = 11,64, 6,85$ Hz, 1H),
 3,67-3,54 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,79-
 2,62 (m, 2H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,21 (q, $J = 11,86$ Hz, 1H).
Ejemplo 20. Compuesto 76 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-
hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-3-hidroxipropanamida
 20 isómero 1) y Compuesto 77 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-
hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-3-hidroxipropanamida
isómero 2)



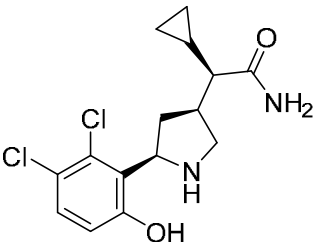
Etapa a:

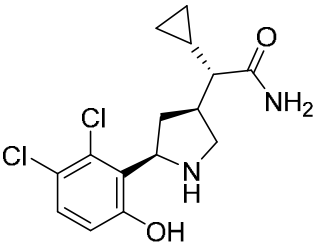
A una solución agitada de (2*R*,4*S*)-4-(1-carbamoyl-
 5 2-metoxietil)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-
 butilo (0,270 g, 0,566 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió
 BBr₃ (1,42 g, 5,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla
 de reacción se agitó durante 1 h, se inactivó con agua
 10 (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se
 purificó por HPLC preparativa con las siguientes
 condiciones: Columna: Columna preparativa OBD C18 Sun Fire,
 19 x 150 mm, 5 µm 10 nm; Fase móvil A: Agua (más TFA al
 0,05 %), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 ml/min;
 15 Gradiente: B al 13 % a B al 24 % en 5 min, B al 24 %;
 Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención 1: 4,51 min,
 Tiempo de retención 2: 4,91 min. Se obtuvo el isómero de
 elución más rápida a los 4,51 min 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-
 dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-3-
 20 hidroxipropanamida isómero 1 como un sólido blancuzco
 (18,6 mg, 8 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₃H₁₆Cl₂N₂O₃ [M +
 H]⁺: 319, 321 (3 : 2) encontrada 319, 321 (3 : 2); ¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, J = 8,89 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,93 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 11,52, 7,00 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 10,85, 6,51 Hz, 1H), 3,77-3,64 (m, 2H), 3,45 (t, J = 11,37 Hz, 1H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,27 (q, J = 11,89 Hz, 1H). El isómero de elución más lenta a los 4,91 min se obtuvo 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il]-3-hidroxiopropanamida isómero 2 como un sólido blancuzco (16,6 mg, 7 %): LCMS (ESI) calculada para C₁₃H₁₆Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 319, 321 (3 : 2) encontrada 319, 321 (3 : 2); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,89 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 11,63, 6,84 Hz, 1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,58-3,42 (m, 2H), 2,86-2,71 (m, 1H), 2,60-2,39 (m, 2H), 2,20 (q, J = 11,98 Hz, 1H).

Los compuestos en la Tabla 7F a continuación se prepararon de manera análoga a la descrita para los Compuestos 74 y 75, a partir de (2*R*,4*S*)-2-[2,3-dicloro-6-(metoximetoxi)fenil]-4-(2-etoxi-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Tabla 7F

Compuesto número	Estructura	Nombre químico	MS: (M + H) ⁺ y ¹ H MNR
78		2-ciclopropil-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)pirrolidin-3-il)acetamida isómero 1	[M + H] ⁺ : 329, 331 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (dd, J = 8,89, 0,90 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 11,32, 7,18 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,19, 7,45 Hz, 1H), 3,50 (t,

