

DERIVADOS DE 4-FENIL-2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)PIPERIDIN-4-OL COMO

INHIBIDORES DE APOL1 Y MÉTODOS PARA USAR LOS MISMOS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/284,166, presentada el 30 de noviembre de 2021, la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/286,165, presentada el 6 de diciembre de 2021; y la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/310,832, presentada el 16 de febrero de 2022, cuyos contenidos se incorporan mediante referencia en su totalidad.

Esta descripción proporciona compuestos que pueden inhibir la apolipoproteína L1 (APOL1) y métodos para usar esos compuestos para tratar enfermedades mediadas por APOL1 tales como, p. ej., cáncer pancreático, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), y/o enfermedad renal no diabética (NDKD). En algunas modalidades, la FSGS y/o la NDKD se asocian con al menos una de las 2 variantes genéticas frecuentes de *APOL1* (G1: S342G:I384M y G2: N388del:Y389del). En algunas modalidades, el cáncer pancreático se asocia con niveles elevados de APOL1 (tales como, p. ej., niveles elevados de APOL1 en tejidos de cáncer pancreático).

La FSGS es una nefropatía poco frecuente con una incidencia global estimada de 0.2 a 1.1/100,000/año. La FSGS es una enfermedad de los podocitos (células epiteliales viscerales glomerulares) responsable de la proteinuria y del deterioro progresivo de la función renal. La NDKD es una nefropatía que incluye daños en el lecho vascular glomerular o de los podocitos que no se atribuyen a la diabetes. La NDKD es una enfermedad caracterizada por la hipertensión arterial y el deterioro progresivo de la función renal. La genética humana desempeña un papel causal en las variantes G1 y G2 de *APOL1* en la inducción de la nefropatía. Las personas con 2 alelos *APOL1* tienen un mayor riesgo de desarrollar nefropatías en etapa terminal (ESKD, por sus siglas en inglés), incluida la FSGS primaria (idiopática), la FSGS asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la NDKD, la arterionefrosclerosis, la nefritis lúpica, la microalbuminuria y la nefropatía crónica. Ver, P. Dummer et al., *Semin Nephrol.* 35(3): 222-236 (2015).

La FSGS y la NDKD pueden dividirse en diferentes subgrupos en función de la etiología

subyacente. Un subgrupo homogéneo de FSGS se caracteriza por la presencia de variantes de secuencia frecuentes independientes en el gen de la apolipoproteína L1 (APOL1) denominado G1 y G2, que se denominan “alelos de riesgo de APOL1”. G1 codifica un par correlacionado de cambios de aminoácidos no sinónimos (S342G e I384M), G2 codifica una delección de 2 aminoácidos (N388del:Y389del) cerca del extremo C de la proteína, y G0 es el alelo ancestral (de bajo riesgo). También se encuentra un fenotipo distinto de NDKD en pacientes con variantes de riesgo genético de APOL1. Tanto en la FSGS como en la NDKD mediada por APOL1, se producen niveles más altos de proteinuria y una pérdida más acelerada de la función del riñón en pacientes con dos alelos de riesgo, en comparación con pacientes con la misma enfermedad que no tienen o tienen solo una variante de riesgo genético de APOL1. Alternativamente, en la AMKD, también pueden producirse niveles más altos de proteinuria y pérdida acelerada de la función del riñón en pacientes con un alelo de riesgo. Ver, G. Vajgel et al., J. Rheumatol., noviembre de 2019, jrheum.190684.

La APOL1 es una proteína de 44 kDa que solo se expresa en seres humanos, gorilas y babuinos. El gen de APOL1 se expresa en varios órganos en los seres humanos, incluidos el hígado y el riñón. La APOL1 es producida principalmente por el hígado y contiene un péptido señalizador que permite la secreción en el torrente sanguíneo, donde circula unida a un subconjunto de lipoproteínas de alta densidad. La APOL1 es responsable de la protección contra el parásito invasivo, *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*). APOL1 es endocitada por *T. b. brucei* y transportada a los lisosomas, donde se inserta en la membrana lisosómica y forma poros que provocan la hinchazón de parásitos y la muerte. Si bien la capacidad de lisar el *T. b. brucei* es compartida por las 3 variantes de APOL1 (G0, G1 y G2), las variantes G1 y G2 de APOL1 confieren protección adicional contra las especies de parásitos que han desarrollado una proteína asociada resistente al suero (SRA) que inhibe G0 de APOL1; las variantes G1 y G2 de APOL1 confieren protección adicional contra especies de tripanosoma que provocan enfermedad del sueño. Las variantes G1 y G2 evaden la inhibición por SRA; G1 confiere protección adicional contra *T.*

b. gambiense (que causa tripanosomiasis africana), mientras que G2 confiere protección adicional contra *T. b. rhodesiense* (que causa tripanosomiasis africana).

En el riñón, APOL1 se expresa en los podocitos, las células endoteliales (incluidas las células endoteliales glomerulares), y algunas células tubulares. La expresión específica de los podocitos de G1 o G2 de APOL1 (pero no de G0) en ratones transgénicos induce cambios estructurales y funcionales, que incluyen albuminuria, disminución de la función del riñón, anomalías de los podocitos y glomeruloesclerosis. De acuerdo con estos datos, las variantes G1 y G2 del APOL1 desempeñan un papel causal en la inducción de la FSGS y la aceleración de su progresión en seres humanos. Las personas con alelos de riesgo de APOL1 (es decir, homocigotos o heterocigotos compuestos para los alelos G1 de APOL1 o G2 de APOL1) tienen un mayor riesgo de desarrollar FSGS y están en riesgo de un rápido deterioro de la función del riñón si desarrollan FSGS. Por lo tanto, la inhibición de APOL1 podría tener un impacto positivo en las personas que albergan alelos de riesgo del APOL1. Si bien las concentraciones plasmáticas normales de APOL1 son relativamente altas y pueden variar al menos 20 veces en los seres humanos, el APOL1 circulante no está causalmente asociado con la nefropatía. Sin embargo, se cree que la APOL1 en el riñón es responsable del desarrollo de nefropatías, incluidas la FSGS y la NDKD. En determinadas circunstancias, la síntesis de la proteína APOL1 puede aumentar aproximadamente 200 veces por citocinas proinflamatorias, tales como interferones o factor de necrosis tumoral α . Además, varios estudios han demostrado que la proteína APOL1 puede formar poros de Na^+/K^+ dependientes del pH en la membrana celular, lo que resulta en un eflujo neto de K^+ intracelular, lo que finalmente resulta en la activación de respuestas inflamatorias locales y sistémicas, hinchazón celular y muerte.

El riesgo de ESKD es sustancialmente mayor en personas de ascendencia africana subsahariana reciente en comparación con las de ascendencia europea. En los Estados Unidos, la ESKD es responsable de casi la misma cantidad de años de vida perdidos en las mujeres que el cáncer de mama y más años de vida perdidos en los hombres que el cáncer colorrectal.

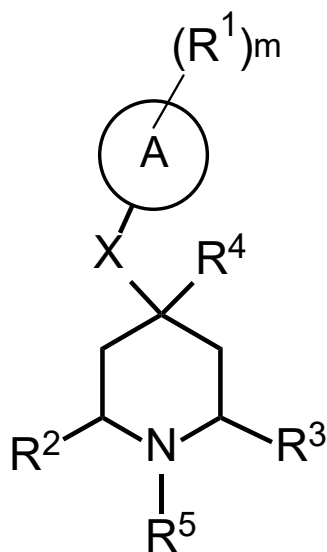
La FSGS y la NDKD son causadas por el daño a los podocitos, que son parte de la barrera de filtración glomerular, lo que provoca proteinuria. Los pacientes con proteinuria tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal en etapa terminal (ESKD) y de desarrollar complicaciones relacionadas con la proteinuria, como infecciones o eventos tromboembólicos. No hay un régimen de tratamiento estandarizado ni fármacos aprobados para la FSGS o la NDKD. Actualmente, la FSGS y la NDKD se tratan con tratamiento sintomático (incluido el control de la presión arterial usando bloqueadores del sistema renina angiotensina), y a los pacientes con FSGS y proteinuria intensa se les puede ofrecer esteroides en dosis altas. Las opciones terapéuticas actuales para la NDKD se basan en el control de la presión arterial y el bloqueo del sistema de renina angiotensina. Los corticosteroides, solos o en combinación con otros inmunosupresores, inducen la remisión en una minoría de pacientes (p. ej., remisión de la proteinuria en una minoría de pacientes) y se asocian con numerosos efectos secundarios. Sin embargo, la remisión suele ser incurable incluso en pacientes que responden inicialmente al tratamiento con corticoesteroides y/o inmunosupresores. Como resultado, los pacientes, en particular las personas de ascendencia africana subsahariana reciente con 2 alelos de riesgo de *APOL1*, experimentan una rápida progresión de la enfermedad que conduce a la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD). Por lo tanto, existe una necesidad médica insatisfecha de tratamiento para la FSGS y la NDKD. Ilustrativamente, en vista de la evidencia de que *APOL1* desempeña un papel causal en la inducción y aceleración de la progresión de la nefropatía, la inhibición de *APOL1* debe tener un impacto positivo en los pacientes con nefropatía mediada por *APOL1*, particularmente aquellos que portan dos alelos de riesgo de *APOL1* (es decir, son compuestos homocigotos o heterocigotos para los alelos *G1* o *G2*).

Además, *APOL1* es un gen expresado de manera anómala en múltiples tipos de cáncer (Lin et al., *Cell Death and Disease* (2021), 12:760). Recientemente, se encontró que *APOL1* estaba elevada de forma anómala en los tejidos de cáncer pancreático humano en comparación con los tejidos adyacentes y se asoció con un mal pronóstico en pacientes

con cáncer pancreático. En experimentos *in vivo* e *in vitro*, la atenuación de APOL1 inhibió significativamente la proliferación de células cancerosas y promovió la apoptosis de las células cancerosas pancreáticas.

Un aspecto de la descripción proporciona al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **lc-1**, **lc-2**, **lc-3**, **lc-4**, **lc-5**, **lc-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** y **II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, que pueden emplearse en el tratamiento de enfermedades mediadas por APOL1, tales como FSGS y NDKD.

En algunas modalidades, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la descripción es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



Fórmula I

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

X es un enlace (es decir, **X** está ausente) o se elige de $-(CH_2)-$, y $-(CH_2)SO_2-$;

El **anillo A** se elige de grupos cicloalquilo C₆, arilo C₆ y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, -OR^c, =O, ciano, fenilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, -C(=O)N(R^c)₂, -S-(ciclopropilo), y -SO₂(R^c), en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R¹** comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

el alquilo C₁-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 6 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, y alcoxi C₁-C₄;

el alcoxi C₁-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos -OH, ciano, y halógeno;

el carbociclilo C₃-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; y

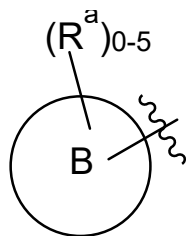
el fenilo de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; o

en donde dos grupos **R¹** tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros se

sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, -OH, y alquilo C₁-C₄;

R² se elige de ciano, alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), alquinilo C₂-C₆, y



, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R**² se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆, y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C₃-C₁₂; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C₆ y C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R**^a en donde:

R^a, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(alquilo C₁-C₆), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -C(=O)OR^k, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y el alquenilo C₂-C₆ de **R**^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de arilo C₆ a C₁₀ (se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos **R**^m), heterociclilo de 5 a 10 miembros

(opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), ciano, $C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(\text{arilo } C_6)$ (opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^m), y grupos carbociclilo C_3-C_6 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m);

el carbociclilo C_3-C_{12} , el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C_6 y C_{10} , y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , $-NR^hR^i$, y $-OR^k$, en donde:

R^h , R^i , y R^j para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo C_6-C_{10} , y cicloalquilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^h , R^i , y R^j se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, y $-OH$;

R^k , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , heterociclilo de 5 a 10 miembros, y carbociclilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^k se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, y $-OH$;

R^m , para cada ocurrencia, se elige

independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-S(=O)_pR^k$, y $-OR^k$, en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^m se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, $-OH$, y $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

R^3 se elige de alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6 y C_{10} , y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^3 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, y $-C(=O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$;

el carbociclilo C_3-C_{12} , el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C_6 y C_{10} , y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^3 se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ (opcionalmente sustituido con $-OH$), $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, alquilo C_1-C_5 (opcionalmente sustituido con $-OH$ o $S(=O)_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$), alcoxi C_1-C_4 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NHC(=O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(=O)(\text{alcoxi } C_1-C_4)$, y $-C(=O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$;

R^4 se elige de grupos hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$, y $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$, en donde:

R^n y R^o , para cada ocurrencia, cada uno se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; y

R^p , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

R^5 se elige de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;

m es un número entero elegido de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n es un número entero elegido de 0, 1 y 2;

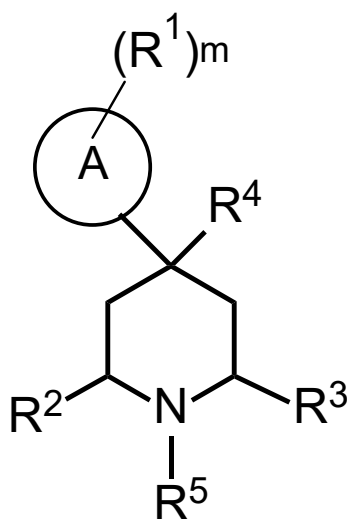
p , para cada ocurrencia, es un número entero elegido independientemente de 1 y 2; y

q y r , para cada ocurrencia, son cada uno un número entero elegido independientemente de 1, 2, 3 y 4.

En algunas modalidades, la variable X en los compuestos de la Fórmula I es un enlace (es decir, X está ausente).

En algunas modalidades, el Compuesto I296 y el Compuesto 43a se excluyen de la Fórmula I.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



Fórmula Ia

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El **anillo A** se elige de grupos arilo C_6 y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de halógeno, -OH, =O, ciano, fenilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, -C(=O)N(**R^c**)₂ y grupos -SO₂(**R^c**), en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R¹** comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

el alquilo C₁-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, y alcoxi C₁-C₄;

el alcoxi C₁-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos -OH, ciano, y halógeno;

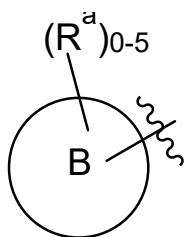
el carbociclilo C₃-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; y

el fenilo de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; o

en donde dos grupos **R¹** tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, -OH, y alquilo C₁-C₄;

R^2 se elige de ciano, alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)O$ (alquilo C_1-C_4), alquinilo C_2-C_6 , y



, en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^2 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂, carbociclilo C_3-C_6 , heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6 , y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C_3-C_{12} ; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^a en donde:

R^a , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO$ (alquilo C_1-C_6), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y el alquenilo C_2-C_6 de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de arilo C_6 a C_{10} (se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos R^m), heterociclilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), ciano,

$C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$,
 $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$,
 $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$,
 $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(\text{arilo } C_6)$ (opcionalmente sustituidos con 1 a 3
 grupos R^m), y grupos carbociclilo C_3-C_6 (opcionalmente sustituido
 con 1 a 3 grupos R^m);

el carbociclilo C_3-C_{12} , el heterociclilo de 3 a 12 miembros,
 el arilo C_6 y C_{10} , y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^a se
 sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
 independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 ,
 $-NR^hR^i$, y $-OR^k$, en donde:

R^h , R^i , y R^j para cada ocurrencia, se eligen cada
 uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo
 C_1-C_4 , arilo C_6-C_{10} , y cicloalquilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^h , R^i ,
 y R^j se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos
 elegidos independientemente de los grupos
 halógeno, ciano, y $-OH$;

R^k , para cada ocurrencia, se elige
 independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ,
 heterociclilo de 5 a 10 miembros, y
 carbociclilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^k se
 sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
 independientemente de los grupos halógeno, ciano,
 y $-OH$;

R^m , para cada ocurrencia, se elige
independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo,
alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-S(=O)_pR^k$, y $-OR^k$, en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^m se sustituye
opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de los grupos halógeno, ciano,
-OH, y -O(alquilo C_1-C_4);

R^3 se elige de alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)O$ (alquilo C_1-C_4), carbociclilo C_3-C_{12} ,
heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6 y C_{10} , y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros,
en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^3 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), -
 N (alquilo C_1-C_4)₂, alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), y -
 $C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂;

el carbociclilo C_3-C_{12} , el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C_6 y C_{10} , y
el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^3 se sustituyen cada uno opcionalmente con
1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, $-NH_2$, -
 NH (alquilo C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con -OH), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, alquilo C_1 -
 C_5 (opcionalmente sustituido con -OH o $S(=O)_2$ (alquilo C_1-C_4)), alcoxi C_1-C_4 , -
 $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-NHC(=O)$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)$ (alcoxi C_1 -
 C_4), y $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂;

R^4 se elige de grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -
 $(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$,
 $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$,
 $-OS(=O)_pNR^nR^o$, y $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$, en donde:

R^n y R^o , para cada ocurrencia, cada uno se elige independientemente de
grupos hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; y

R^p , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

R^5 se elige de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;

m es un número entero elegido de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

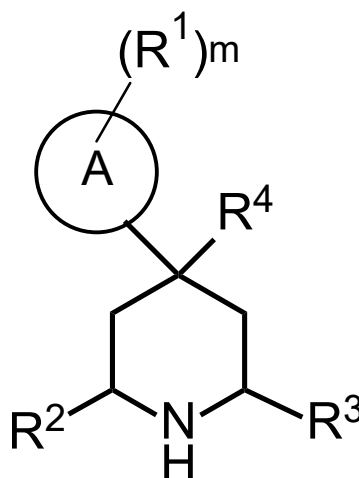
n es un número entero elegido de 0, 1 y 2;

p , para cada ocurrencia, es un número entero elegido independientemente de 1 y 2; y

q y r , para cada ocurrencia, son cada uno un número entero elegido independientemente de 1, 2, 3 y 4.

En algunas modalidades, el Compuesto I296 y el Compuesto 43a se excluyen de la Fórmula Ia.

La Fórmula I también abarca compuestos de la Fórmula Ib que tienen la siguiente estructura:



Fórmula Ib,

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El anillo A se elige de grupos arilo C_6 y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R^1 , para cada ocurrencia, se elige independientemente de halógeno, $-OH$, $=O$, ciano, fenilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, $-C(=O)N(R^c)_2$ y grupos $-SO_2(R^c)$, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R¹** comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

el alquilo C₁-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, y alcoxi C₁-C₄;

el alcoxi C₁-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos -OH, ciano, y halógeno;

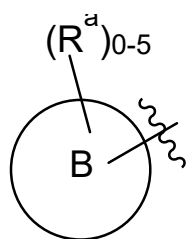
el carbociclilo C₃-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; y

el fenilo de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; o

en donde dos grupos **R¹** tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, -OH, y alquilo C₁-C₄;

R^2 se elige de ciano, alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)O$ (alquilo C_1-C_4), alquinilo C_2-C_6 , y



, en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^2 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂, carbociclilo C_3-C_6 , heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6 , y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C_3-C_{12} ; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^a en donde:

R^a , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO$ (alquilo C_1-C_6), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y el alquenilo C_2-C_6 de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de arilo C_6 a C_{10} (se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos R^m), heterociclilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), ciano,

$C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$,
 $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$,
 $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$,
 $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(\text{arilo } C_6)$ (opcionalmente sustituidos con 1 a 3
 grupos R^m), y grupos carbociclilo C_3-C_6 (opcionalmente sustituido
 con 1 a 3 grupos R^m);

el carbociclilo C_3-C_{12} , el heterociclilo de 3 a 12 miembros,
 el arilo C_6 y C_{10} , y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^a se
 sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
 independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 ,
 $-NR^hR^i$, y $-OR^k$, en donde:

R^h , R^i , y R^j para cada ocurrencia, se eligen cada
 uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo
 C_1-C_4 , arilo C_6-C_{10} , y cicloalquilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^h , R^i ,
 y R^j se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos
 elegidos independientemente de los grupos
 halógeno, ciano, y $-OH$;

R^k , para cada ocurrencia, se elige
 independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ,
 heterociclilo de 5 a 10 miembros, y
 carbociclilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^k se
 sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
 independientemente de los grupos halógeno, ciano,
 y $-OH$;

R^m, para cada ocurrencia, se elige
independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo,
alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)_p**R^k**, y -OR^k, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R^m** se sustituye
opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de los grupos halógeno, ciano,
-OH, y -O(alquilo C₁-C₄);

R³ se elige de alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₁₂,
heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros,
en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R³** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -
N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -
C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C₆ y C₁₀, y
el heteroarilo de 5 a 10 miembros de **R³** se sustituyen cada uno opcionalmente con
1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -
NH(alquilo C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con -OH), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-
C₅ (opcionalmente sustituido con -OH o S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)), alcoxi C₁-C₄, -
C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)(alcoxi C₁-
C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

R⁴ se elige de grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -
(CH₂)_nC(=O)NRⁿR^o,
-NRⁿR^o, -NR^oC(=O)R^p, -NRⁿS(=O)_pR^p, -(CH₂)_nOR^p, -S(=O)_pR^p, -S(=O)_pNRⁿR^o,
-OS(=O)_pNRⁿR^o, y -(CH₂)_nC(=O)OR^p, en donde:

Rⁿ y **R^o**, para cada ocurrencia, cada uno se elige independientemente de
grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R^p, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

m es un número entero elegido de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

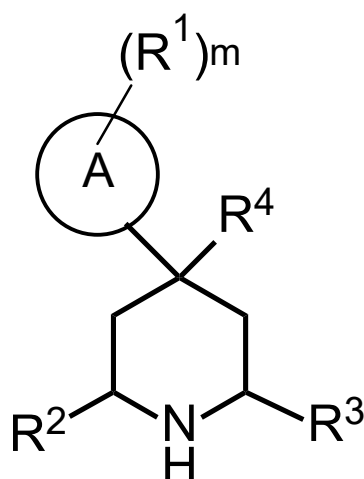
n es un número entero elegido de 0, 1 y 2;

p, para cada ocurrencia, es un número entero elegido independientemente de 1 y 2; y

q y **r**, para cada ocurrencia, son cada uno un número entero elegido independientemente de 1, 2, 3 y 4.

En algunas modalidades, el Compuesto I296 y el Compuesto 43a se excluyen de la Fórmula Ib.