			$J = 11,43 \text{ Hz, 1H),}$ $2,96-2,77 \text{ (m, 1H),}$ $2,39-2,15 \text{ (m, 2H), 1,64}$ $(t, J = 9,50 \text{ Hz, 1H),}$ $1,12-0,96 \text{ (m, 1H),}$ $0,77-0,65 \text{ (m, 1H),}$ $0,65-0,53 \text{ (m, 1H),}$ $0,44-0,25 \text{ (m, 2H).}$
79		2-ciclopropil-2- ((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3- dicloro-6- hidroxifenil) pirrolidin-3- il)acetamida isómero 2	[M + H] ⁺ : 329, 331 (3 : 2); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (d, J = 8,92 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 11,64, 6,79 Hz, 1H), 3,57-3,41 (m, 2H), 2,98-2,76 (m, 1H), 2,68- 2,45 (m, 1H), 2,25 (q, J = 12,03 Hz, 1H), 1,64 (t, J = 9,41 Hz, 1H), 1,14-0,96 (m, 1H), 0,75- 0,61 (m, 1H), 0,61-0,46 (m, 1H), 0,39-0,23 (m, 2H).

Ejemplo 21. Evaluación de las actividades del bloqueador del canal de potasio Kv1.3

Este ensayo se usa para evaluar las actividades de los compuestos descritos como bloqueadores del canal de potasio Kv1.3.

Cultivo celular

Se cultivaron células CHO-K1 que expresaban Kv1.3 de forma estable en DMEM que contenía FBS inactivado por calor al 10 %, piruvato de sodio 1 mM, L-glutamina 2 mM y G418 (500 μ g/ml). Las células se cultivaron en matraces de cultivo a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %.

15

Soluciones

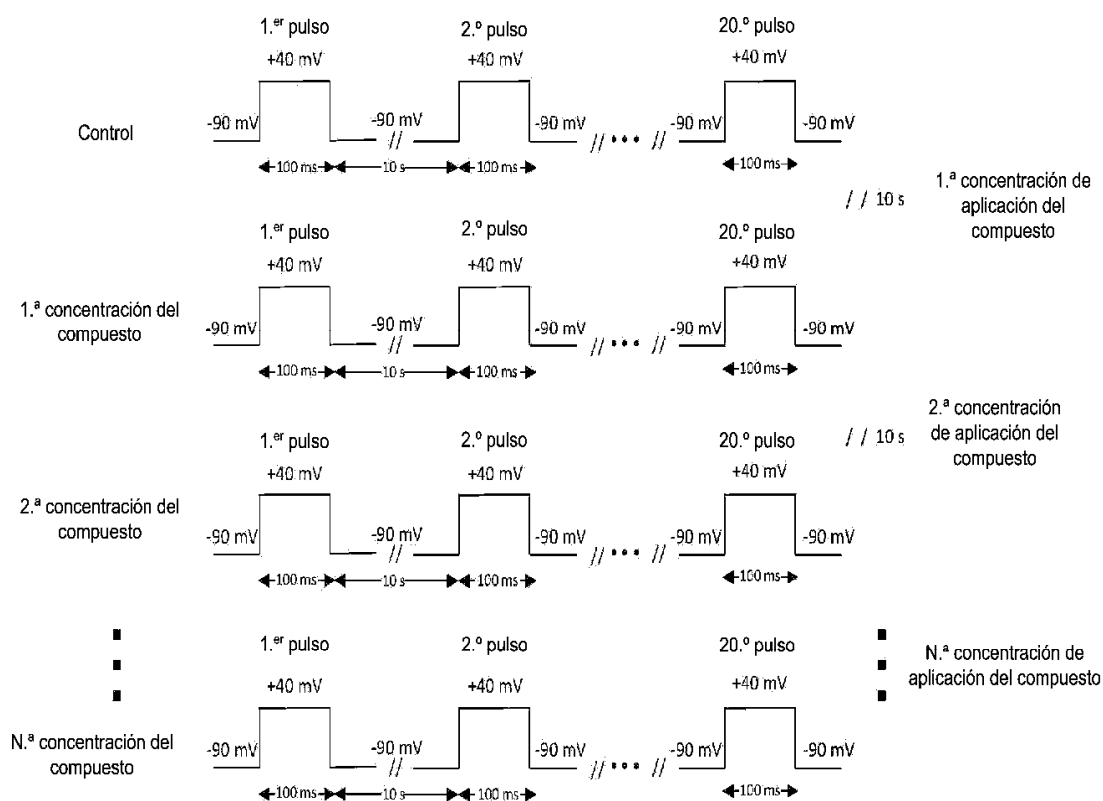
Las células se bañaron en una solución extracelular que contenía NaCl 140 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM; pH ajustado a 7,4 con NaOH; 295-305 mOsm. La solución interna contenía KCl 50 mM, NaCl 10 mM, 5 KF 60 mM, EGTA 20 mM, HEPES 10 mM; pH ajustado a 7,2 con KOH; 285 mOsm. Todos los compuestos se disolvieron en DMSO a 30 mM. Las soluciones concentradas del compuesto se diluyeron recientemente con solución externa a concentraciones de 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 µM, 3 µM, 10 µM, 30 µM y 100 µM. El 10 mayor contenido de DMSO (0,3 %) estuvo presente en 100 µM.

Protocolo de voltaje

Las corrientes se provocaron al aplicar pulsos despolarizantes de 100 ms de -90 mV (potencial de retención) 15 a +40 mV con una frecuencia de 0,1 Hz. Los trenes de pulsos de control (sin compuesto) y compuestos para cada concentración de compuesto aplicada contenían 20 pulsos.

Se usaron descansos de 10 segundos entre los trenes de pulsos (ver la Tabla A a continuación).

Tabla A. Protocolo de voltaje



5 Registros de fijación en parches y aplicación del compuesto

Los registros actuales de células enteras y la aplicación del compuesto se habilitaron por medio de una plataforma de fijación en parches automatizada Patchliner (Nanion Technologies GmbH). Para la adquisición de datos se usó el amplificador de fijación en parches EPC 10 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) junto con el programa informático Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Los datos se muestrearon a 10 kHz sin filtrar. Las corrientes de fuga pasivas se sustrajeron en línea mediante el uso de un procedimiento P/4 (HEKA Elektronik Dr. Schulze

GmbH). Se aplicaron concentraciones crecientes de compuesto consecutivamente a la misma célula sin lavados intermedios. El tiempo total de incubación del compuesto antes del siguiente tren de pulsos no fue superior a 10 segundos. Se observó inhibición de la corriente máxima durante el equilibrio del compuesto.

Análisis de datos

Los valores AUC y pico se obtuvieron con Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Para determinar la IC₅₀, se usó el último pulso único en el tren de pulsos correspondiente a una concentración de compuesto dada. Los valores AUC y pico obtenidos en presencia del compuesto se normalizaron a los valores de control en ausencia del compuesto. Usando Origin (OriginLab), la IC₅₀ se derivó del ajuste de datos a la ecuación de Hill:

$$I_{\text{compuesto}}/I_{\text{control}} = (100 - A) / (1 + ([\text{compuesto}] / IC_{50})^{nH}) + A$$

donde el valor de IC₅₀ es la concentración a la que la inhibición actual es la mitad del máximo, [compuesto] es la concentración del compuesto aplicado, A es la fracción de corriente que no está bloqueada y nH es el coeficiente de Hill.

Ejemplo 22. Evaluación de las actividades de hERG

Este ensayo se usa para evaluar las actividades de inhibición de los compuestos descritos contra el canal hERG.

Electrofisiología hERG

Este ensayo se usa para evaluar las actividades de inhibición de los compuestos descritos contra el canal hERG.

5 Cultivo celular

Se cultivaron células CHO-K1 que expresaban hERG de forma estable en medio de Ham F-12 con glutamina que contenía FBS al 10 % inactivado por calor, penicilina/estreptomicina al 1 %, higromicina (100 µg/ml) y G418 (100 µg/ml). Las células se cultivaron en matraces de cultivo a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %.