La Fórmula I también abarca compuestos de la Fórmula Ic que tienen la siguiente estructura:



Fórmula Ic,

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El anillo A se elige de grupos arilo C₆ y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, - OH, =O, ciano, fenilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y -C(=O)N(R^c)₂, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R¹** comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

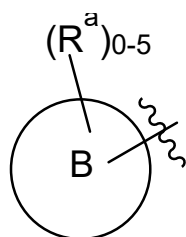
el alquilo C₁-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, y alcoxi C₁-C₄;

el alcoxi C₁-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos -OH, ciano, y halógeno;

el carbociclilo C₃-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; y

el fenilo de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

R² se elige de ciano, alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), alquinilo C₂-C₆, y



, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R²** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆, y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C_3-C_{12} ; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^a en donde:

R^a , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y el alquenilo C_2-C_6 de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de arilo C_6 a C_{10} (se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos R^m), heterociclilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), ciano, $C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(\text{arilo } C_6)$ (opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^m), y grupos carbociclilo C_3-C_6 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m);

el carbociclilo C_3-C_{12} , el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C_6 y C_{10} , y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, -NR^hRⁱ, y -OR^k, en donde:

R^h, Rⁱ, y R^j para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de R^h, Rⁱ, y R^j se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, y -OH;

R^k, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, heterociclilo de 5 a 10 miembros, y carbociclilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de R^k se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, y -OH;

R^m, para cada ocurrencia, se elige independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)_pR^k, y -OR^k, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de R^m se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y -O(alquilo C₁-C₄);

R³ se elige de alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R**³ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C₆ y C₁₀, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de **R**³ se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con -OH), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₅ (opcionalmente sustituido con -OH o S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)), alcoxi C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)(alcoxi C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

R⁴ se elige de grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, - (CH₂)_nC(=O)NRⁿR^o, -NRⁿR^o, -NR^oC(=O)R^p, -NRⁿS(=O)_pR^p, -(CH₂)_nOR^p, -S(=O)_pR^p, -S(=O)_pNRⁿR^o, -OS(=O)_pNRⁿR^o, y -(CH₂)_nC(=O)OR^p, en donde:

Rⁿ y **R**^o, para cada ocurrencia, cada uno se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R^p, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

m es un número entero elegido de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n es un número entero elegido de 0, 1 y 2;

p, para cada ocurrencia, es un número entero elegido independientemente de 1 y 2; y

q y **r**, para cada ocurrencia, son cada uno un número entero elegido independientemente de 1, 2, 3 y 4.

En algunas modalidades, el Compuesto I296 y el Compuesto 43a se excluyen de la Fórmula Ic.

En algunas modalidades, en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal

farmacéuticamente aceptable de la Fórmula **1c**, el **anillo A** se elige de grupos arilo C₆ y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y -C(=O)N(R^c)₂, en donde:

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R**¹ comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

el alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ de **R**¹ se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos de grupos -OH, ciano, y halógeno; y

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

R² y **R**³ se eligen cada uno independientemente de grupos alquilo C₁-C₄, carbocíclicos C₃-C₆, y heteroarilo de 5 miembros, en donde:

los grupos heteroarilo de 5 miembros se sustituyen opcionalmente con 1-2 grupos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con -S(=O)₂CH₃; y

los grupos alquilo C₁-C₄ se sustituyen opcionalmente con grupos halógeno y carbocíclicos C₃-C₆;

R⁴ es grupo -OH y -O(alquilo C₁-C₄); y

m es un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

En algunas modalidades, en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula **1c**, el **anillo A** se elige de grupos arilo C₆ y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de los grupos halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃, y -C(=O)N(R^c)₂, en donde:

el alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ de **R**¹ se sustituyen opcionalmente con 1-3 grupos elegidos de halógenos; y

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

R^2 y R^3 se eligen cada uno independientemente de los grupos alquilo C_1 - C_4 y heteroarilo de 5 miembros, en donde los grupos heteroarilo de 5 miembros se sustituyen opcionalmente con 1-2 grupos alquilo C_1 - C_4 sustituidos opcionalmente con $-S(=O)_2CH_3$;

R^4 es $-OH$; y

m es un número entero elegido entre 0, 1 y 2.

En algunas modalidades, el Compuesto I296 y el Compuesto 43a se excluyen de la Fórmula Ic.

En un aspecto de la descripción, los compuestos de la Fórmula I se eligen de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y compuestos 45 a 68, de manera que el al menos un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado deuterado se elige de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de esos compuestos, solvatos de cualquiera de los anteriores, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmulas I, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** y **II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de estos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender al menos un compuesto elegido de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de esos compuestos, solvatos de cualquiera de los anteriores, y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores. Estas composiciones, además, pueden incluir al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y/o al menos un portador.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad mediada por APOL1 que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un

compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmula I, **Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para tratar un cáncer mediado por APOL1 (tal como, p. ej., cáncer pancreático) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmula I, **Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad renal mediada por APOL1 (tal como, p. ej., ESKD, FSGS y/o NDKD) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal

farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmula I, **Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica como el al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmula I, **Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o como composiciones separadas. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional, ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada.

También se proporcionan métodos para inhibir APOL1, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmula I, **Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-**

3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos para inhibir APOL1 comprenden administrar al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** ilustra un difractograma XRPD de la Forma A del Compuesto 16.

La **Figura 2** ilustra un TGA de la Forma A del Compuesto 16.

La **Figura 3** ilustra una DSC de la Forma A del Compuesto 16.

La **Figura 4** ilustra un espectro SSNMR de ^{13}C de la Forma A del Compuesto 16.

Descripción detallada

Definiciones

El término “APOL1”, como se usa en la presente descripción, significa la proteína apolipoproteína L1, y el término “*APOL1*” significa el gen de apolipoproteína L1.

El término “enfermedad mediada por APOL1” se refiere a una enfermedad o afección asociada con APOL1 anómala (p. ej., determinadas variantes genéticas de *APOL1*; niveles elevados de APOL1). En algunas modalidades, una enfermedad mediada por APOL1 es una nefropatía mediada por APOL1. En algunas modalidades, una enfermedad mediada por APOL1 se asocia con pacientes que tienen dos alelos de riesgo de *APOL1*, p. ej., pacientes que son homocigotos o heterocigotos compuestos para los alelos *G1* o *G2*. En

algunas modalidades, una enfermedad mediada por APOL1 se asocia con pacientes que tienen un alelo de riesgo de *APOL1*.

El término “nefropatía mediada por APOL1” se refiere a una enfermedad o padecimiento que afecta la función renal y puede atribuirse a la APOL1. En algunas modalidades, una nefropatía mediada por APOL1 se asocia con pacientes que tienen dos alelos de riesgo de *APOL1*, p. ej., pacientes que son homocigotos o heterocigotos compuestos para los alelos *G1* o *G2*. En algunas modalidades, la nefropatía mediada por APOL1 se elige de ESKD, NDKD, FSGS, nefropatía asociada al VIH, arterionefroesclerosis, nefritis lúpica, microalbuminuria, y nefropatía crónica. En algunas modalidades, la nefropatía mediada por APOL1 es nefropatía crónica o proteinuria.

El término “FSGS”, como se usa en la presente descripción, significa glomerulosclerosis segmentaria focal, que es una enfermedad de los podocitos (células epiteliales viscerales glomerulares) responsables de la proteinuria y el deterioro progresivo de la función renal, y asociada con 2 variantes genéticas frecuentes de *APOL1* (*G1*: S342G:I384M y *G2*: N388del:Y389del).

El término “NDKD”, como se usa en la presente descripción, significa enfermedad renal no diabética, que se caracteriza por hipertensión grave y deterioro progresivo de la función renal, y se asocia con 2 variantes genéticas frecuentes de *APOL1* (*G1*: S342G:I384M y *G2*: N388del:Y389del).

Los términos “ESKD” y “ESRD” se usan indistintamente en la presente descripción para referirse a la nefropatía en etapa terminal o enfermedad renal en etapa terminal. La ESKD/ESRD es la última etapa de la nefropatía, es decir, insuficiencia renal, y significa que los riñones han dejado de funcionar lo suficientemente bien para que el paciente sobreviva sin diálisis o un trasplante de riñón. En algunas modalidades, la ESKD/ESRD se asocia con dos alelos de riesgo de *APOL1*.

El término “compuesto”, cuando se refiere a un compuesto de esta descripción, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica a menos que se indique de otra forma como una colección de estereoisómeros (por ejemplo, una colección

de racematos, una colección de estereoisómeros cis/trans, o una colección de estereoisómeros (*E*) y (*Z*)), excepto que puede existir variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, será claro para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene los átomos de deuterio indicados, también contendrá cantidades menores de isotopólogos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotopólogos en un compuesto de esta descripción dependerá de varios factores, lo que incluye la pureza isotópica de los reactivos usados para fabricar el compuesto y la eficiencia de la incorporación de isótopos en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, la cantidad relativa de tales isotopólogos en total será inferior al 49,9 % del compuesto. En otras modalidades, la cantidad relativa de tales isotopólogos en total será inferior al 47,5 %, inferior al 40 %, inferior al 32,5 %, inferior al 25 %, inferior al 17,5 %, inferior al 10 %, inferior al 5 %, inferior al 3 %, inferior al 1 % o inferior al 0,5 % del compuesto.

Como se usa en la presente descripción, “opcionalmente sustituido” es intercambiable con la frase “sustituido o no sustituido”. En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique de otra forma, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente elegido de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta descripción son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

El término “isotopólogo” se refiere a una especie en la que la estructura química difiere de un compuesto de referencia solo en la composición isotópica de este. Adicionalmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la

presente descripción también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta descripción.

A menos que se indique de otra forma, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir todas las formas isoméricas de las estructuras, p. ej., mezclas racémicas, isómeros cis/trans, isómeros geométricos (o conformacionales), tales como isómeros de doble enlace (*Z*) y (*E*) e isómeros conformacionales (*Z*) y (*E*). Por lo tanto, las mezclas geométricas y conformacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la descripción. A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción.

El término “tautómero”, como se usa en la presente descripción, se refiere a uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en equilibrio, y se intercambian fácilmente mediante la migración de un átomo, p. ej., un átomo de hidrógeno o grupo dentro de la molécula.

“Estereoisómero”, como se usa en la presente descripción, se refiere a enantiómeros y diastereómeros.

Como se usa en la presente descripción, un “derivado deuterado” se refiere a un compuesto con la misma estructura química que el compuesto de referencia, pero con uno o más átomos de hidrógeno remplazados por un átomo de deuterio (“D” o “ ^2H ”). Se reconocerá que se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado en dependencia del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. La concentración de isótopos de hidrógeno estables abundantes de forma natural, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los derivados deuterados descritos en la presente descripción. Por lo tanto, a menos que se indique de cualquier otra manera, cuando se

hace una referencia a un “derivado deuterado” de un compuesto de la descripción, al menos un hidrógeno se reemplaza con deuterio muy por encima de su abundancia isotópica natural (que es típicamente aproximadamente 0.015 %). En algunas modalidades, los derivados deuterados de la descripción tienen un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio de al menos 3500 (incorporación de 52,5 % de deuterio en cada deuterio indicado), al menos 4500 (incorporación de 67,5 % de deuterio), al menos 5000 (incorporación de 75 % de deuterio), al menos 5500 (incorporación de 82,5 % de deuterio), al menos 6000 (incorporación de 90 % de deuterio), al menos 6333,3 (incorporación de 95 % de deuterio), al menos 6466,7 (incorporación de 97 % de deuterio) o al menos 6600 (incorporación de 99 % de deuterio).

Como se usa en la presente descripción, el término “factor de enriquecimiento isotópico” significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural del isótopo especificado.

El término “alquilo” o “alifático”, como se usa en la presente descripción, significa una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, lineal o no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alquilo contienen de 1 a 20 átomos de carbono alquilo. En algunas modalidades, los grupos alquilo contienen de 1 a 10 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alquilo contienen de 1 a 8 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono alquilo. En algunas modalidades, los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono alquilo, en otras modalidades, los grupos alquilo contienen de 1 a 3 átomos de carbono alquilo, y en aun otras modalidades, los grupos alquilo contienen de 1 o 2 átomos de carbono alquilo. En algunas modalidades, los grupos alquilo son de cadena lineal o no ramificada. En algunas modalidades, los grupos alquilo se ramifican.

Los términos “cicloalquilo” y “alquilo cíclico”, como se usan en la presente descripción, se refieren a un hidrocarburo C₃₋₈ monocíclico o un hidrocarburo C₈₋₁₄ bicíclico o tricíclico espirocíclico, fusionado o puenteado que está completamente saturado, en donde

cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_3 a C_{12} . En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_3 a C_8 . En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_3 a C_6 . Los ejemplos no taxativos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, y ciclohexilo.

Los términos “carbociclilo” y “acicloalifático”, como se usan en la presente descripción, abarcan los términos “cicloalquilo” o “alquilo cíclico”, y se refieren a un hidrocarburo C_{3-8} monocíclico o un hidrocarburo C_{8-14} bicíclico o tricíclico espirocíclico, fusionado o puenteado que está completamente saturado, o está parcialmente saturado ya que contiene una o más unidades de insaturación pero no es aromático, en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3 a 7 miembros. Los carbociclilos bicíclicos incluyen combinaciones de un anillo carbocíclico monocíclico fusionado a un fenilo. En algunas modalidades, el carbociclilo es un carbociclilo C_3 a C_{12} . En algunas modalidades, el carbociclilo es un carbociclilo C_3 a C_{10} . En algunas modalidades, el carbociclilo es un carbociclilo C_3 a C_8 .

El término “heteroalquilo”, o “heteroalifático”, como se usa en la presente descripción, significa un grupo alquilo o alifático como se definió anteriormente, en donde uno o dos átomos de carbono se reemplazan independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio.

El término “alquenilo”, como se usa en la presente descripción, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, lineal o no ramificada) o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles. En algunas modalidades, los grupos alquenilo son de cadena lineal. En algunas modalidades, los grupos alquenilo se ramifican.

El término “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático”, o “heterocíclico”, como se usa en la presente descripción, significa sistemas de anillo no aromático (es decir, completamente saturado o parcialmente saturado como en su interior contiene una o más unidades de insaturación, pero no es aromático), monocíclico, o espirocíclico, fusionado, o puenteado bicíclico o tricíclico en los que uno o más miembros de anillo del sistema de

anillo es un heteroátomo elegido independientemente. Los heterociclos bicíclicos incluyen las siguientes combinaciones de anillos monocíclicos: un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclilo monocíclico; un heterociclilo monocíclico fusionado a otro heterociclilo monocíclico; un heterociclilo monocíclico fusionado a fenilo; un heterociclilo monocíclico fusionado a un carbociclo/cicloalquilo monocíclico; y un heteroarilo monocíclico fusionado a un carbociclilo/cicloalquilo monocíclico.

En algunas modalidades, el heterociclo comprende un átomo de anillo sustituido con uno o más grupos oxo (tales como, p. ej., un grupo $C=O$, un grupo $S=O$, o un grupo SO_2).

En algunas modalidades, el grupo “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático”, o “heterocíclico” tiene de 3 a 14 miembros de anillo en los cuales uno o más miembros de anillo es un heteroátomo elegido independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno, y fósforo. En algunas modalidades, cada anillo en un sistema de anillo bicíclico o tricíclico contiene 3 a 7 miembros de anillo. En algunas modalidades, el heterociclo tiene al menos un enlace carbono-carbono insaturado. En algunas modalidades, el heterociclo tiene al menos un enlace carbono-nitrógeno insaturado. En algunas modalidades, el heterociclo tiene un heteroátomo elegido independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno, y fósforo.

En algunas modalidades, el heterociclo tiene un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el heterociclo tiene un heteroátomo que es un átomo de oxígeno. En algunas modalidades, el heterociclo tiene dos heteroátomos que se eligen cada uno independientemente de nitrógeno y oxígeno. En algunas modalidades, el heterociclo tiene tres heteroátomos que se eligen cada uno independientemente de nitrógeno y oxígeno. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 3 a 12 miembros. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 5 a 8 miembros. En algunas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos no

limitantes de heterociclos monocíclicos incluyen piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo, etc.

El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (que incluye, p. ej., cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolil) NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término “insaturado”, como se usa en la presente descripción, significa que un resto tiene una o más unidades o grados de insaturación. La insaturación es el estado en el que no todos los enlaces de valencia disponibles en un compuesto son satisfechos por los sustituyentes y, por lo tanto, el compuesto contiene enlaces dobles o triples.

El término “alcoxi” o “tioalquilo”, tal como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, en donde un carbono del grupo alquilo se reemplaza por un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o azufre (“tioalquilo”), respectivamente, siempre que los átomos de oxígeno y azufre estén unidos entre dos átomos de carbono.

Un “alcoxi cíclico” se refiere a un hidrocarburo monocíclico, espirocíclico, bicíclico, bicíclico con puente, tricíclico o tricíclico con puente que contiene al menos un grupo alcoxi, pero no es aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi cíclicos incluyen tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, 8-oxabicyclo[3,2,1]octanilo, y oxepanilo.

Los términos “haloalquilo”, “haloalquenilo”, y “haloalcoxi”, como se usan en la presente descripción, significan un alquilo, alquenilo, o alcoxi lineal o ramificado, respectivamente, que se sustituye con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo incluyen -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CF₂-, y perhaloalquilos, tales como -CF₂CF₃. Los ejemplos no limitantes de grupos haloalcoxi incluyen -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₃, y -OCF₂.

El término “halógeno” incluye F, Cl, Br, e I, es decir, fluoro, cloro, bromo, y yodo, respectivamente.

El término “aminoalquilo” significa un grupo alquilo que está sustituido con o contiene un grupo amino.

Como se usa en la presente, un “amino” se refiere a un grupo que es una amina primaria, secundaria o terciaria.

Como se usa en la presente descripción, un grupo “carbonilo” se refiere a $C=O$.

Tal como se usa en la presente descripción, un grupo “ciano” o “nitrilo” se refiere a $-C\equiv N$.

Como se usa en la presente, un grupo “hidroxi” se refiere a $-OH$.

Como se usa en la presente descripción, un grupo “tiol” se refiere a $-SH$.

Como se usa en la presente descripción, “terc” y “t-” cada uno se refiere a terciario.

Como se usa en la presente, “grupos aromáticos” o “anillos aromáticos” se refieren a grupos químicos que contienen sistemas de anillos planos, conjugados con orbitales de electrones π deslocalizados compuestos por electrones de orbitales p $[4n+2]$, en donde n es un número entero que varía de 0 a 6. Los ejemplos no limitantes de grupos aromáticos incluyen grupos arilo y heteroarilo.

El término “arilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “arilalquilo”, “arilalcoxi”, o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o espirocíclicos, fusionados, o bicíclicos o tricíclicos puenteados que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde cada anillo en el sistema es un anillo aromático que contiene solo átomos de carbono y en donde cada anillo en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico contiene 3 a 7 miembros de anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen anillos de fenilo (C_6) y naftilo (C_{10}).

El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “heteroarilalquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o espirocíclicos, fusionados, o bicíclicos o tricíclicos puenteados que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, en donde al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico contiene 3 a 7 miembros de anillo. Los heteroarilos bicíclicos incluyen las siguientes combinaciones de anillos monocíclicos: un heteroarilo monocíclico fusionado a otro heteroarilo monocíclico; y un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo tienen

uno o más heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo tienen un heteroátomo. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo tienen dos heteroátomos. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo son sistemas de anillo monocíclico que tienen cinco miembros de anillo. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo son sistemas de anillo monocíclico que tienen seis miembros de anillo. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 3 a 12 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 8 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos monocíclicos son piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, isoxazolilo, etc. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende un átomo de anillo sustituido con uno o más grupos oxo (tales como, p. ej., un grupo C=O, un grupo S=O, o un grupo SO₂). Ilustrativamente, un ejemplo no limitante de un grupo heteroarilo es un grupo benzo[d]oxazol-2(3H)-ona.

Los ejemplos no limitantes de grupos protectores útiles para grupos que contienen nitrógeno, tales como grupos amina, incluyen, por ejemplo, carbamato de t-butilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropiranilo (THP), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) carbamato de bencilo (Cbz), acetamida, trifluoroacetamida, trifenilmetilamina, bencilideneamina, y p-toluenosulfonamida. Métodos para agregar (un proceso generalmente denominado “protección”) y eliminar (proceso generalmente denominado “desprotección”) tales grupos protectores de aminas son conocidos en la técnica y están disponibles, por ejemplo, en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad y en Greene y Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición (John Wiley & Sons, New York, 1999) y 4.^a edición (John Wiley & Sons, New Jersey, 2014).

Los ejemplos no limitativos de solventes adecuados que pueden usarse en esta descripción incluyen, entre otros, agua, metanol (MeOH), etanol (EtOH), diclorometano o “cloruro de metileno” (CH_2Cl_2), tolueno, acetonitrilo (MeCN), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de metilo (MeOAc), acetato de etilo (EtOAc), heptano, acetato de isopropilo (IPAc), acetato de *terc*-butilo (*t*-BuOAc), alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano (2-Me THF), metiletilcetona (MEK), *terc*-butanol, éter dietílico (Et_2O), metil-*terc*-butil éter (MTBE), 1,4-dioxano y *N*-metilpirrolidona (NMP).

Los ejemplos no limitantes de bases adecuadas que pueden usarse en esta descripción incluyen, entre otros, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *terc*-butóxido de potasio (KOtBu), carbonato de potasio (K_2CO_3), *N*-metilmorfolina (NMM), trietilamina (Et_3N ; TEA), amina de diisopropil-etilo (*i*-Pr₂EtN; DIPEA) piridina, hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de litio (LiOH) y metóxido de sodio (NaOMe; NaOCH₃).

Esta descripción incluye ciertas formas sólidas sustancialmente cristalinas de los compuestos de la invención. Como se usa en la presente, los términos “forma cristalina” y “Forma” se refieren indistintamente a una estructura de cristal (o polimorfa) que tiene una disposición de empaquetamiento molecular particular en la red de cristal. Las formas cristalinas pueden identificarse y distinguirse entre sí mediante una o más técnicas de caracterización que incluyen, por ejemplo, difracción de rayos X de polvo (XRPD, por sus siglas en inglés), difracción de rayos X de un solo cristal, resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR, por sus siglas en inglés), calorimetría de barrido diferencial (DSC, por sus siglas en inglés), radiación infrarroja (IR), y/o análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés). En consecuencia, como se usa en la presente descripción, el término “Forma cristalina [X] del Compuesto [Y]” se refiere a una forma cristalina única que puede identificarse y distinguirse de otras formas cristalinas del Compuesto [Y] por una o más técnicas de caracterización que incluyen, por ejemplo, difracción de rayos X (XRPD), difracción de rayos X de un solo cristal, SSNMR, calorimetría de escaneo diferencial (DSC), radiación infrarroja (IR), y/o análisis termogravimétrico (TGA). En algunas modalidades, la

nueva Forma cristalina [X] del Compuesto [Y] se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que tiene una o más señales en uno o más valores de dos theta especificados ($^{\circ}2\theta$).