Soluciones

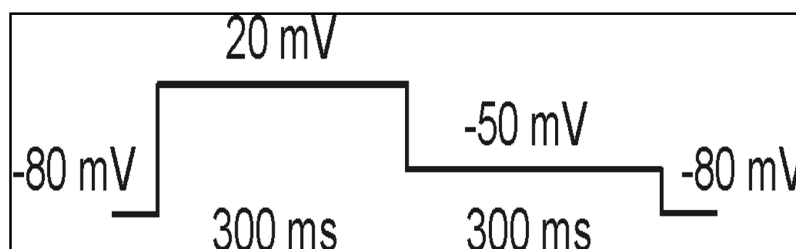
Las células se bañaron en una solución extracelular que contenía NaCl 140 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM; pH ajustado a 7,4 con NaOH; 295-305 mOsm. La solución interna contenía KCl 50 mM, NaCl 10 mM, KF 60 mM, EGTA 20 mM, HEPES 10 mM; pH ajustado a 7,2 con KOH; 285 mOsm. Todos los compuestos se disolvieron en DMSO a 30 mM. Las soluciones concentradas del compuesto se diluyeron recientemente con solución externa a concentraciones de 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 µM, 3 µM, 10 µM, 30 µM y 100 µM. El mayor contenido de DMSO (0,3 %) estuvo presente en 100 µM.

25

Protocolo de voltaje

El protocolo de voltaje (ver la Tabla B) se diseñó para simular cambios de voltaje durante un potencial de acción cardíaco con una despolarización de 300 ms a +20 mV (análoga a la fase de meseta del potencial de acción cardíaco), una repolarización de 300 ms a -50 mV (que induce una corriente de cola) y una etapa final al potencial de retención de -80 mV. La frecuencia del pulso fue de 0,3 Hz. Los trenes de pulsos de control (sin compuesto) y compuestos para cada concentración de compuesto aplicada contenían 70 pulsos.

Tabla B. Protocolo de voltaje hERG.



15 Registros de fijación en parches y aplicación del compuesto

Los registros actuales de células enteras y la aplicación del compuesto se habilitaron por medio de una plataforma de fijación en parches automatizada Patchliner (Nanion). Para la adquisición de datos se usó el amplificador de fijación en parches EPC 10 (HEKA) junto con el programa informático Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Los datos se muestrearon a 10 kHz sin filtrar.

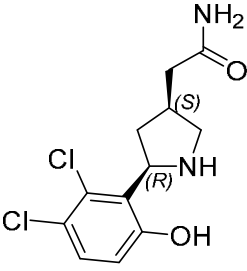
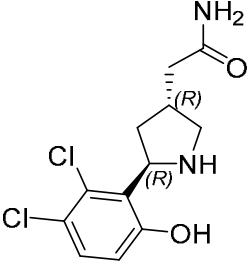
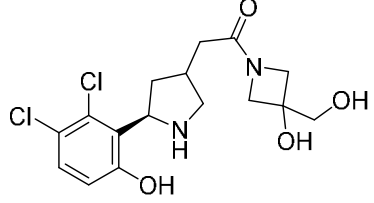
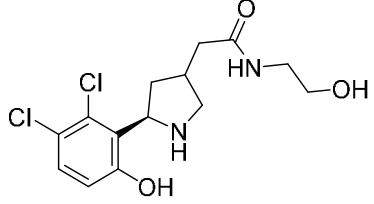
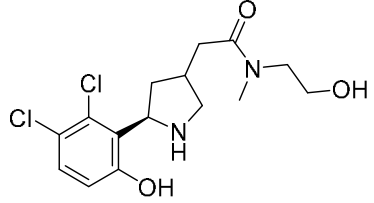
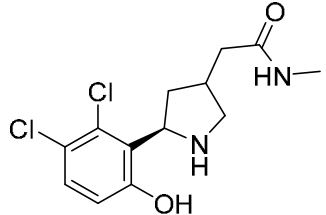
Se aplicaron concentraciones crecientes de compuesto consecutivamente a la misma célula sin lavados intermedios.