Como se usa en la presente, el término “SSNMR” se refiere al método de caracterización analítica de resonancia magnética nuclear de estado sólido. Los espectros de SSNMR pueden registrarse en condiciones ambientales o no ambientales (p. ej., a 275 K) en cualquier isótopo magnéticamente activo presente en la muestra. Los ejemplos comunes de isótopos activos para ingredientes farmacéuticos activos de molécula pequeña incluyen ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{15}N , ^{14}N , ^{35}Cl , ^{11}B , ^7Li , ^{17}O , ^{23}Na , ^{79}Br , y ^{195}Pt .

Como se usa en la presente descripción, el término “XRPD” se refiere al método de caracterización analítica de difracción de rayos X. Los patrones de XRPD pueden registrarse en condiciones ambientales en geometría de transmisión o reflexión usando un difractómetro.

Como se usa en la presente descripción, los términos “difractograma de rayos X de polvo”, “patrón de difracción de rayos X de polvo” y “patrón de XRPD” se refieren indistintamente a un patrón obtenido experimentalmente que grafica las posiciones de la señal (en la abscisa) frente a las intensidades de la señal (en la ordenada). Para un material amorfo, un difractograma de rayos X de polvo puede incluir una o más señales amplias; y para un material cristalino, un difractograma de rayos X de polvo puede incluir una o más señales, cada una identificada por su valor angular medido en grados 2θ ($^{\circ} 2\theta$), representadas en la abscisa de un difractograma de rayos X de polvo, que puede expresarse como “una señal a... grados dos zeta”, “una señal [un(os)] valor(es) dos zeta de...” y/o “una señal a al menos... valor(es) dos zeta que se eligen de...”

Una “señal” o “pico”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un punto en un patrón XRPD o espectro SSNMR donde la intensidad medida en conteos está en un máximo local. Un experto en la técnica reconocería que una o más señales (o picos) en un patrón de XRPD pueden solaparse y pueden, por ejemplo, no ser evidentes a simple vista. De hecho, un experto en la técnica reconocería que algunos métodos reconocidos en la

técnica son capaces y adecuados para determinar si una señal existe en un patrón, tal como el refinamiento de Rietveld.

Como se usa en la presente descripción, “una señal a ... grados dos zeta,” “una señal a [a] valor dos zeta[] de...,” y/o “una señal a al menos ... valor(es) dos zeta elegido(s) de...” se refieren a las posiciones de reflexión de rayos X medidas y observadas en experimentos de difracción de rayos X de polvo ($^{\circ} 2\theta$).

La repetibilidad de los valores angulares está en el intervalo de $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$, es *decir*, el valor angular puede estar en el valor angular mencionado $+ 0.2$ grados dos zeta, el valor angular $- 0.2$ grados dos zeta o cualquier valor entre esos dos puntos finales (valor angular $+0.2$ grados dos zeta y valor angular -0.2 grados dos zeta).

Como se usa en la presente descripción, los términos “intensidades de señal” e “intensidades de pico” se refieren indistintamente a las intensidades de señal relativas dentro de un difractograma de rayos X dado. Los factores que pueden afectar las intensidades de señal relativa o del pico incluyen el grosor de la muestra y la orientación preferida (por ejemplo, las partículas cristalinas no están distribuidas al azar).

Los términos “difractograma de rayos X que tiene una señal en ... valores dos zeta” y “difractograma de rayos X que comprende una señal a ... valores dos zeta” se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a un patrón XRPD que contiene posiciones de reflexión de rayos X según se miden y observan en experimentos de difracción de rayos X ($^{\circ} 2\theta$).

Como se usa en la presente, un difractograma de rayos X de polvo es “sustancialmente similar al de una Figura [una particular]” cuando al menos 90 %, tal como al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de las señales en los dos difractogramas se solapan. Al determinar la “similitud sustancial”, un experto en la técnica comprenderá que puede existir variación en las intensidades y/o posiciones de la señal en los difractogramas de XRPD incluso para la misma forma cristalina. Por lo tanto, los expertos en la técnica comprenderán que las posiciones de señal en los difractogramas de XRPD (en grados dos-theta ($^{\circ} 2\theta$) a las que se hace referencia en la presente descripción) generalmente

significan que el valor informado es ± 0.2 grados 2θ del valor informado, una varianza reconocida por la técnica.

Como se usa en la presente, un espectro SSNMR es “sustancialmente similar al de una Figura [una particular]” cuando al menos 90 %, tal como al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de las señales en los dos espectros se solapan. Al determinar la “similitud sustancial”, un experto en la técnica comprenderá que puede existir variación en las intensidades y/o posiciones de la señal en los espectros de SSNMR incluso para la misma forma cristalina. Por tanto, los expertos en la técnica comprenderán que las posiciones de la señal de los espectros de SSNMR (en ppm) a los que se hace referencia en la presente descripción generalmente significan que el valor que se reporta es ± 0.2 ppm del valor reportado, una variación reconocida en la técnica.

Como se usa en la presente, el término “DSC” se refiere al método analítico de calorimetría diferencial de barrido. Una curva de DSC es “sustancialmente similar a la de la [una Figura particular]” cuando al menos 90 %, tal como al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, de las características en las dos curvas se superponen. Al determinar la “similitud sustancial”, un experto en la técnica comprenderá que puede haber variación en las posiciones de intensidades y/o pico (p. ej., endotermia o exotermia) en las curvas de DSC, incluso para la misma forma sólida.

Como se usa en la presente, el término “TGA” se refiere al método analítico de análisis termo gravimétrico (o termogravimétrico). Un termograma TGA es “sustancialmente similar al de una Figura [particular]” cuando al menos 90 %, tal como al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 %, de las características en los dos termogramas se superponen. Al determinar la “similitud sustancial”, un experto en la técnica entenderá que puede haber variación en las intensidades y/o posiciones máximas (p. ej., degradación máxima) en los termogramas de TGA incluso para la misma forma sólida.

Como se usa en la presente descripción, el término “sustancialmente cristalino” se refiere a un material sólido que tiene pocas o ninguna molécula amorfa. Por ejemplo, los materiales sustancialmente cristalinos tienen menos del 15 % de moléculas amorfas (p. ej., menos del

10 % de moléculas amorfas, menos del 5 % de moléculas amorfas o menos del 2 % de moléculas amorfas). También se observa que la expresión “sustancialmente cristalino” incluye el descriptor “cristalino”, que se refiere a materiales que son de forma 100 % cristalina.

Como se usa en la presente descripción, una forma cristalina es “sustancialmente pura” cuando representa una cantidad en peso igual o mayor que 90 % de la suma de todas las formas sólidas en una muestra según lo determinado por un método de acuerdo con la técnica, tal como, p. ej., XRPD cuantitativa. En algunas modalidades, la forma sólida es “sustancialmente pura” cuando representa una cantidad en peso igual o superior al 95 % de la suma de toda(s) la(s) forma(s) sólida(s) en una muestra. En algunas modalidades, la forma sólida es “sustancialmente pura” cuando representa una cantidad en peso igual o superior al 99 % de la suma de toda(s) la(s) forma(s) sólida(s) en una muestra.

La descripción incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos. Se forma una sal de un compuesto entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo.

El término “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un componente que, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuado para su uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidos y están en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta descripción. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, por ejemplo, las descritas en S. M. Berge *et al.* *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1 a 19.

Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1 a 19.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como también ácidos

orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como también ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por lo tanto, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En algunas modalidades, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico y las formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico.

Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y sales de $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta descripción también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes adecuados de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, amonio cuaternario y cationes de amina, formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Otros ejemplos, no limitantes adecuados, de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de besilato y glucosamina.

Los términos “paciente” y “sujeto” se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a un animal, que incluye un humano.

Los términos “dosis eficaz” y “cantidad eficaz” se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a esa cantidad de compuesto que produce un efecto deseado para el cual se administra (p. ej., mejora en un síntoma de FSGS y/o NDKD, disminuye la gravedad de FSGS y/o NDKD o un síntoma de FSGS y/o NDKD, y/o reduce la progresión de FSGS y/o NDKS o un síntoma de FSGS y/o NDKD). La cantidad exacta de una dosis eficaz dependerá del propósito del tratamiento y podrá determinarse por un experto en la técnica usando técnicas conocidas (ver, p. ej., Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

Como se usa en la presente descripción, el término “tratamiento” y sus cognados se refieren a ralentizar o detener la progresión de la enfermedad. “Tratamiento” y sus cognados como se usan en la presente descripción, incluyen, entre otros, lo siguiente: remisión completa o parcial, menor riesgo de insuficiencia renal (p. ej., ESRD), y complicaciones relacionadas con la enfermedad (p. ej. edema, susceptibilidad a infecciones, o eventos tromboembólicos). Las mejoras o la disminución de la gravedad de cualquiera de estos síntomas pueden evaluarse fácilmente de acuerdo con los métodos y las técnicas conocidas en la técnica o desarrollados subsecuentemente.

Los términos “aproximadamente” y “alrededor de”, cuando se usan en relación con dosis, cantidades, o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosificación, incluyen el valor de una dosis, cantidad, o porcentaje en peso especificado o un intervalo de la dosis, cantidad, o porcentaje en peso que se reconoce por un experto en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad, o porcentaje en peso especificado. Los términos “aproximadamente” y “alrededor de” pueden referirse a un error aceptable para un valor particular según es determina por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se miden o determinan los valores. En algunas modalidades, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan dentro de 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o 0.5 % de

un valor o intervalo dado. Como se usa en la presente descripción, el símbolo “~” que aparece inmediatamente antes de un valor numérico tiene el mismo significado que los términos “aproximadamente” y “alrededor de”.

El al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b**, un tautómero de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores puede administrarse una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día, por ejemplo, para el tratamiento de FSGS. En algunas modalidades, los compuestos de las Fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b** se eligen de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, un tautómero de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b**, un tautómero de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b**, un tautómero de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores se administra dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto, tautómero,

derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, un tautómero de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores se administra dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b**, un tautómero de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores se administra tres veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, un tautómeros de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores se administra tres veces al día.

En algunas modalidades, 2 mg a 1500 mg o 5 mg a 1000 mg de al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a y II-6b**, un tautómero de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores se administran una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas modalidades, 2 mg a 1500 mg o 5 mg a 1000 mg de al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, un tautómero de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores se administra una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día.

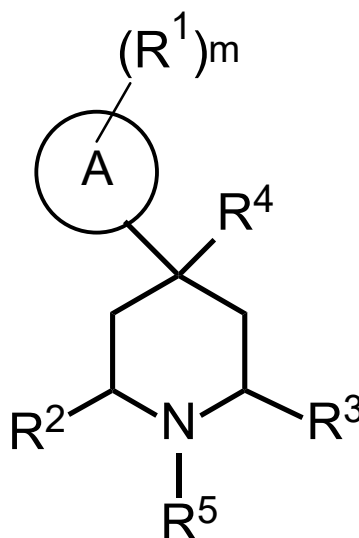
Un experto en la técnica reconocería que, cuando se describe una cantidad de compuesto, la cantidad relevante de una forma de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto

es una cantidad equivalente a la concentración de la base libre del compuesto. Las cantidades de los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y derivados deuterados descritos en la presente descripción se basan en la forma de base libre del compuesto de referencia. Por ejemplo, “1000 mg de al menos un compuesto o sal farmacéuticamente elegida de compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de estos” incluye 1000 mg de un compuesto de Fórmula I y una concentración de una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de Fórmula I equivalente a 1000 mg de un compuesto de Fórmula I.

Como se usa en la presente descripción, el término “condiciones ambientales” significa temperatura ambiente, condición de aire libre y condición de humedad no controlada.

Compuestos y Composiciones

En algunas modalidades, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la descripción es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



Fórmula Ia

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El anillo A se elige de grupos arilo C_6 y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, -OH, =O, ciano, fenilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, -C(=O)N(**R^c**)₂, y -SO₂**R^c**, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R¹** comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

el alquilo C₁-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, y alcoxi C₁-C₄;

el alcoxi C₁-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos -OH, ciano, y halógeno;

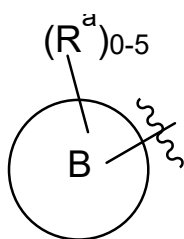
el carbociclilo C₃-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; y

el fenilo de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; o

en donde dos grupos **R¹** tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, -OH, y alquilo C₁-C₄;

R^2 se elige de ciano, alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)O$ (alquilo C_1-C_4), alquinilo C_2-C_6 , y



, en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^2 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂, carbociclilo C_3-C_6 , heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6 , y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C_3-C_{12} ; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^a en donde:

R^a , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO$ (alquilo C_1-C_6), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y el alquenilo C_2-C_6 de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de arilo C_6 a C_{10} (se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos R^m), heterociclilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), ciano,

$C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$,
 $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$,
 $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$,
 $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(\text{arilo } C_6)$ (opcionalmente sustituidos con 1 a 3
 grupos R^m), y grupos carbociclilo C_3-C_6 (opcionalmente sustituido
 con 1 a 3 grupos R^m);

el carbociclilo C_3-C_{12} , el heterociclilo de 3 a 12 miembros,
 el arilo C_6 y C_{10} , y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^a se
 sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
 independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 ,
 $-NR^hR^i$, y $-OR^k$, en donde:

R^h , R^i , y R^j para cada ocurrencia, se eligen cada
 uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo
 C_1-C_4 , arilo C_6-C_{10} , y cicloalquilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^h , R^i ,
 y R^j se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos
 elegidos independientemente de los grupos
 halógeno, ciano, y $-OH$;

R^k , para cada ocurrencia, se elige
 independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ,
 heterociclilo de 5 a 10 miembros, y
 carbociclilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^k se
 sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
 independientemente de los grupos halógeno, ciano,
 y $-OH$;

R^m , para cada ocurrencia, se elige
independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo,
alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-S(=O)_pR^k$, y $-OR^k$, en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^m se sustituye
opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de los grupos halógeno, ciano,
-OH, y -O(alquilo C_1-C_4);

R^3 se elige de alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)O$ (alquilo C_1-C_4), carbociclilo C_3-C_{12} ,
heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6 y C_{10} , y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros,
en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^3 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), -
 N (alquilo C_1-C_4)₂, alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), y -
 $C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂;

el carbociclilo C_3-C_{12} , el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C_6 y C_{10} , y
el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^3 se sustituyen cada uno opcionalmente con
1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, $-NH_2$, -
 NH (alquilo C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con -OH), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, alquilo C_1 -
 C_5 (opcionalmente sustituido con -OH o $S(=O)_2$ (alquilo C_1-C_4)), alcoxi C_1-C_4 , -
 $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-NHC(=O)$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)$ (alcoxi C_1 -
 C_4), y $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂;

R^4 se elige de grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , -
 $(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$,
 $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$,
 $-OS(=O)_pNR^nR^o$, y $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$, en donde:

R^n y R^o , para cada ocurrencia, cada uno se elige independientemente de
grupos hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; y

R^p , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

R^5 se elige de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;

m es un número entero elegido de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n es un número entero elegido de 0, 1 y 2;

p , para cada ocurrencia, es un número entero elegido independientemente de 1 y 2; y

q y r , para cada ocurrencia, son cada uno un número entero elegido independientemente de 1, 2, 3 y 4.

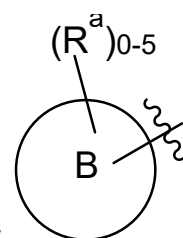
En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, y **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^4 es -OH; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este m es un número entero elegido de 0, 1 y 2; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la descripción, m es 0; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, m es 1; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las

modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, el **anillo A** es fenilo, tiofenilo, o piridinilo; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, el **anillo A** es fenilo; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, el **anillo A** es tiofenilo; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, el **anillo A** es piridinilo; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** y **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal

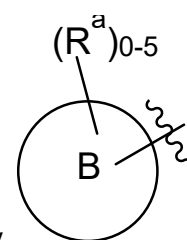


farmacéuticamente aceptable de este, **R²** se elige de grupos alquilo C₁-C₄ y

en donde:

el alquilo C₁-C₄ de **R**² se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros; y todas las otras variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores.

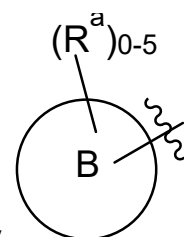
En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** y **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal



farmacéuticamente aceptable de este, **R**² se elige de grupos alquilo C₁-C₂ y en donde:

el alquilo C₁-C₂ de **R**² se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, y heterociclilo de 5 a 6 miembros; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal



farmacéuticamente aceptable de este, **R**² se elige de grupos -CH₃ y ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R**² se elige de -CH₃, -CH₂OH y (tetrahidro-2H-piran-

4-il)metil; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, el **anillo B** se elige de grupos ciclopropilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5 a 9 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R^a**, y todas las otras variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, el **anillo B** se elige de ciclopropilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, fenilo, y heteroarilo de 5 a 9 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R^a**, y todas las otras variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores.

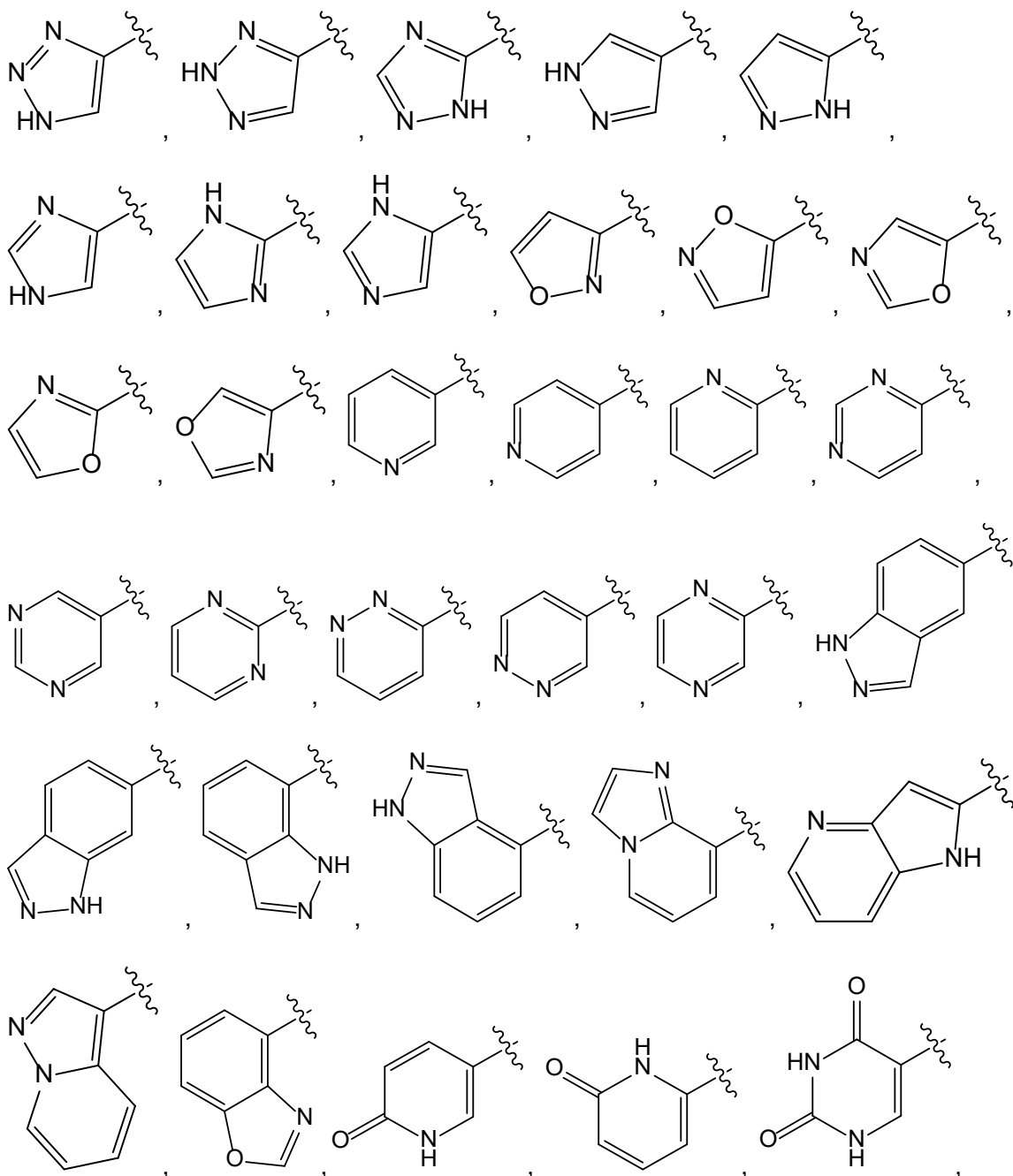
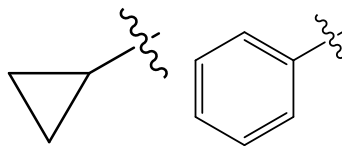
En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el **anillo B** se elige de ciclopropilo, heterociclilo de 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, heterociclilo de 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, heterociclilo de 9 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, heterociclilo de 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, fenilo, heteroarilo de 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, heteroarilo de 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, y heteroarilo de 9 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O; que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R^a**; y todas las demás variables no definidas

cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R^a**; y todas las otras variables

no definidas específicamente en la presente descripción son como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores.

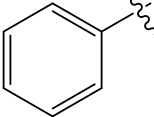
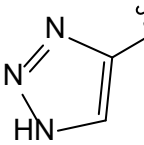
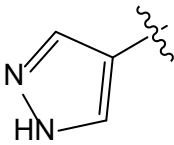
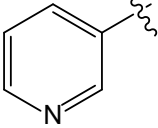
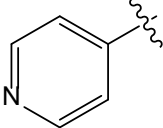
En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas I, **la**, **lb**, y **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal

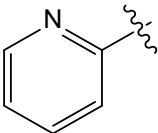
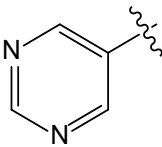
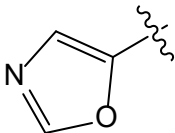
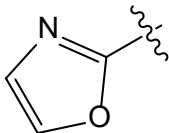
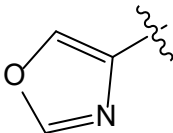
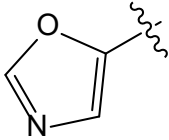
farmacéuticamente aceptable de este, el **anillo B** se elige de

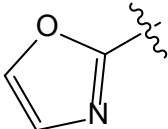


En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **Ia**, **Ib**, e **Ic**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R²** se elige de -CH₃ y el **anillo B**, en donde el **anillo**

B se elige de

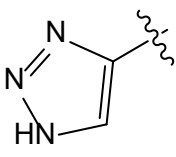
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  , y

 , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grup

, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos

R^a; y todas las otras variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades,

el **anillo B** es  que se sustituye opcionalmente con 1 grupo **R^a**.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, y **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R³** se elige de grupos alquilo C₁-C₄, -C(=O)O(alquilo C₁-C₂), cicloalquilo C₃-C₆, y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de **R³** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y alcoxi C₁-C₂; y

el cicloalquilo C₃-C₆ y el heterociclilo de 5 a 10 miembros de **R³** se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, alquilo C₁-C₂, y alcoxi C₁-C₂;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R³** se elige de grupos alquilo C₁-C₂, -C(=O)O(alquilo C₁-C₂), ciclopropilo, ciclobutilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₂ de **R³** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos F, Cl, Br, ciano, -OH, y alcoxi C₁-C₂; y

el ciclopropilo, el ciclobutilo, y el heterociclilo de 5 a 6 miembros de **R³** se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos F, Cl, Br, ciano, -OH, alquilo C₁-C₂, y alcoxi C₁-C₂;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son

como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, **R³** se elige de CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -C(=O)OCH₃, -CH₂OCH₃, -CH(CH₃)₂, ciclopropilo, difluorociclopropilo, y tetrahidro-2H-piranyl; y todas las otras variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R³** es -CH₃; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde **R¹**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, halógeno, ciano, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -C(=O)N(**R^c**)₂, y -SO₂(**R^c**), y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

el alquilo C₁-C₄ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y alcoxi C₁-C₂;

el alcoxi C₁-C₄ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno; y

el cicloalquilo C₃-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y alcoxi C₁-C₂; o

en donde dos grupos **R¹** tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un

cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, -OH, y alquilo C₁-C₄;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R¹**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, halógeno, ciano, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -C(=O)N(**R^c**)₂, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₂;

el alquilo C₁-C₄ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y alcoxi C₁-C₂;

el alcoxi C₁-C₄ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno; y

el cicloalquilo C₃-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y alcoxi C₁-C₂;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R¹**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno, ciano, -OH, y alcoxi C₁-C₂;

el alcoxi C₁-C₄ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno; y

el cicloalquilo C₃-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno, ciano, -OH, y alcoxi C₁-C₂;
y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R¹**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH; y

el cicloalquilo C₃-C₆ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH;
y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R¹**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -C(=O)N(**R^c**)₂, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₂;

el alquilo C₁-C₄ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH;

el alcoxi C₁-C₄ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de halógeno; y

el cicloalquilo C₃-C₆ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de halógeno y -OH;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R**¹, para cada ocurrencia, se elige

independientemente de F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de halógeno y -OH; y

el cicloalquilo C₃-C₆ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de halógeno y -OH;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R**¹, para cada ocurrencia, se elige

independientemente de grupos F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -C(=O)N(**R**^c)₂, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₂;

el alquilo C₁-C₄ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de halógeno y -OH; y

el alcoxi C₁-C₄ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de halógeno;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son

como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, **R¹**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de Cl, Br, -CH₃, -CF₃--CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH(CH₃)₂, difluorociclobutilo, y ciclohexilo; y todas las otras variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R¹**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de F, Cl, Br, CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)N(CH₃)₂, y ciclopropilo; y todas las otras variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se define en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la descripción, **R¹**, para cada ocurrencia, es Cl; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la descripción, **R¹**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de halógeno, -OH, y alquilo C₁-C₄; en donde:

el alquilo C₁-C₄ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R¹**, para cada ocurrencia, se elige

independientemente de F, Cl, Br, -OH, y alquilo C₁-C₂; en donde:

el alquilo C₁-C₂ de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de F, Cl, y -OH; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

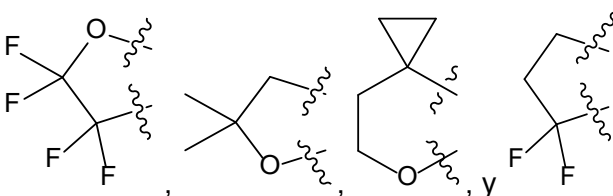
En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R¹**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de F, -OH, -CH₃, -CHF₂, y -CH₂OH; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R¹**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de SO₂(**R^c**), en donde **R^c** se elige de hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₂; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, **R^c** se elige de grupos alquilo C₁-C₂. En algunas modalidades, **R^c** se elige de grupos alquilo C₁. En algunas modalidades, **R^c** es -CH₃.

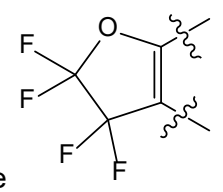
En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dos grupos **R¹** tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, -OH, y alquilo C₁-C₄; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las

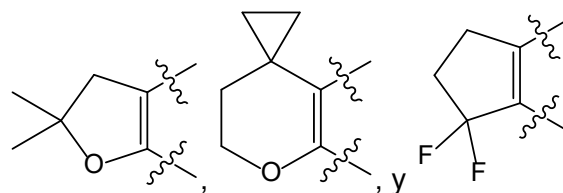
modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, dos grupos **R**¹ tomados en conjunto forman un

grupo elegido de ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la descripción, dos grupos **R**¹ tomados en conjunto con

los átomos de **anillo A** que los conectan forman un grupo elegido de ,

; y todas las demás variables no definidas

específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, **R**^a, para cada ocurrencia, se elige independientemente del halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆,

-C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -OR^k, -[O(CH₂)_q]_rO(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂R^k,

-S(=O)₂NR^hRⁱ, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 10 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5 a 8 miembros; en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R^a** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de ciano, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -S(=O)₂R^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, y cicloalquilo C₃-C₆;

el cicloalquilo C₃-C₆, el heterociclilo de 5 a 10 miembros, el fenilo, y el heteroarilo de 5 a 8 miembros de **R^a** son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₂, y -OR^k, en donde:

R^h, **Rⁱ**, y **R^j**, para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₂, ciclopropilo, y ciclobutilo, en donde:

el alquilo C₁-C₂ de uno cualquiera de **R^h**, **Rⁱ**, y **R^j** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH;

R^k, para cada ocurrencia, se elige independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de **R^k** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH; y

q y **r** son cada uno un número entero elegido entre 1, 2 y 3;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R^a**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄,

-C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -OR^k, -[O(CH₂)_q]rO(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂R^k, -S(=O)₂NR^hRⁱ, ciclopropilo, ciclobutilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde:

el alquilo C₁-C⁶ de **R^a** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de ciano, C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -OR^k, ciclopropilo, y ciclobutilo;

el ciclopropilo, el ciclobutilo, el heterociclilo de 5 a 6 miembros, el fenilo, y el heteroarilo de 5 a 6 miembros de **R^a** son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno, -CH₃, -OH, y -OCH₃, en donde:

R^h, y **Rⁱ**, para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de hidrógeno, -CH₃, ciclopropilo, y ciclobutilo, en donde:

el -CH₃ de uno cualquiera de **R^h** y **Rⁱ** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de F, Cl, y -OH;

R^k, para cada ocurrencia, se elige independientemente de hidrógeno y -CH₃, en donde:

el -CH₃ de **R^k** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, **R^a**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de F, Cl, Br, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, -C(=O)NR^hRⁱ,

-NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -OR^k, -[O(CH₂)_q]_rO(alquilo C₁-C₂), -S(=O)₂R^k, -S(=O)₂NR^hRⁱ, ciclopropilo, ciclobutilo, heterociclilo de 5 miembros, fenilo, y heteroarilo de 6 miembros; en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R^a** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de ciano, -C(=O)NR^hRⁱ, -OR^k, y ciclopropilo;

el ciclopropilo, el ciclobutilo, el heterociclilo de 5 a 6 miembros, el fenilo, y el heteroarilo de 5 a 6 miembros de **R^a** son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno, -CH₃, -OH, y -OCH₃, en donde:

R^h , y R^i , para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de hidrógeno, $-CH_3$, y ciclopropilo; en donde:

el $-CH_3$ de uno cualquiera de R^h y R^i se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de F, Cl, y $-OH$;

R^k , para cada ocurrencia, se elige independientemente de hidrógeno y $-CH_3$; y

q y r son cada uno un número entero elegido entre 1 y 2;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^a , para cada ocurrencia, se elige independientemente de F, ciano, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CH(OH)C_2H_5$, $-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-[O(CH_2)_2]_2OCH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2$ (ciclopropilo), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (ciclopropilo), $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHC(=O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, ciclopropilo, 2-metoxifenilo, N-metilpiperazinilo, tetrahydro-2H-piraniilo, metilpirazolilo, piridinilo, y tetrahidrotiofenilo 1,1-dióxido; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^a , para cada ocurrencia, se elige independientemente de $-CH_3$ y $-(CH_2)_2SO_2CH_3$; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal

farmacéuticamente aceptable de este, R^5 se elige de hidrógeno y alquilo C_1 - C_4 ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

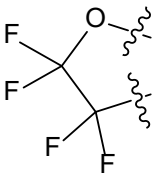
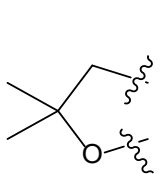
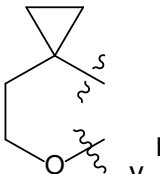
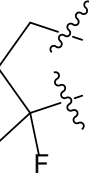
En algunas modalidades de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^5 se elige de hidrógeno, metilo, y propilo; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^5 es hidrógeno y R^1 , para cada ocurrencia, se elige independientemente de $-SO_2(R^c)$, en donde R^c se elige de hidrógeno y grupos alquilo C_1 - C_2 ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, R^c se elige de grupos alquilo C_1 - C_2 . En algunas modalidades, R^c se elige de grupos alquilo C_1 . En algunas modalidades, R^c es $-CH_3$.

En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb**, e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^5 es hidrógeno y dos grupos R^1 tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, $-OH$, y alquilo C_1 - C_4 ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

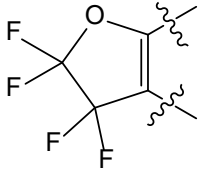
En algunas modalidades, en un compuesto de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas **I**, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal

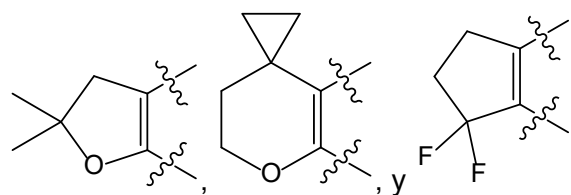
farmacéuticamente aceptable de este, R^5 es hidrógeno y dos grupos R^1 tomados en

conjunto forman un grupo elegido de , , , y  ; y

todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades de la descripción (es decir, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas I, **la**, **lb** e **lc**), o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^5 es hidrógeno y dos grupos R^1 tomados en conjunto con los átomos

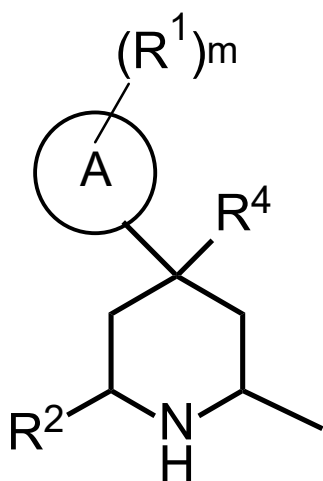
de **anillo A** que los conectan y forman un grupo elegido de ,



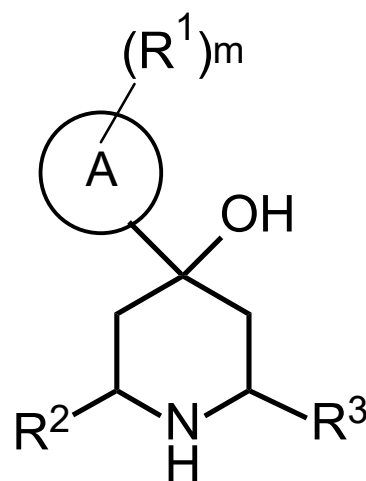
; y todas las demás variables no definidas

específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

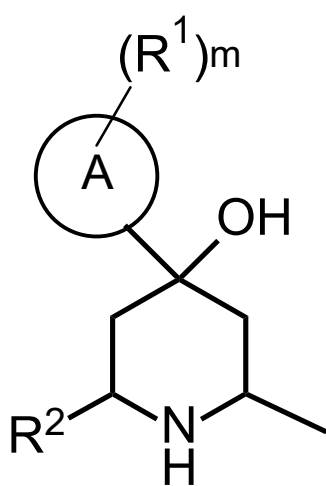
En algunas modalidades, un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la descripción está representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



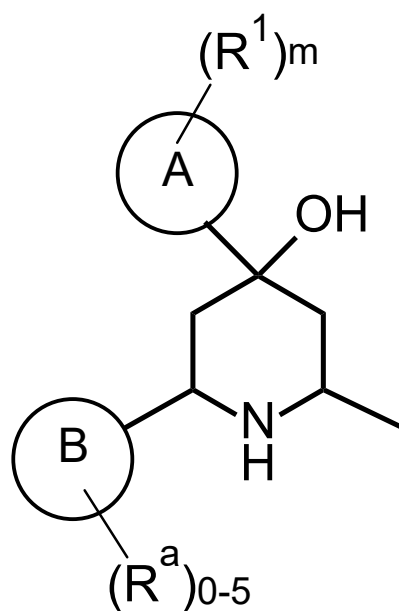
Fórmula Ic-1



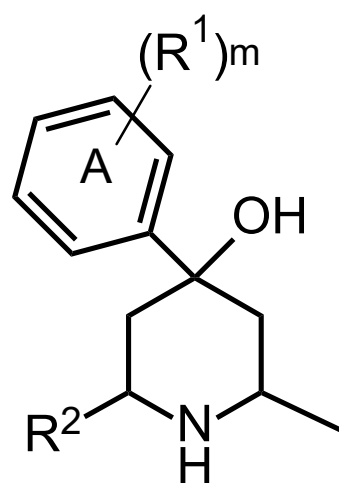
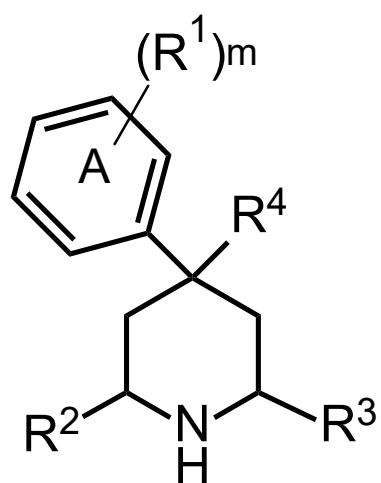
Fórmula Ic-2



Fórmula Ic-3



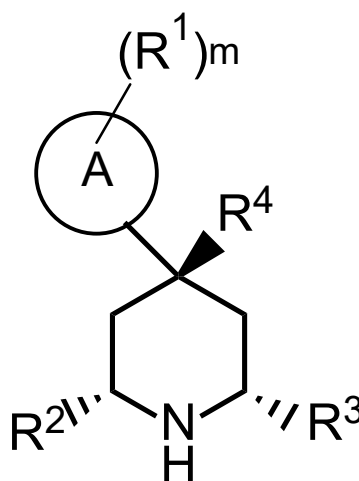
Fórmula Ic-4



Fórmula **Ic-5**Fórmula **Ic-6**

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades de la Fórmula Ic-1 a Ic-6, se excluyen el Compuesto I296 y el Compuesto 43a.

En algunas modalidades, al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la descripción es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

Fórmula **II**

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El anillo A se elige de grupos arilo C_6 y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, -

OH, =O, ciano, fenilo, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , carbociclilo C_3 - C_6 ,

heterociclilo de 4 a 6 miembros, y $-C(=O)N(R^c)_2$, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C_1 - C_4 ;

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R**¹ comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

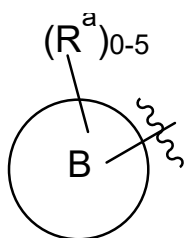
el alquilo C₁-C₆ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, y alcoxi C₁-C₄;

el alcoxi C₁-C₆ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos -OH, ciano, y halógeno;

el carbociclilo C₃-C₆ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; y

el fenilo de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

R² se elige de ciano, alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), alquinilo C₂-C₆, y



, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R**² se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆, y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C₃-C₁₂; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C₆ y C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R^a** en donde:

R^a, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(alquilo C₁-C₆), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -C(=O)OR^k, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y el alquenilo C₂-C₆ de **R^a** se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de arilo C₆ a C₁₀ (se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos **R^m**), heterociclilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos **R^m**), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos **R^m**), ciano, C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -O(arilo C₆) (opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos **R^m**), y grupos carbociclilo C₃-C₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos **R^m**);

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C₆ y C₁₀, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de **R^a** se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, -NR^hRⁱ, y -OR^k, en donde:

R^h, Rⁱ, y R^j para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de R^h, Rⁱ, y R^j se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, y -OH;

R^k, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, heterociclilo de 5 a 10 miembros, y carbociclilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de R^k se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, y -OH;

R^m, para cada ocurrencia, se elige independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)_pR^k, y -OR^k, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de R^m se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y -O(alquilo C₁-C₄);

R³ se elige de alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R**³ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C₆ y C₁₀, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de **R**³ se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con -OH), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₅ (opcionalmente sustituido con -OH o S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)), alcoxi C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)(alcoxi C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

R⁴ se elige de grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -
(CH₂)_nC(=O)NRⁿR^o,
-NRⁿR^o, -NR^oC(=O)R^p, -NRⁿS(=O)_pR^p, -(CH₂)_nOR^p, -S(=O)_pR^p, -S(=O)_pNRⁿR^o,
-OS(=O)_pNRⁿR^o, y -(CH₂)_nC(=O)OR^p, en donde:

Rⁿ y **R**^o, para cada ocurrencia, cada uno se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R^p, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

m es un número entero elegido de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n es un número entero elegido de 0, 1 y 2;

p, para cada ocurrencia, es un número entero elegido independientemente de 1 y 2; y

q y **r**, para cada ocurrencia, son cada uno un número entero elegido independientemente de 1, 2, 3 y 4.

En algunas modalidades, el Compuesto I296 y el Compuesto 43a se excluyen de la Fórmula II.

En algunas modalidades, en un compuesto de Fórmula II, o un tautómero, derivado

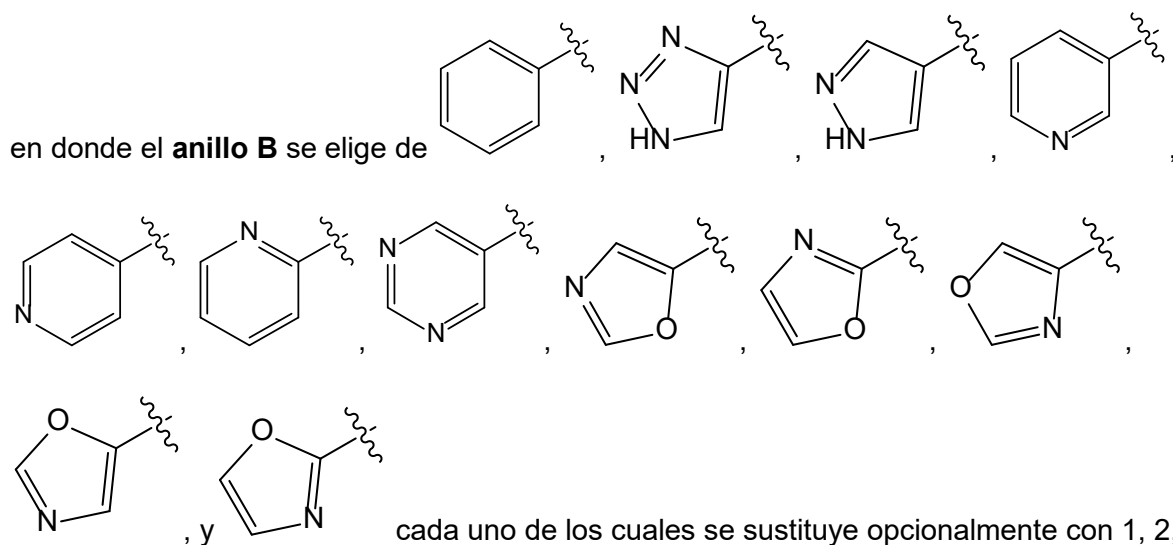
deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^4 es -OH; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de Fórmula II, o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, m es un número entero elegido de 0, 1 y 2; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de Fórmula II, o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, el **anillo A** es fenilo, tiofenilo, o piridinilo; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

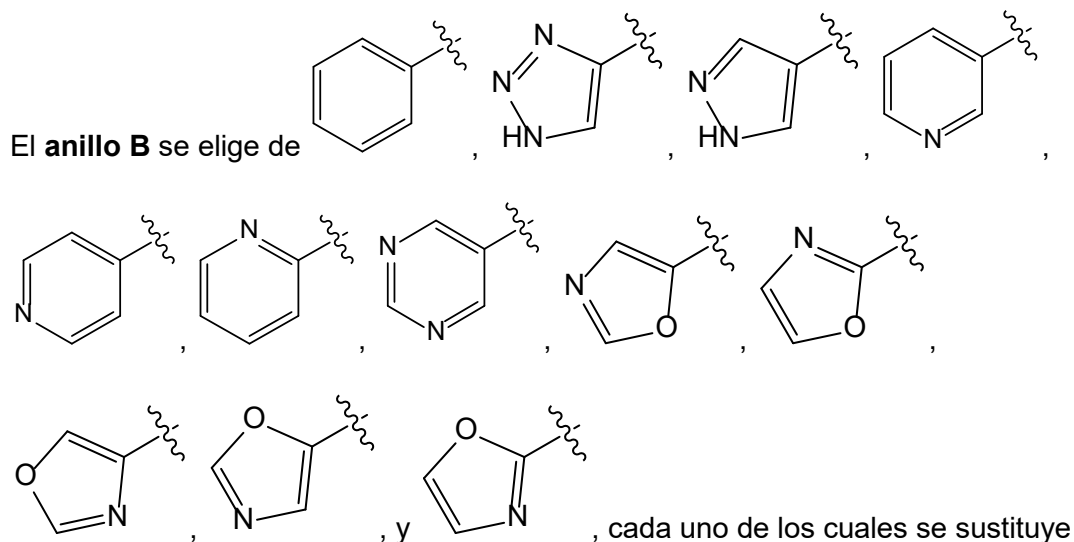
En algunas modalidades, en un compuesto de Fórmula II, o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^3 se elige de grupos alquilo C_{1-4} ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de Fórmulas II o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^3 se elige de -CH₃ y el **anillo B**,



En algunas modalidades, en un compuesto de Fórmula II o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^3 es $-CH_3$; y

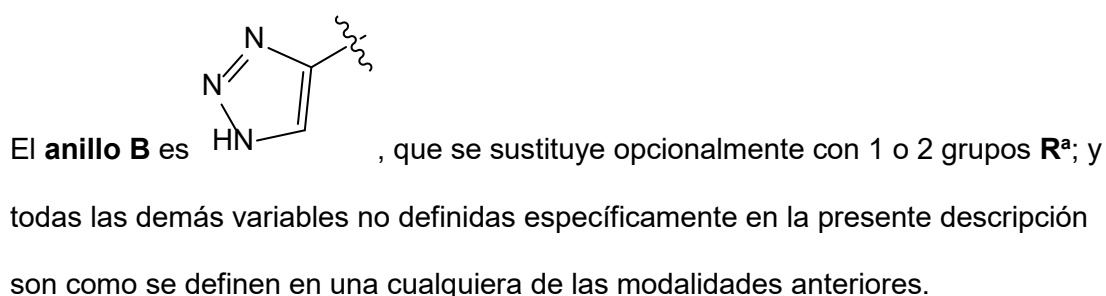
R^2 se elige de $-CH_3$ y **anillo B**, en donde:



opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^a ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, en un compuesto de Fórmula II o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, R^3 es $-CH_3$; y

R^2 se elige de $-CH_3$ y **anillo B**, en donde:



En algunas modalidades, en un compuesto de Fórmula II o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este, el **anillo A** se elige de grupos arilo C_6 y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R^1 , para cada ocurrencia, se elige independientemente de los grupos halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_3 , y $-C(=O)N(R^c)_2$, en donde:

los grupos alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} se sustituyen opcionalmente con 1-3 grupos elegidos de halógenos; y

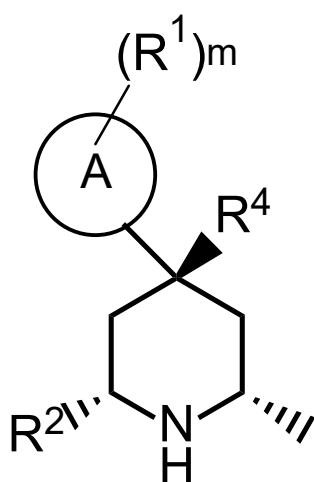
R^c , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^2 se elige de grupos alquilo C_{1-4} y heteroarilo de 5 miembros, en donde los grupos heteroarilo de 5 miembros se sustituyen opcionalmente con 1-2 grupos alquilo C_{1-4} sustituidos opcionalmente con $-S(=O)_2CH_3$; y

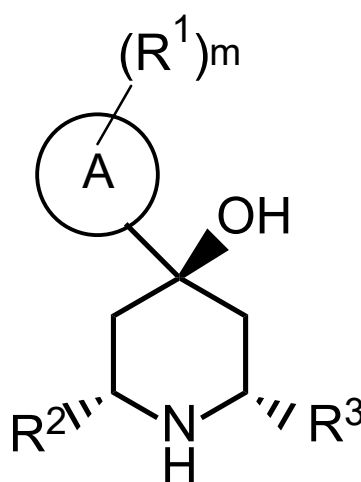
R^3 se elige de grupos alquilo C_{1-4} ; y

m es un número entero elegido entre 0, 1 y 2.