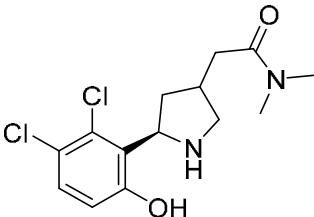
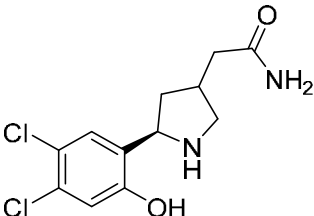
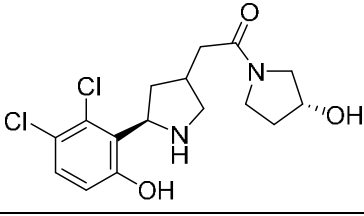
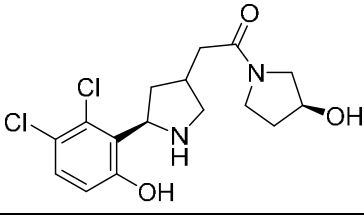
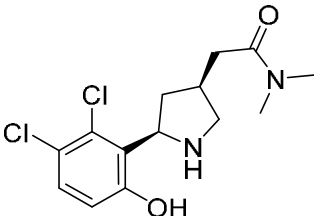
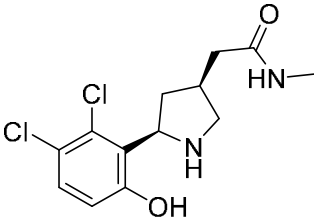
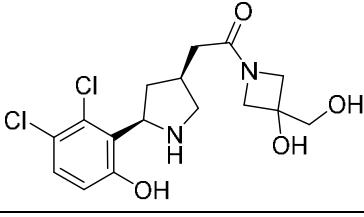
Análisis de datos

5 Los valores de AUC y PICO se obtuvieron con Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Para determinar la IC₅₀ se usó el último pulso único en el tren de pulsos correspondiente a una concentración de compuesto dada. Los valores de AUC y PICO obtenidos en presencia del
10 compuesto se normalizaron a los valores de control en ausencia del compuesto. Usando Origin (OridinLab), la IC₅₀ se derivó del ajuste de datos a la ecuación de Hill:
$$I_{\text{compuesto}}/I_{\text{control}} = (100 - A) / (1 + ([\text{compuesto}] / IC_{50})^{nH}) + A$$
, donde IC₅₀ es la concentración a la que la inhibición actual es
15 la mitad del máximo, [compuesto] es la concentración del compuesto aplicado, A es la fracción de corriente que no está bloqueada y nH es el coeficiente de Hill.

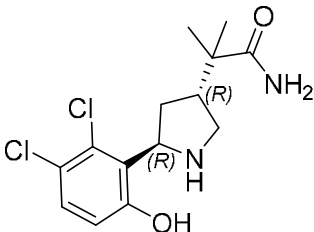
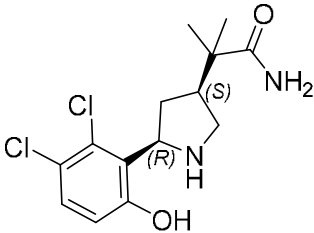
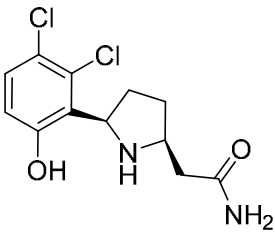
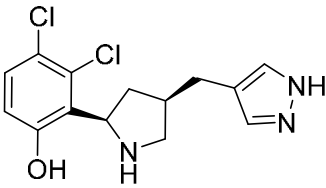
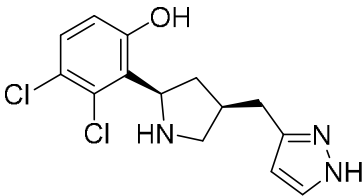
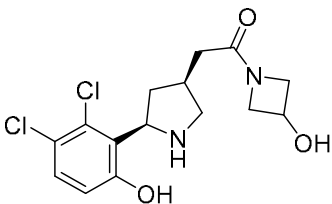
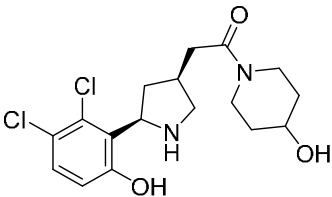
La Tabla 7 proporciona un resumen de las actividades de inhibición de determinados compuestos que se
20 seleccionan de la presente invención contra el canal de potasio Kv1.3 y el canal hERG.