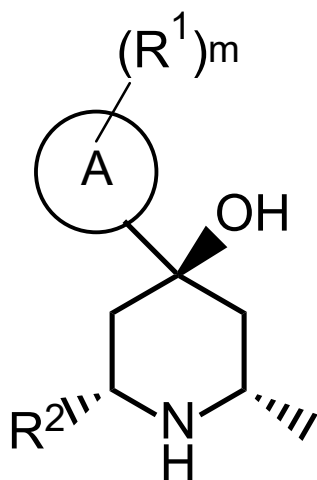
En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula II o un tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales:



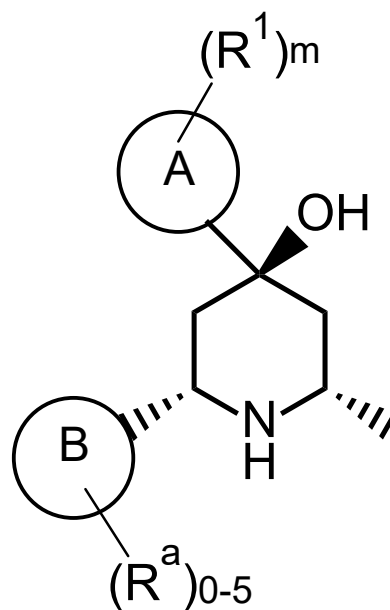
Fórmula II-1



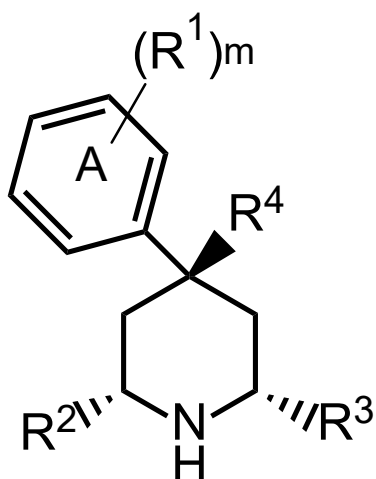
Fórmula II-2



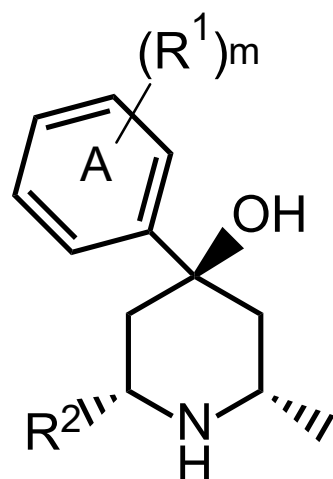
Fórmula II-3



Fórmula II-4



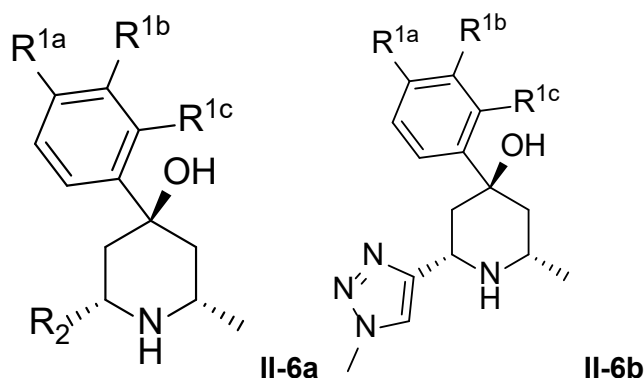
Fórmula II-5



Fórmula II-6

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades de la Fórmula II-1 a la II-6 se excluyen el Compuesto I296 y el Compuesto 43a.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula II-6 se seleccionan de los Compuestos de Fórmula II-6a y Fórmula II-6b:

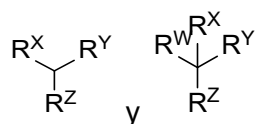


en donde **R^{1a}** y **R^{1b}** se eligen independientemente de grupos halógeno, H, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄;

R^{1c} se elige de halógeno, H, CH₃, -OH y CH₃OH; y

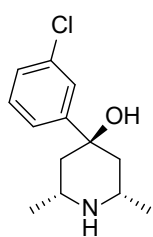
en donde **R₂** en la Fórmula **II-6a** se define para la Fórmula **II**.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la descripción se elige de los Compuestos 1 a 29 ilustrados en la Tabla 1, Compuestos I5 a I295 ilustrados en la Tabla 2, Compuestos 30 a 44 ilustrados en la Tabla 3, y Compuestos 45 a 68 ilustrados en la Tabla 4, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Una línea ondulada en un compuesto ilustrado en una cualquiera de las Tablas 1 - 4 (es decir,) representa un enlace entre dos átomos e indica una posición de estereoquímica mixta para una colección de moléculas, tal como una mezcla racémica, isómeros cis/trans, o isómeros (*E*)/(*Z*). De manera similar, una línea recta (es decir,) que emana de un centro quiral (p. ej.,

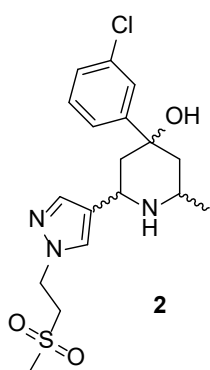


en la Tabla 2 representa una posición de estereoquímica mezclada para una colección de moléculas.

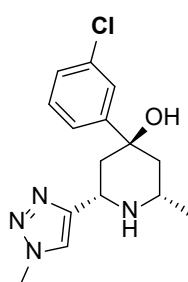
Tabla 1. Compuestos 1 a 29



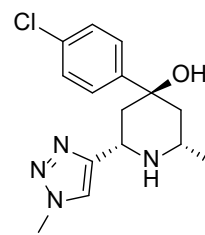
1



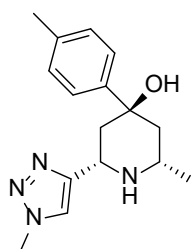
2



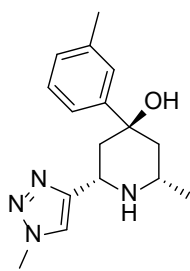
3



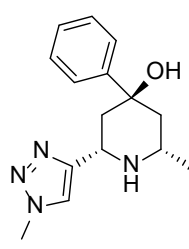
4



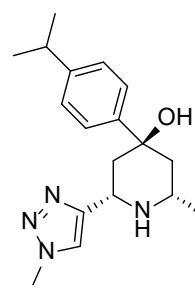
5



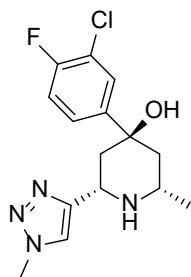
6



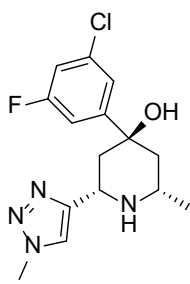
7



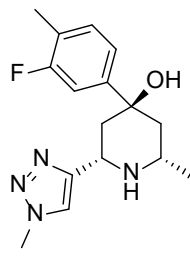
8



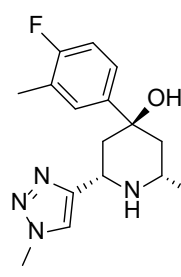
9



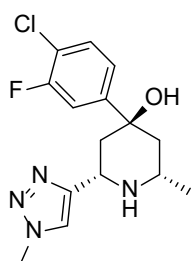
10



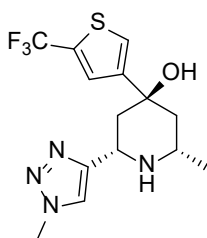
11



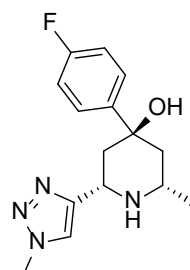
12



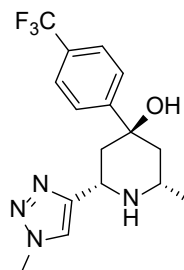
13



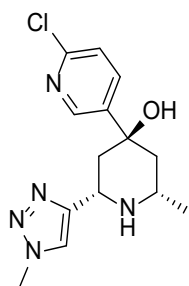
14



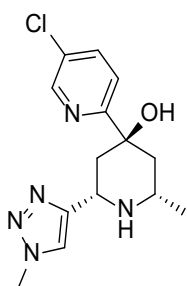
15



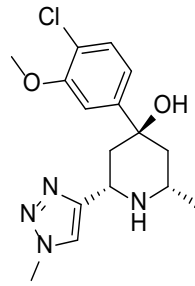
16



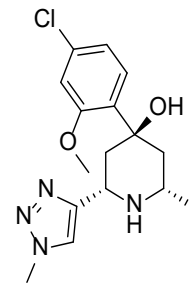
17



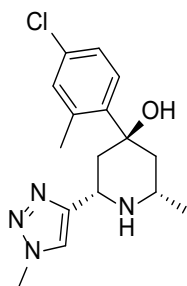
18



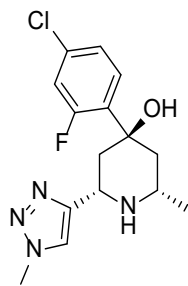
19



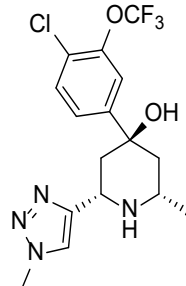
20



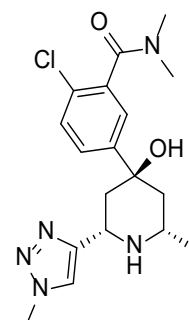
21



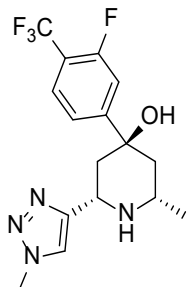
22



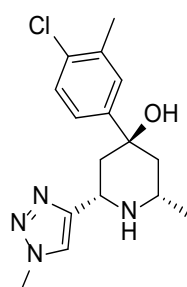
23



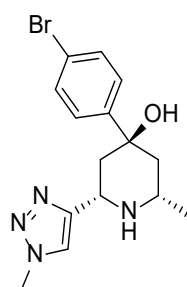
24



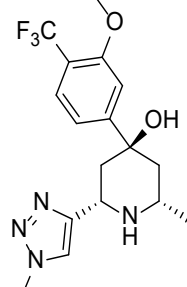
25



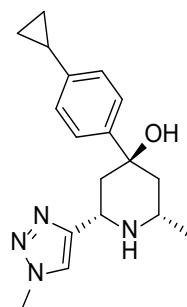
26



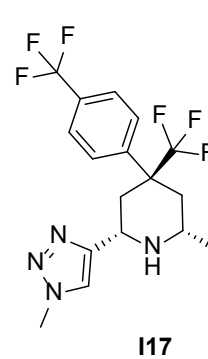
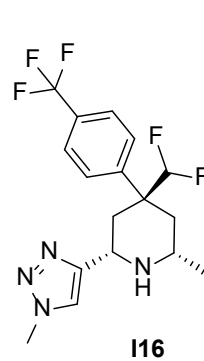
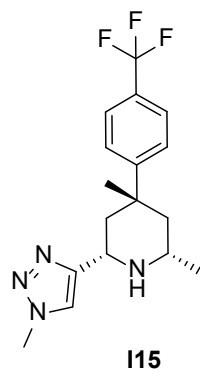
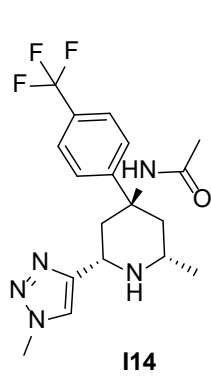
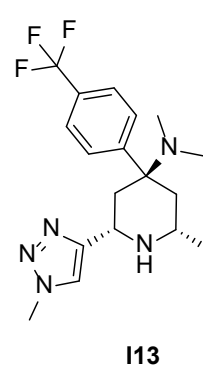
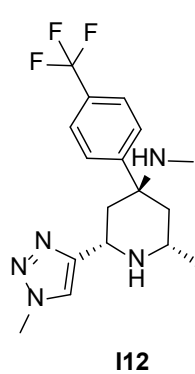
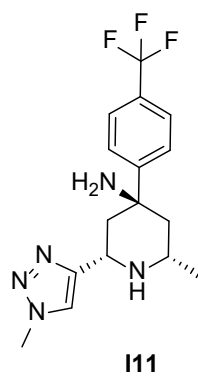
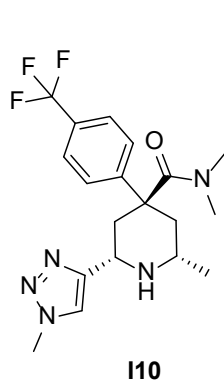
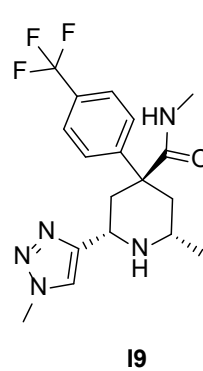
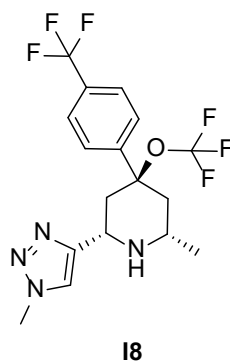
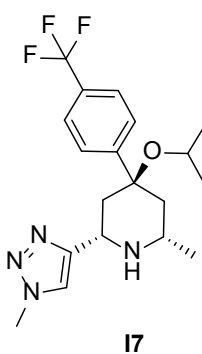
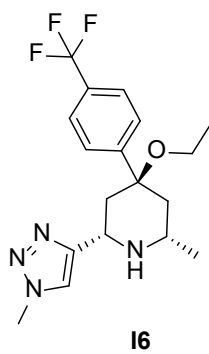
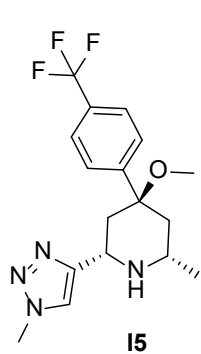
27

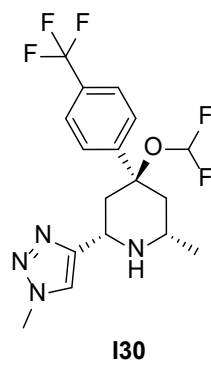
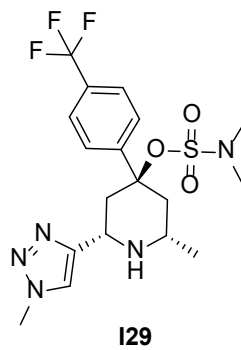
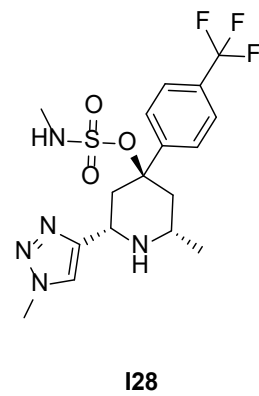
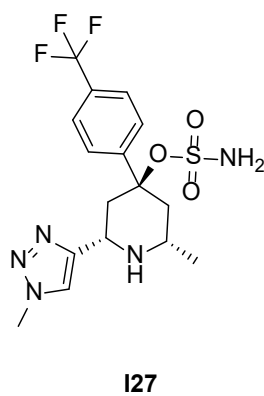
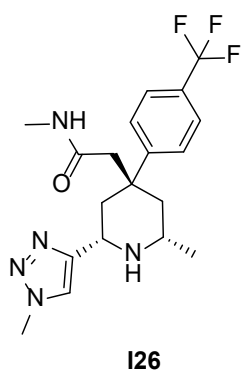
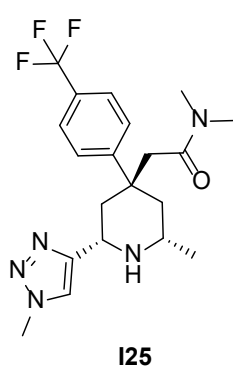
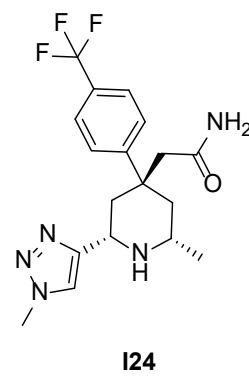
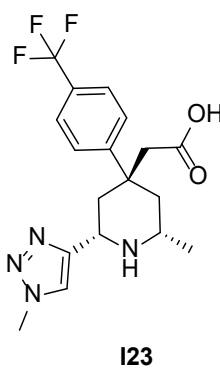
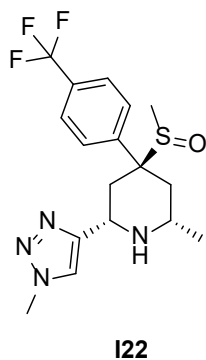
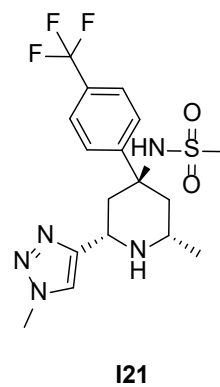
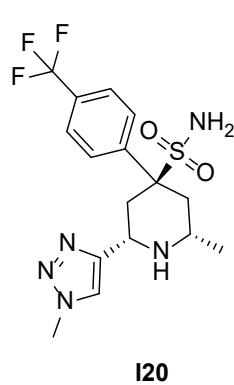
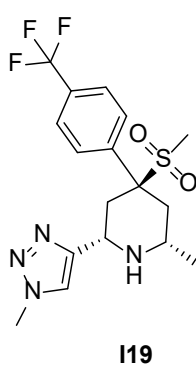
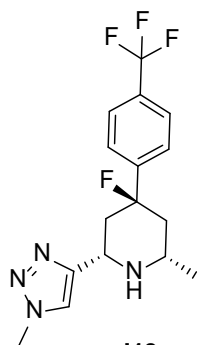


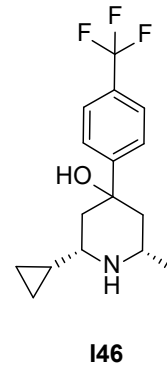
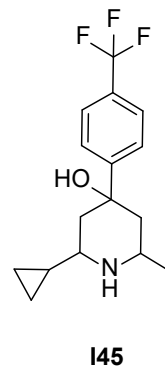
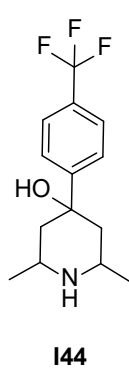
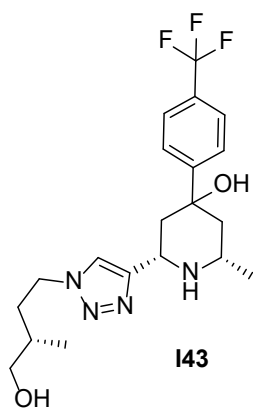
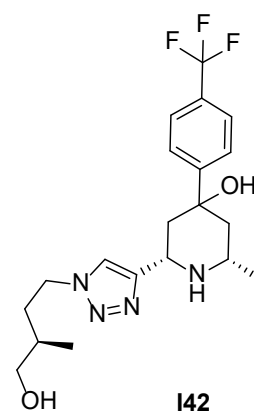
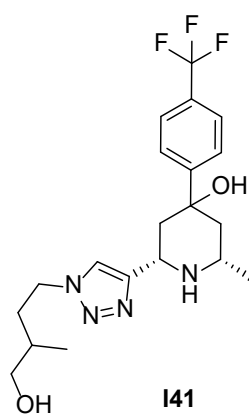
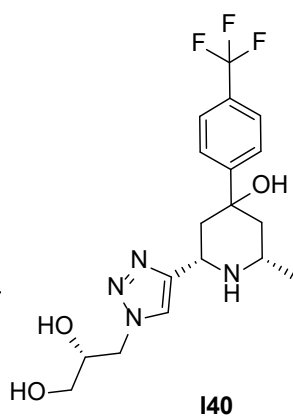
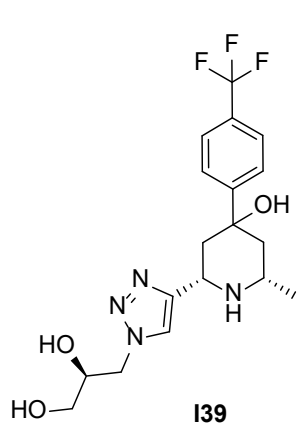
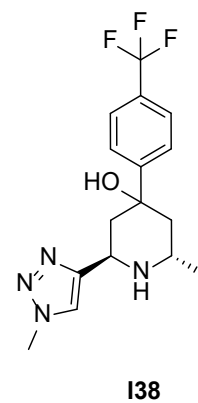
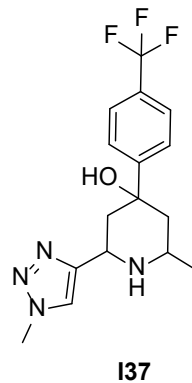
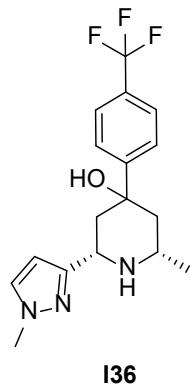
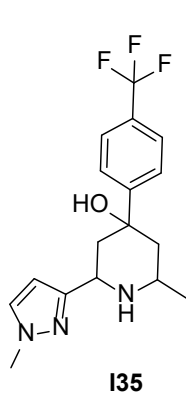
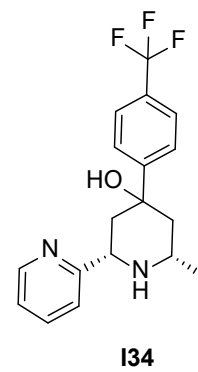
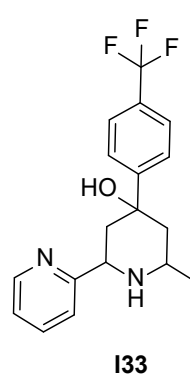
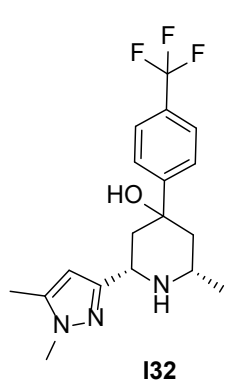
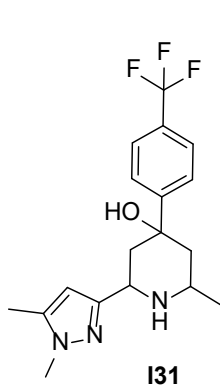
28

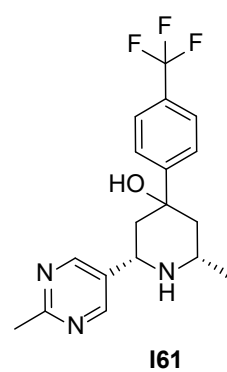
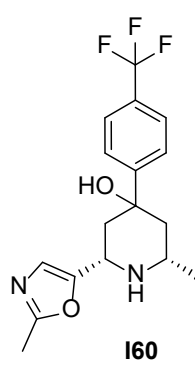
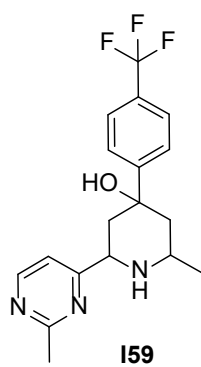
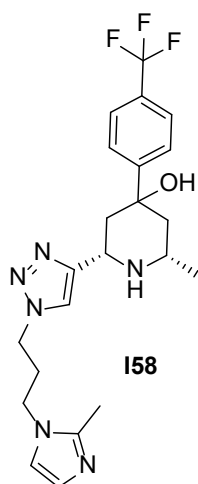
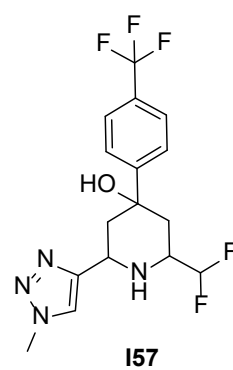
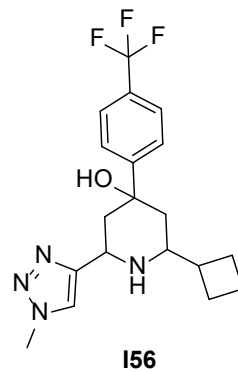
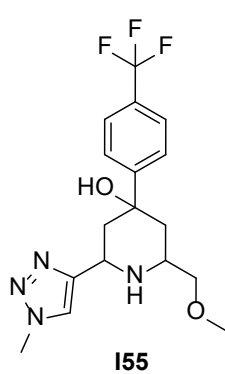
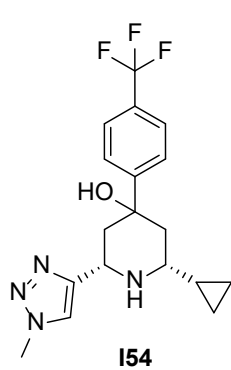
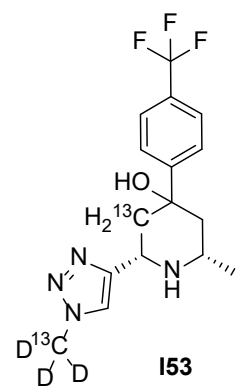
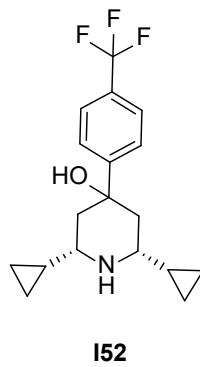
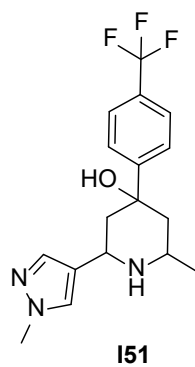
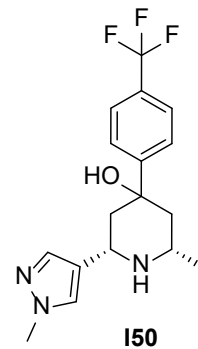
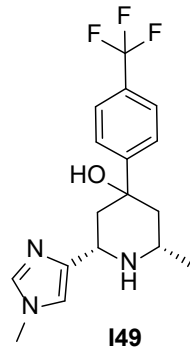
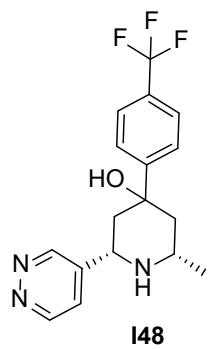
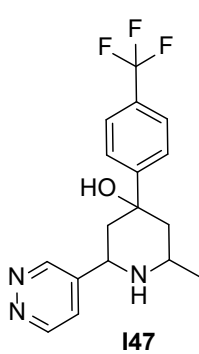


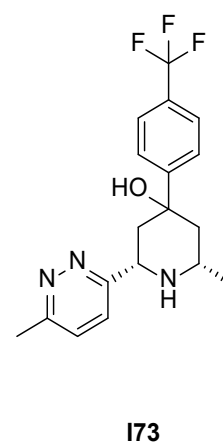
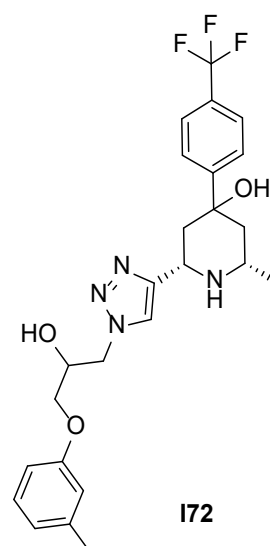
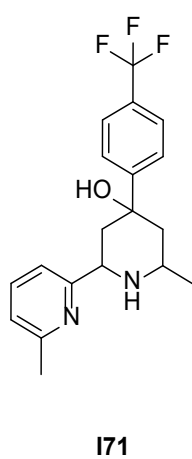
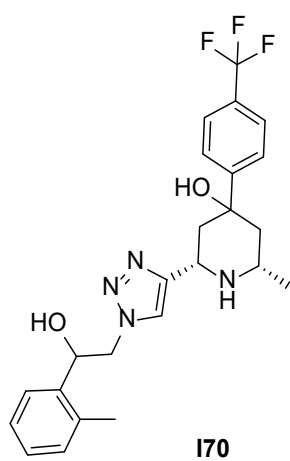
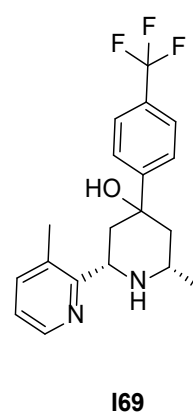
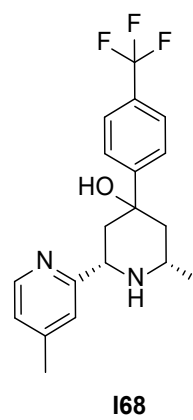
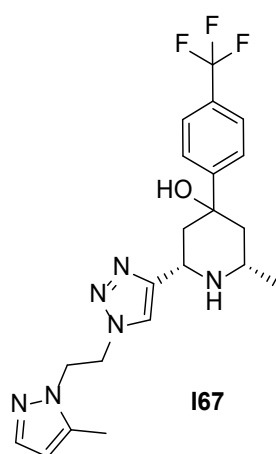
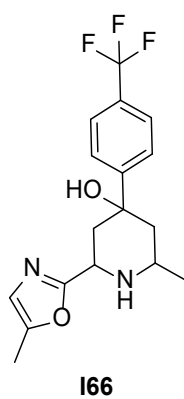
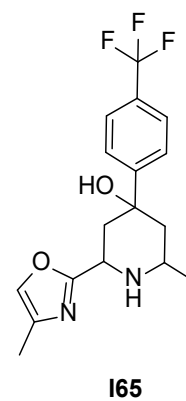
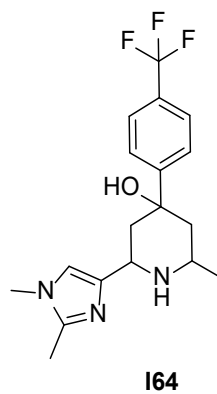
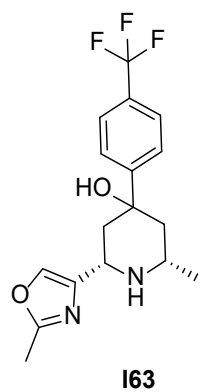
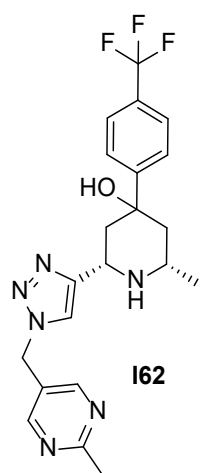
29

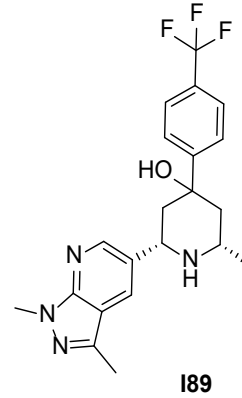
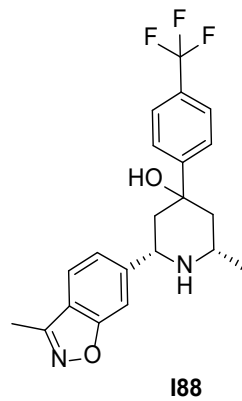
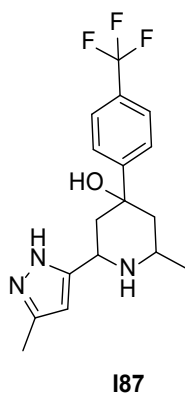
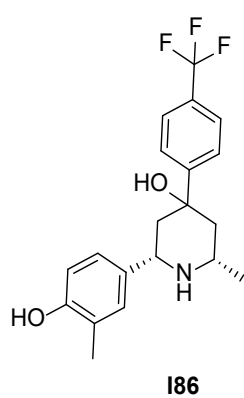
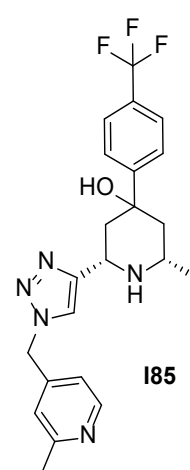
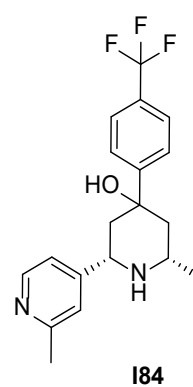
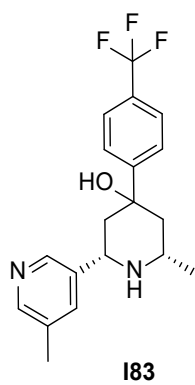
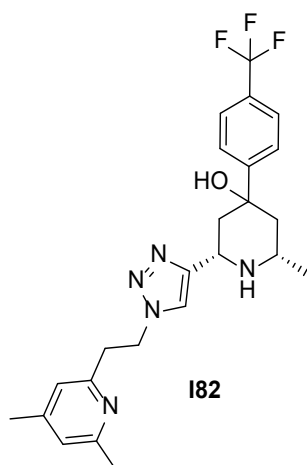
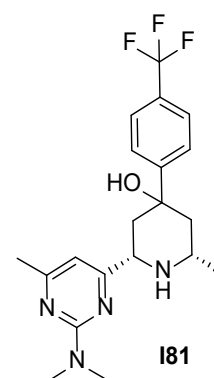
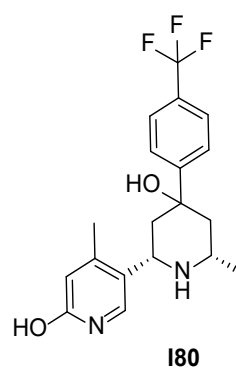
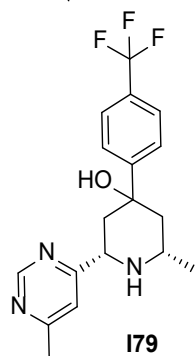
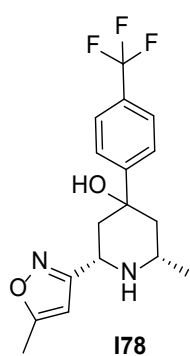
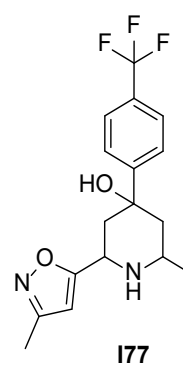
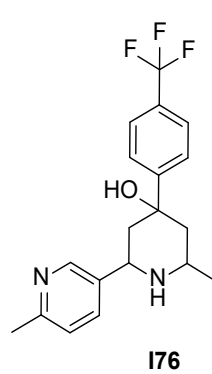
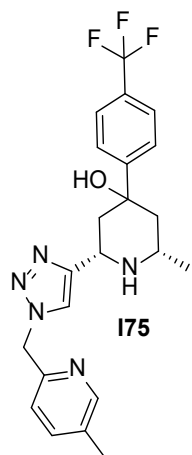
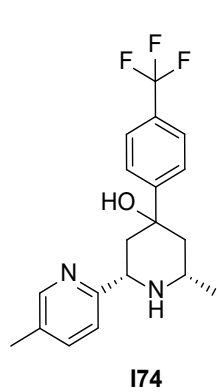
Tabla 2. Compuestos I5 a I295

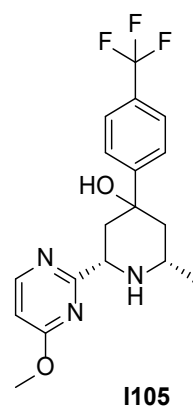
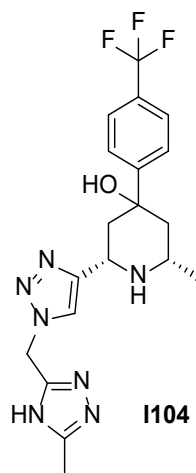
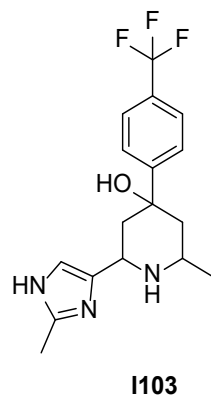
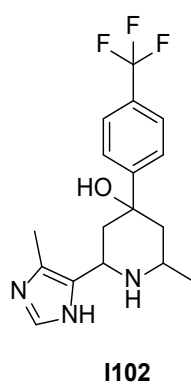
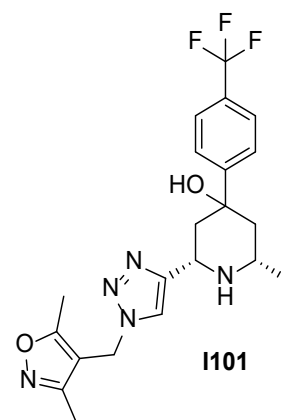
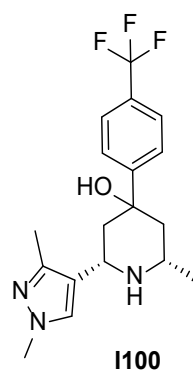
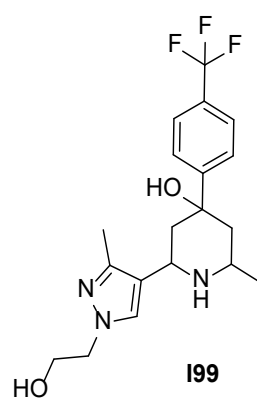
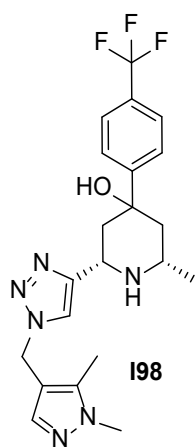
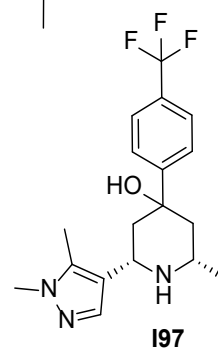
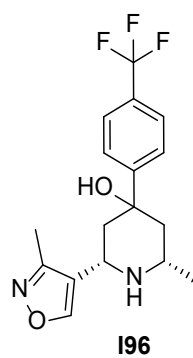
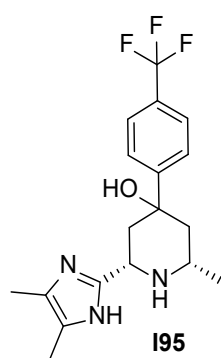
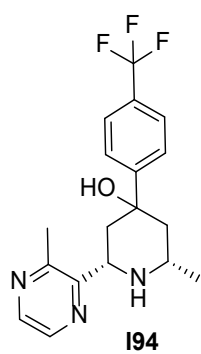
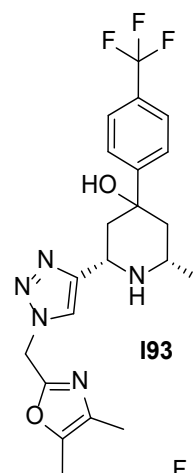
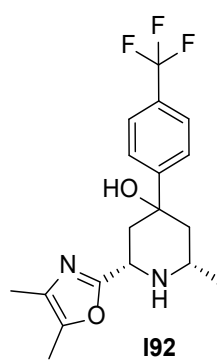
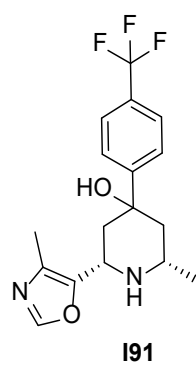
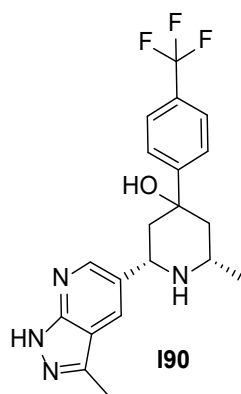


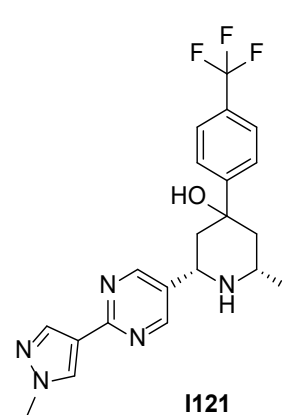
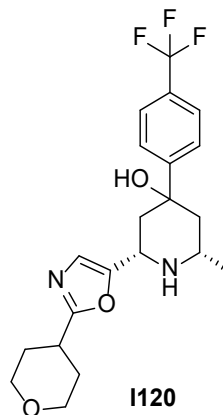
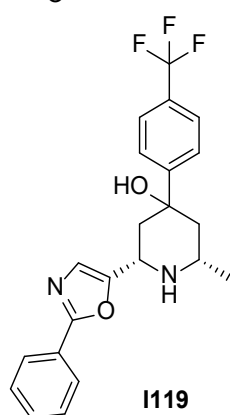
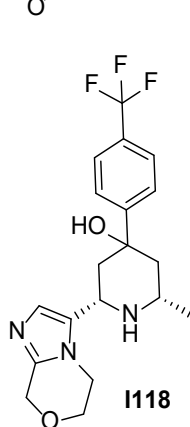
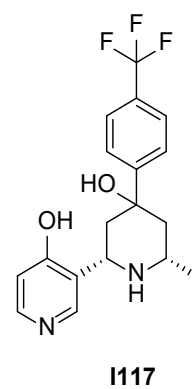
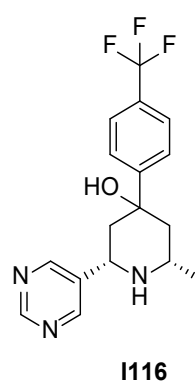
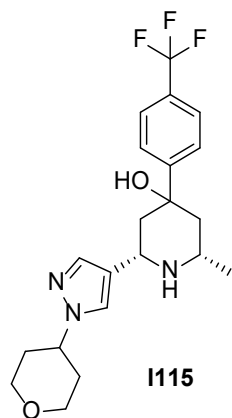
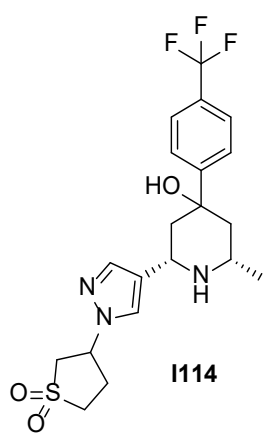
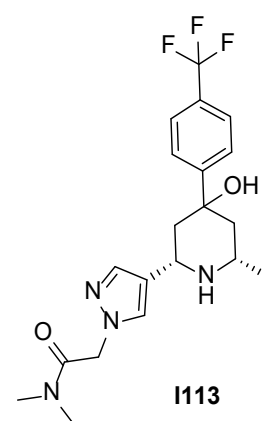
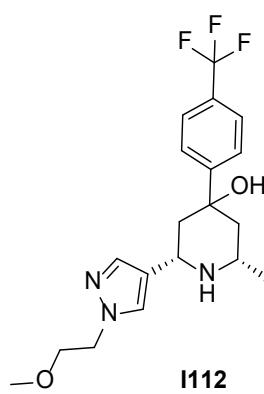
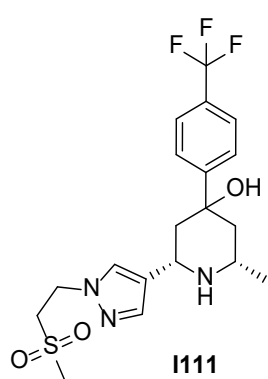
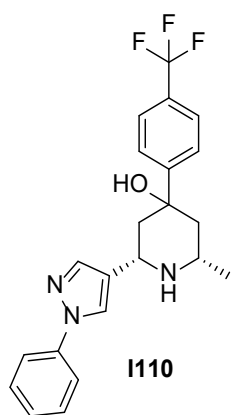
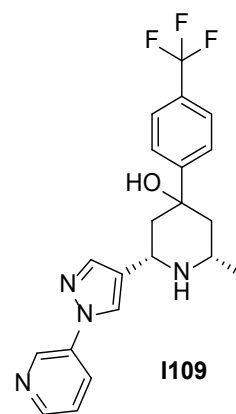
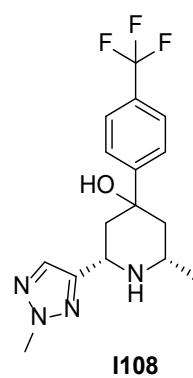
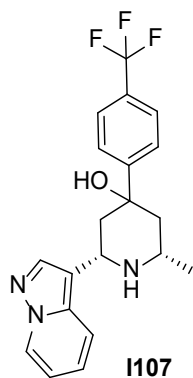
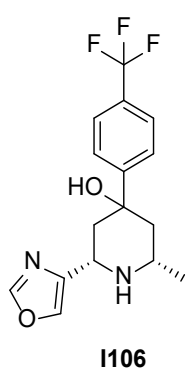