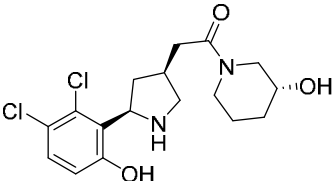
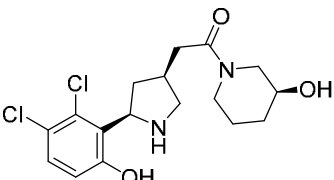
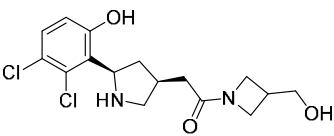
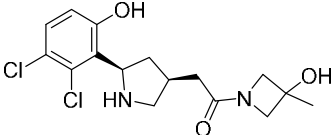
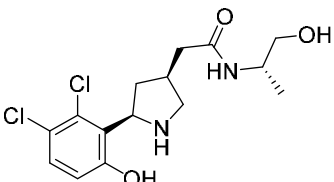
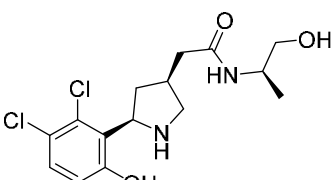
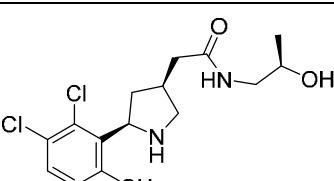
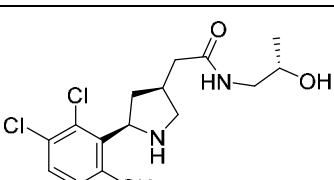
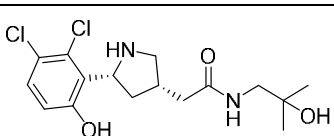
Tabla 7. Los valores de IC₅₀ (μM) de determinados compuestos ejemplificados contra el canal de potasio Kv1.3 y el canal hERG.

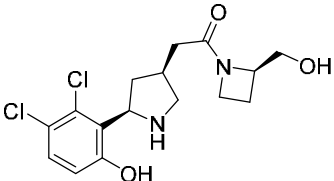
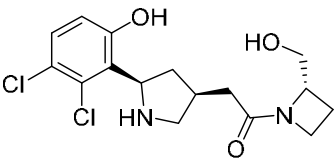
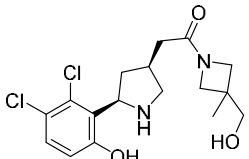
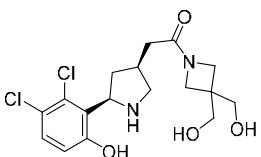
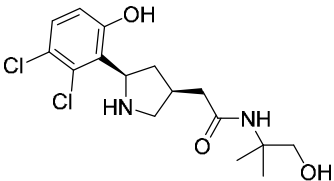
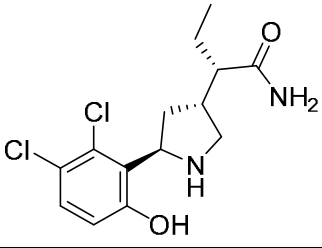
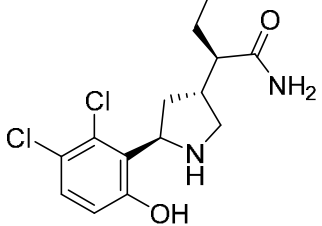
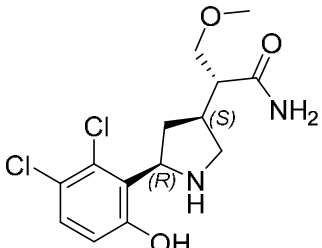
Compuesto núm.	Estructura	Kv1.3 IC ₅₀ (μM)	hERG IC ₅₀ (μM)
31		<1	>100
32		<1	*
33		<0,1	>100
34		<0,1	>100
35		<0,1	>30
36		<0,1	>30