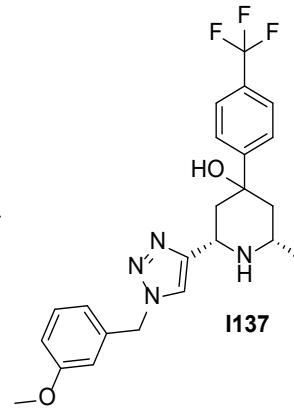
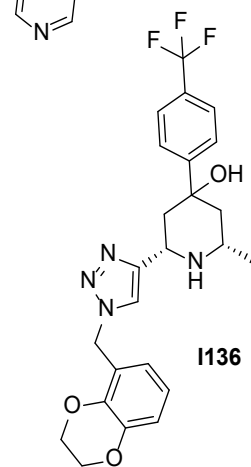
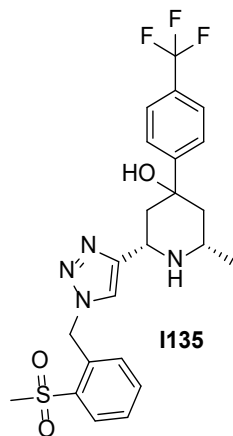
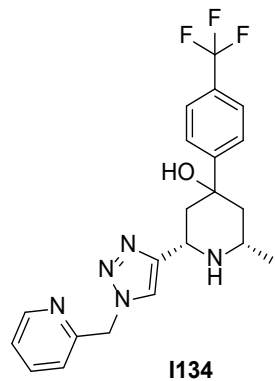
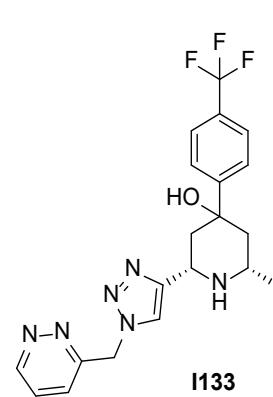
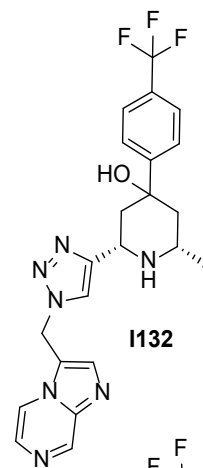
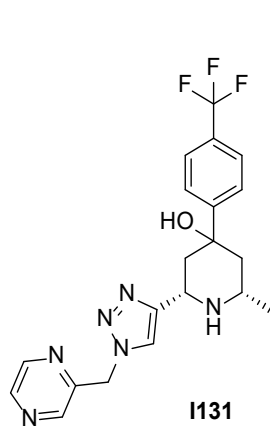
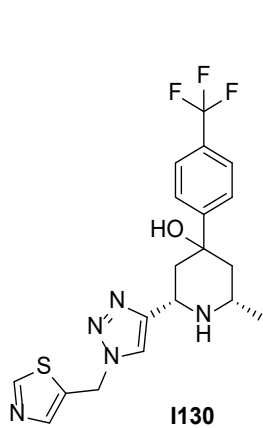
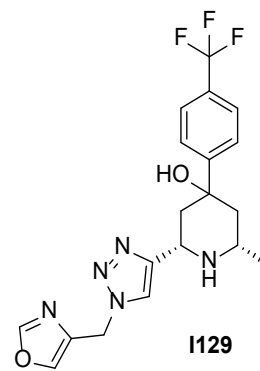
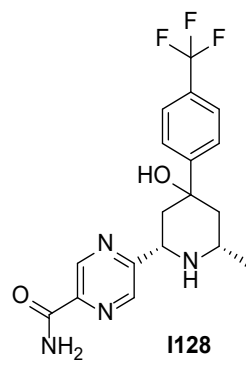
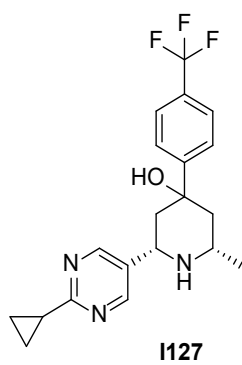
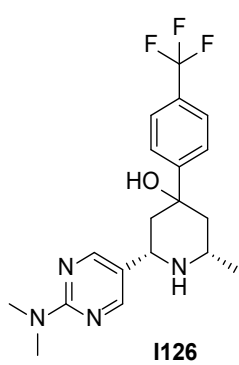
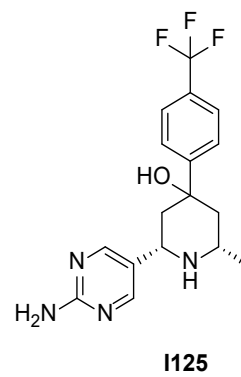
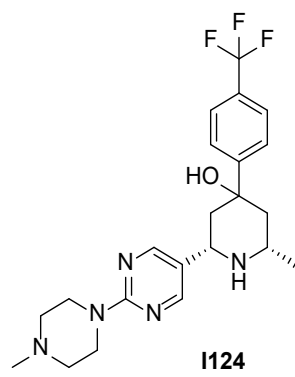
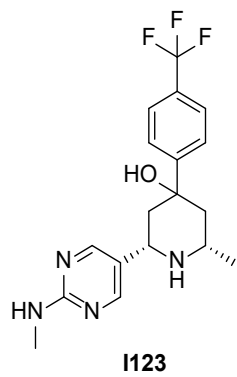
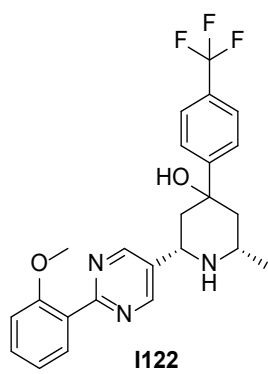


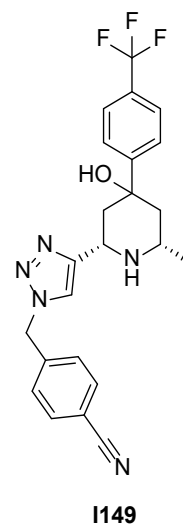
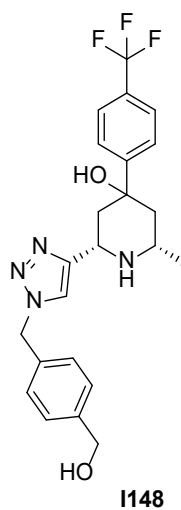
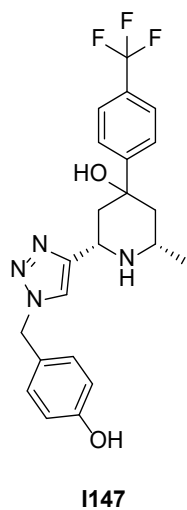
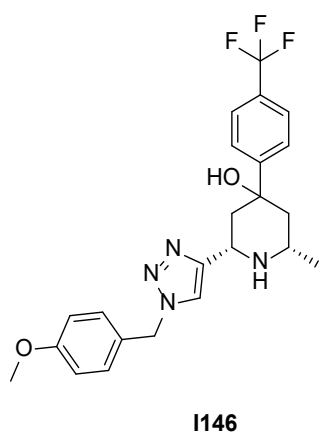
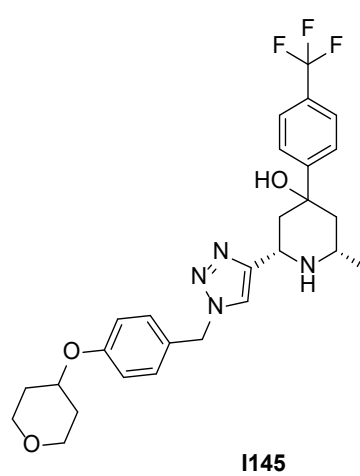
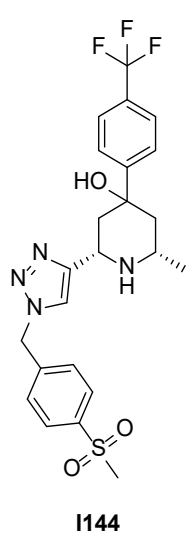
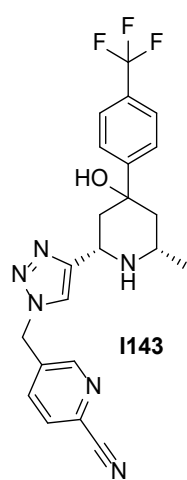
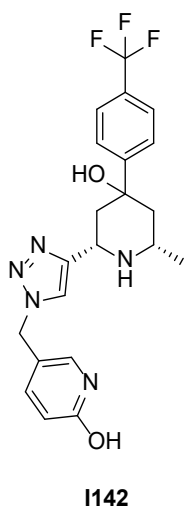
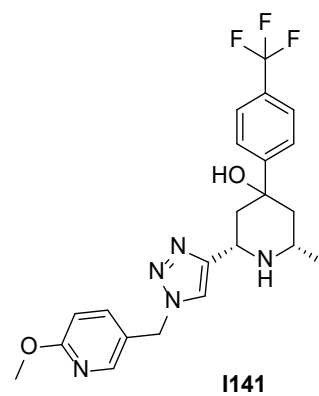
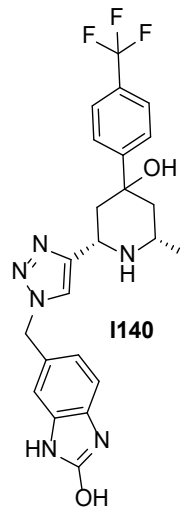
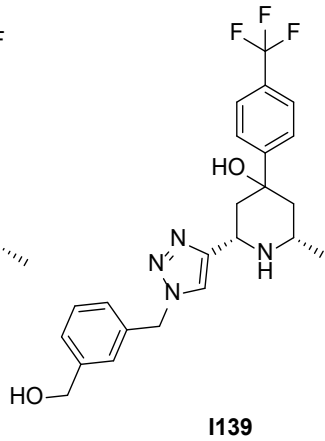
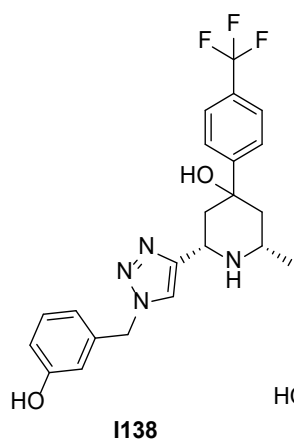


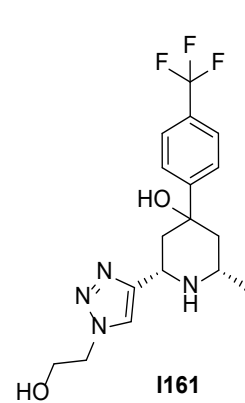
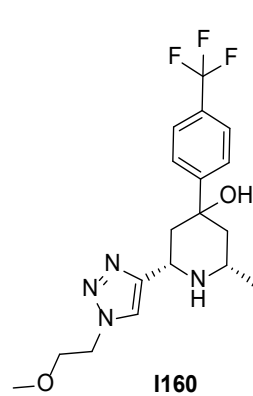
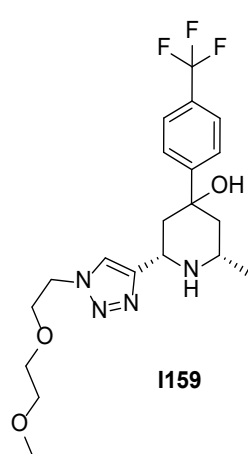
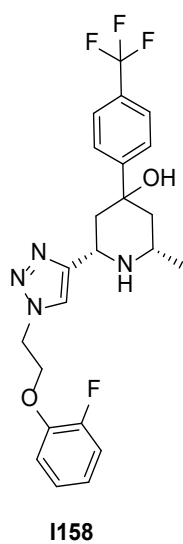
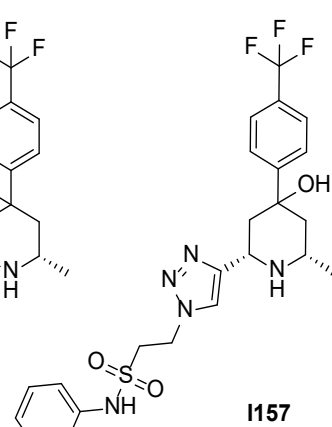
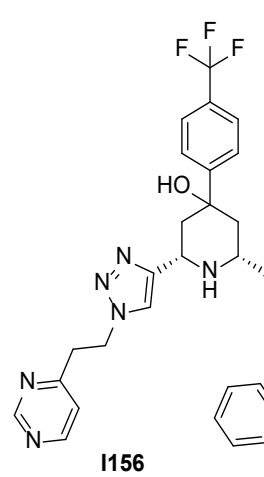
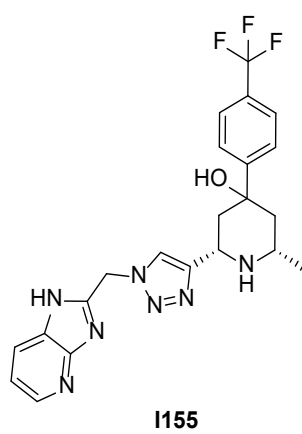
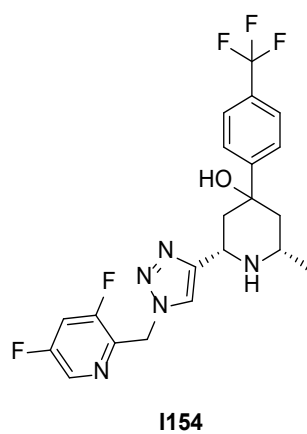
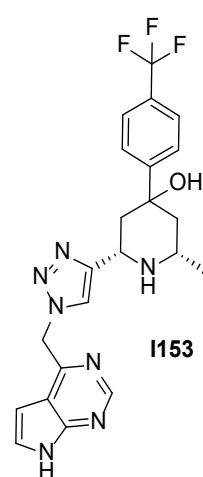
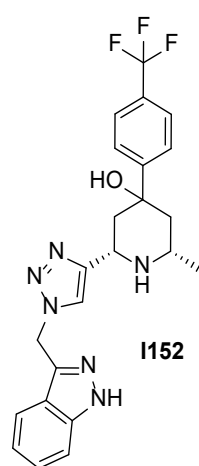
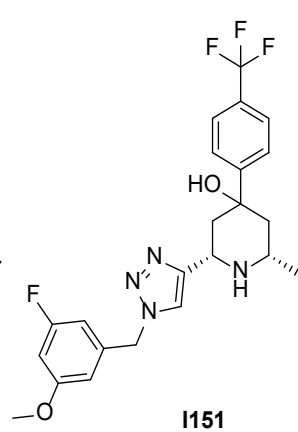
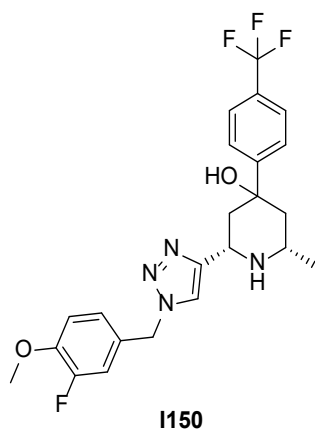


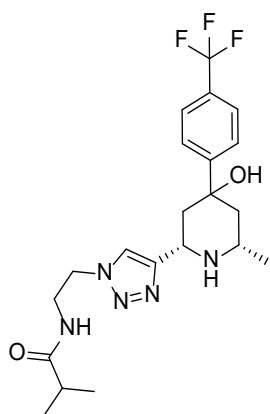




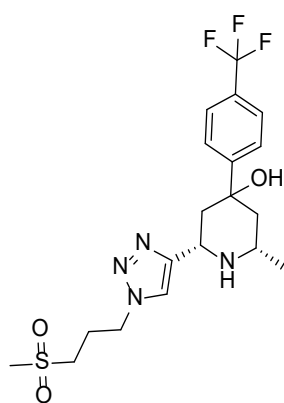




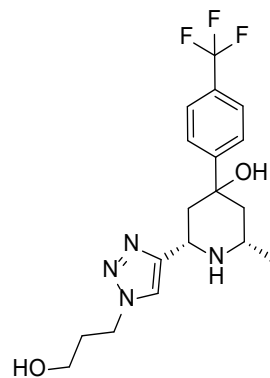




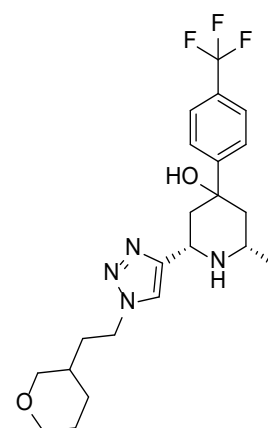
I162



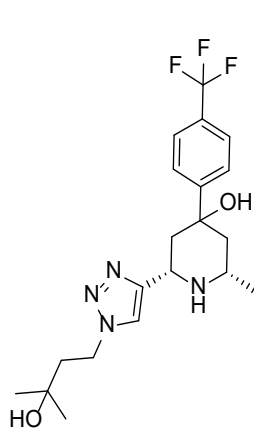
I163



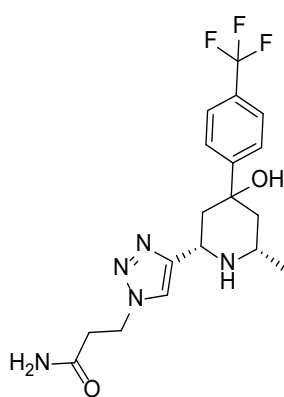
I164



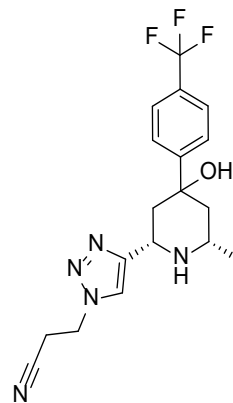
I165



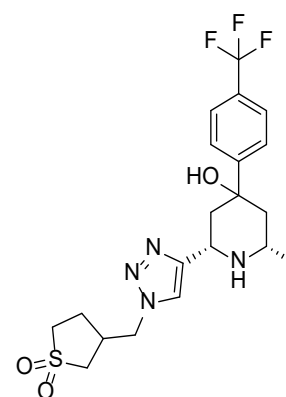
I166



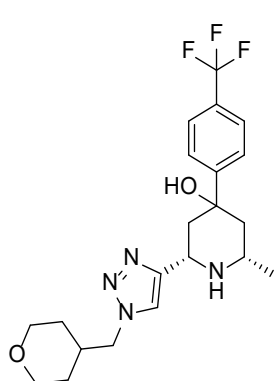
I167



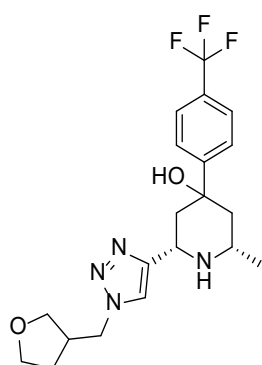
I168



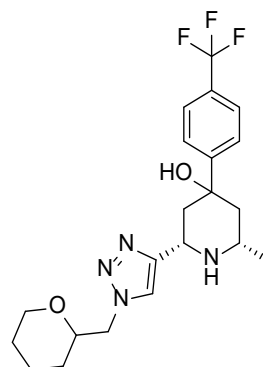
I169



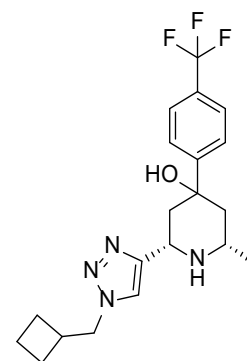
I170



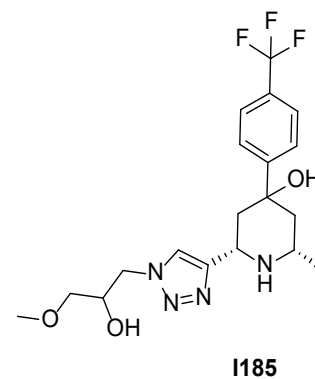
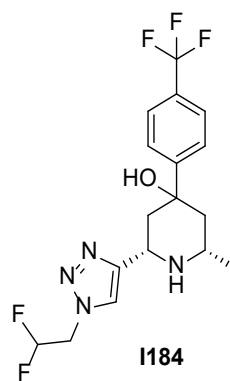
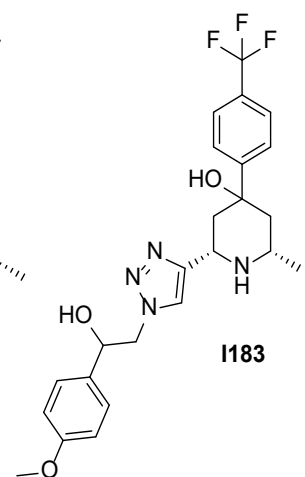
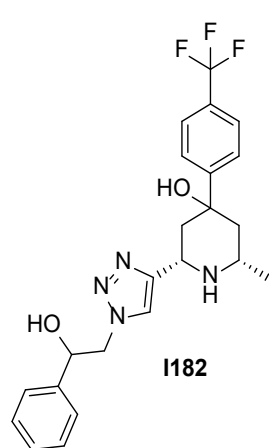
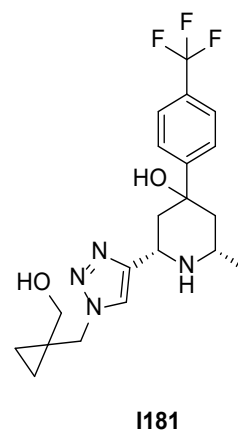
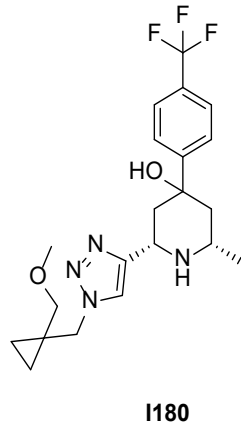
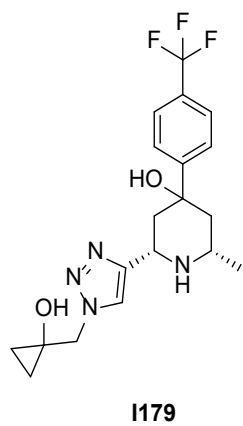
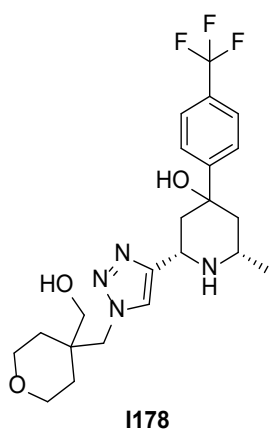
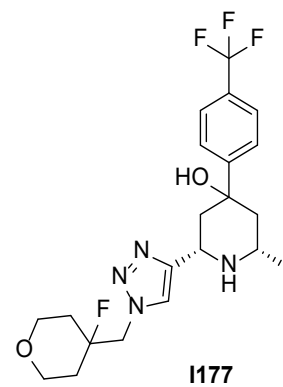
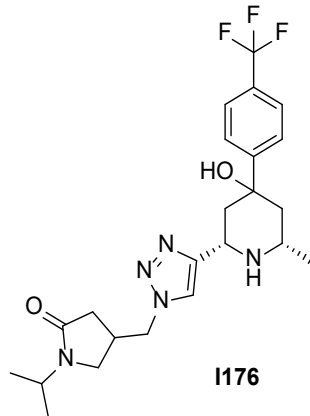
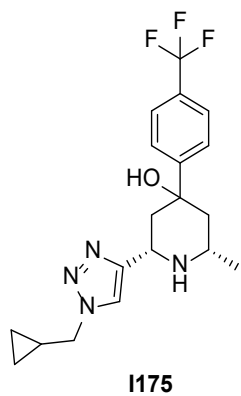
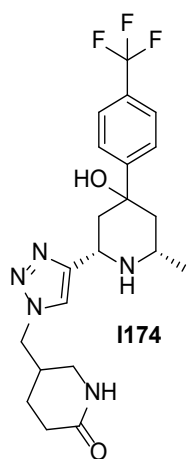
I171