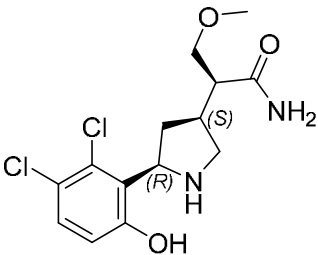
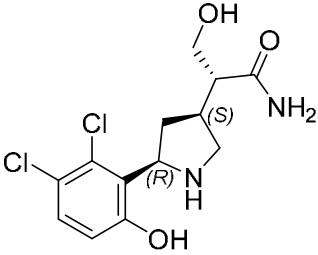
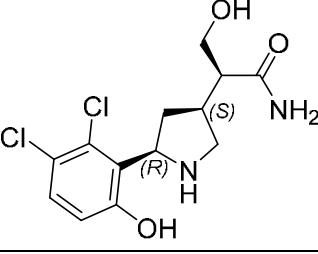
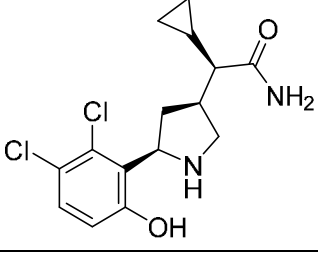
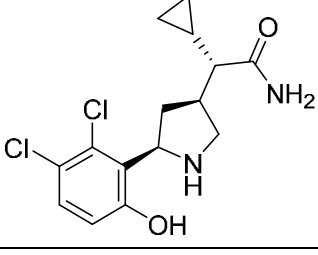
Compuesto número.	Estructura	Kv1.3 IC ₅₀ (μM)	hERG IC ₅₀ (μM)
37		<1	>30
38		<1	>10
39		<0,1	>100
40		<1	>100
41		<1	>30
42		<0,1	>30
43		<0,1	>100

Compuesto número.	Estructura	Kv1.3 IC ₅₀ (μM)	hERG IC ₅₀ (μM)
44		<1	>100
45		<0,1	>100
46		<1	>100
47		<0,1	100
48		<1	>30
49		<1	>100
50		<1	*

Compuesto número.	Estructura	Kv1.3 IC ₅₀ (μM)	hERG IC ₅₀ (μM)
51		<1	*
52		<1	>30
53		<1	>100
54		<0,1	>10
55		<1	>10
56		<0,1	>100
57		<1	*

Compuesto número.	Estructura	Kv1.3 IC ₅₀ (μM)	hERG IC ₅₀ (μM)
58		<1	>30
59		<1	*
60		<1	*
61		<0,1	>100
62		<1	*
63		<0,1	>100
64		<0,1	>100
65		<0,1	>100
66		<1	>100

Compuesto número.	Estructura	Kv1.3 IC ₅₀ (μM)	hERG IC ₅₀ (μM)
67		<1	>100
68		<1	>100
69		<1	*
70		<1	*
71		<1	>100
72		<1	*
73		<1	*
74		<1	>100

Compuesto número.	Estructura	Kv1.3 IC ₅₀ (μM)	hERG IC ₅₀ (μM)
75		<1	>100
76		<1	>100
77		<0,1	>100
78		<0,1	*
79		<1	*

*No probado.