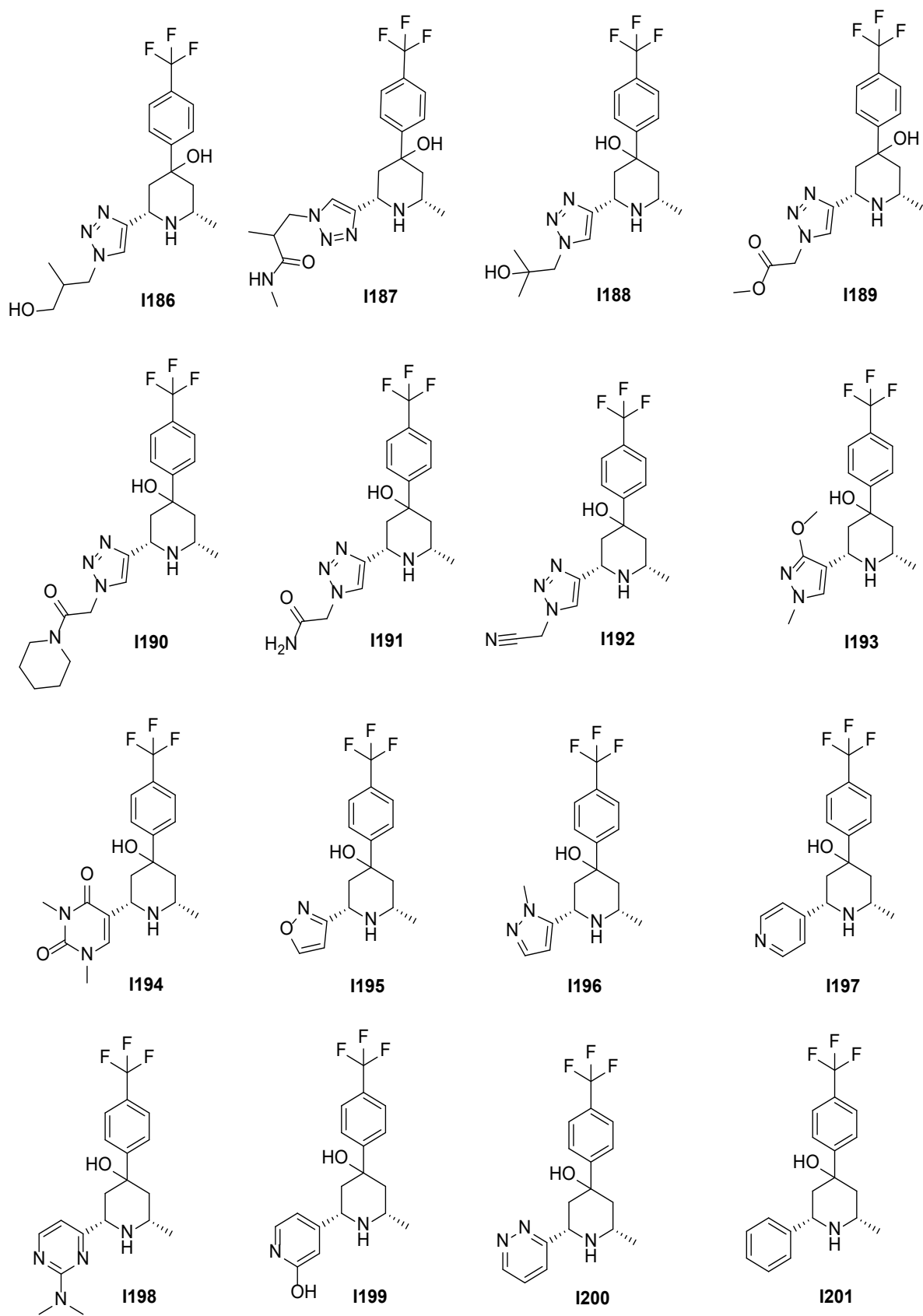


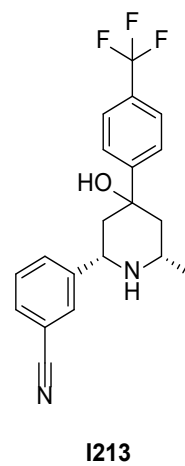
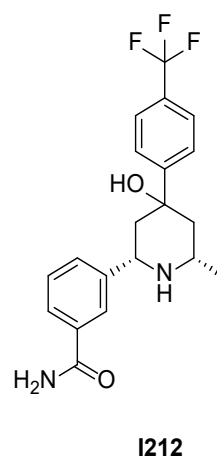
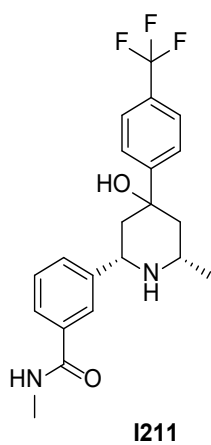
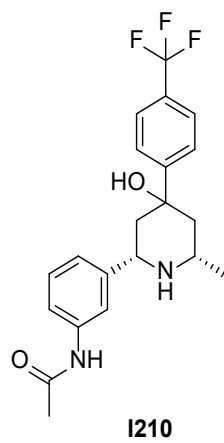
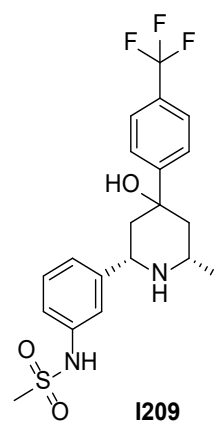
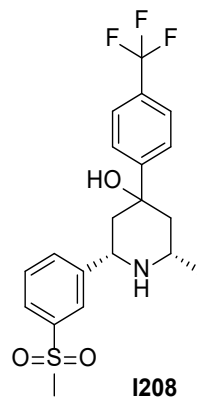
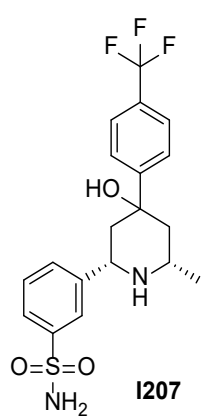
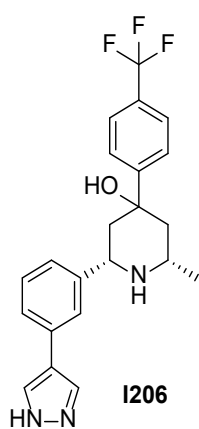
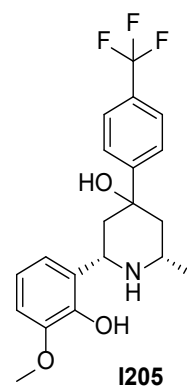
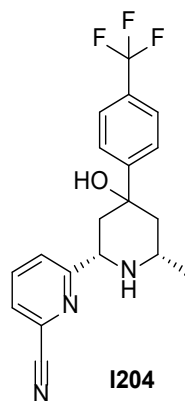
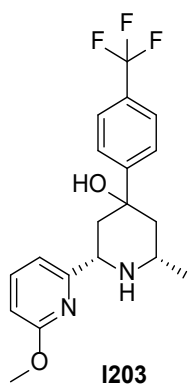
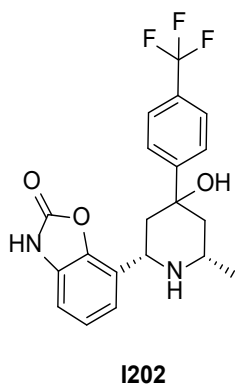
I172

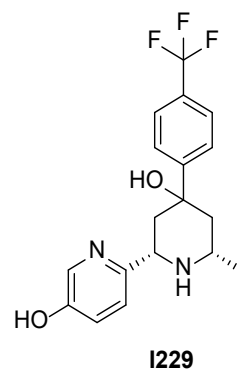
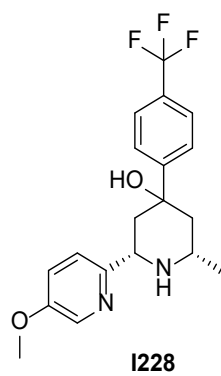
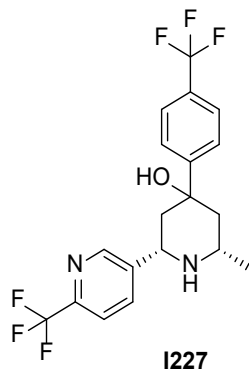
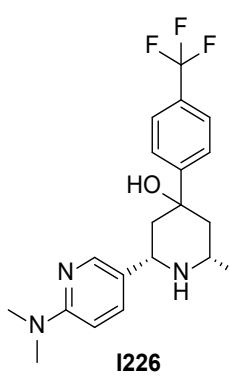
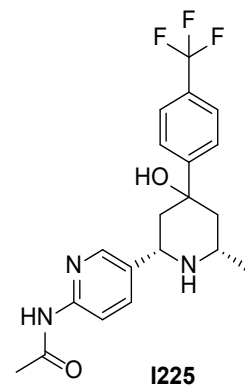
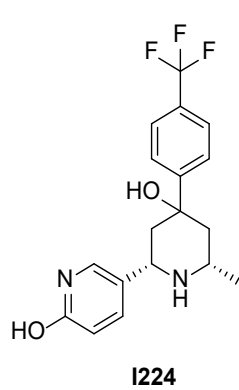
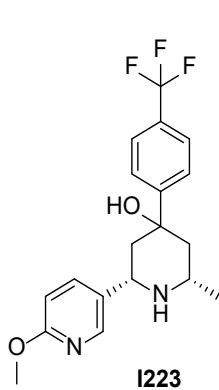
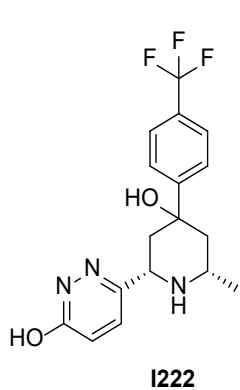
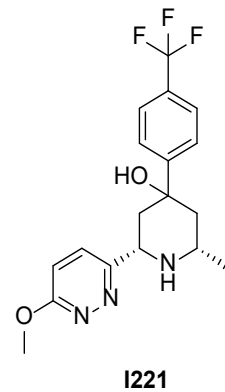
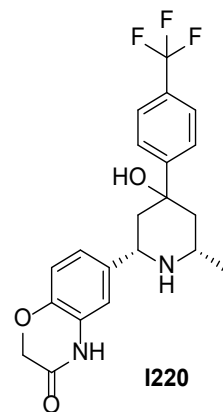
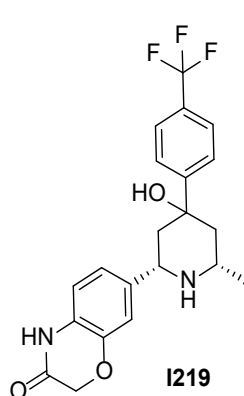
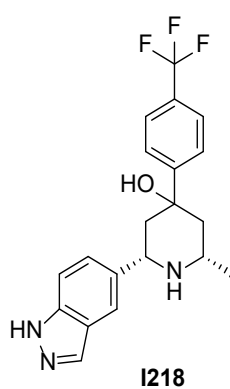
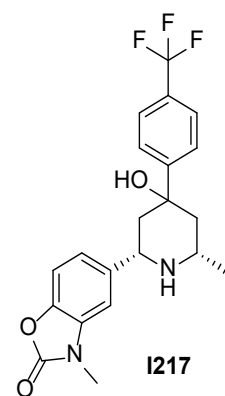
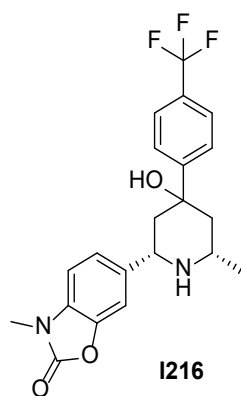
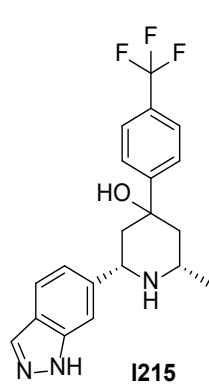
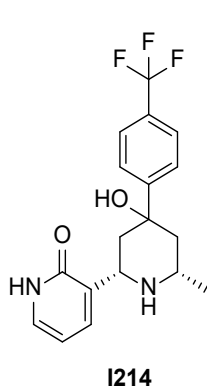


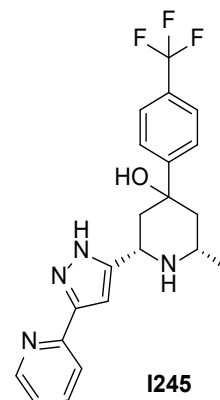
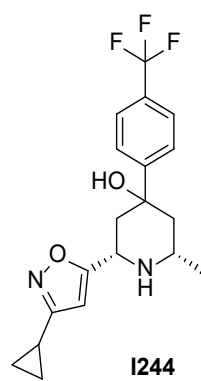
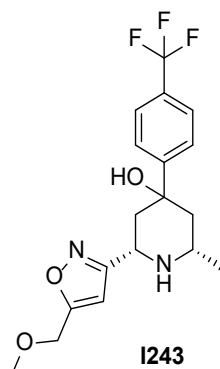
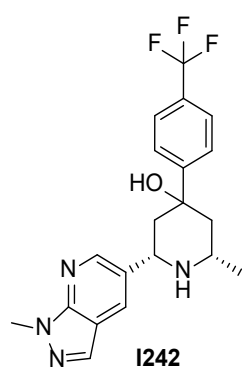
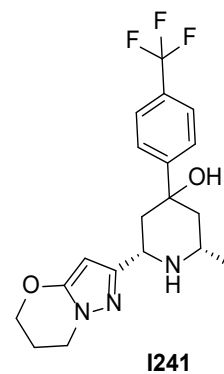
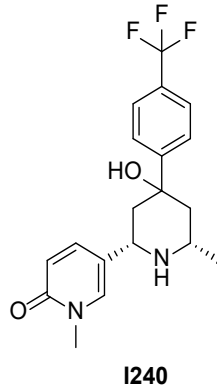
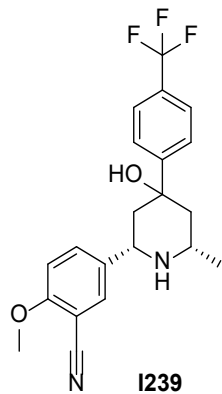
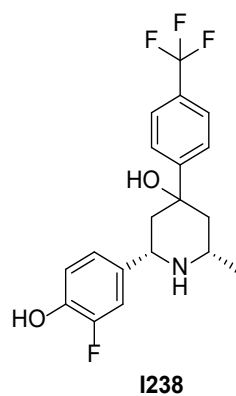
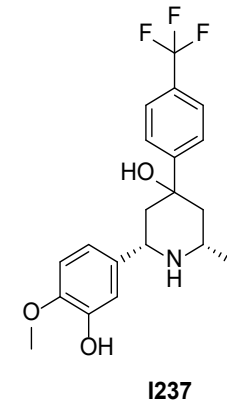
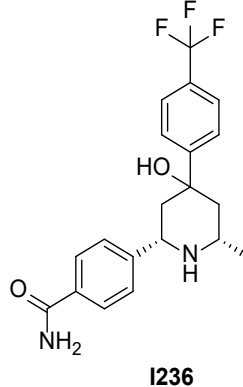
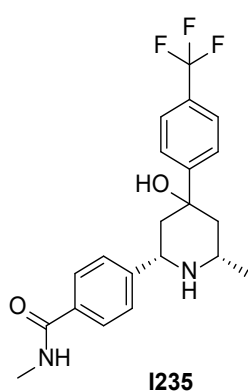
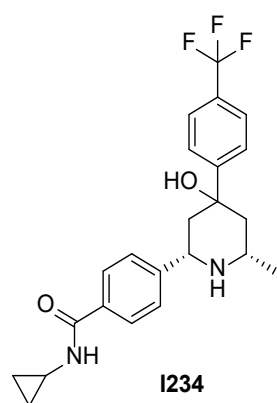
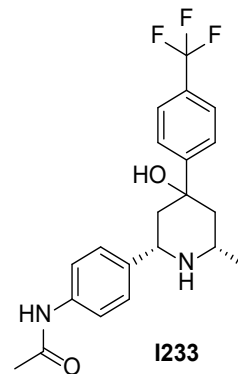
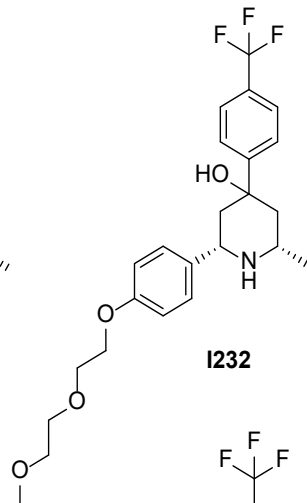
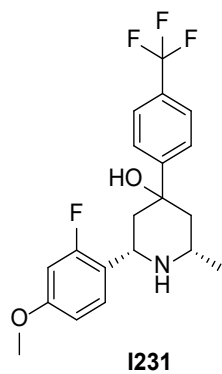
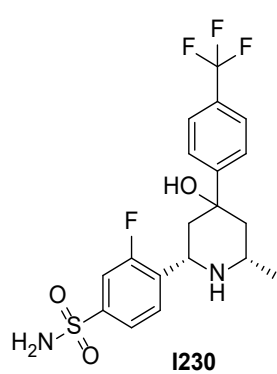
I173

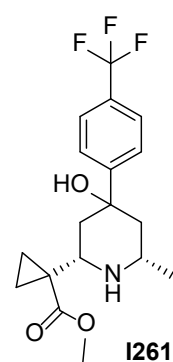
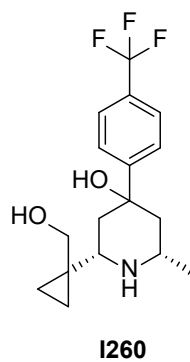
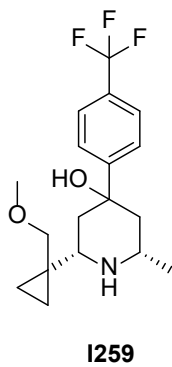
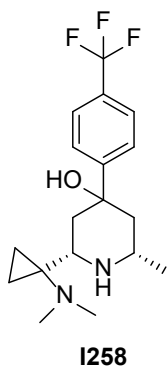
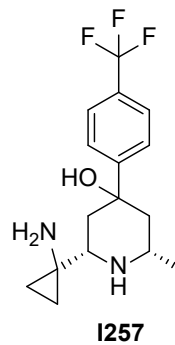
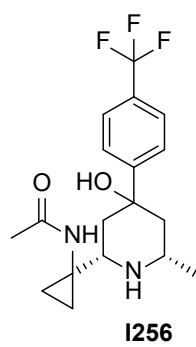
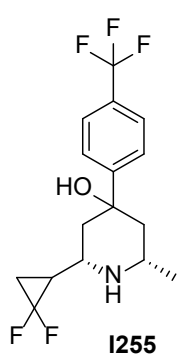
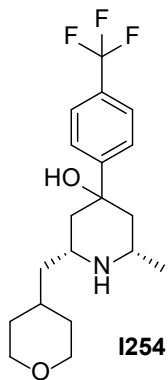
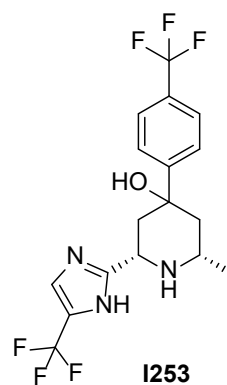
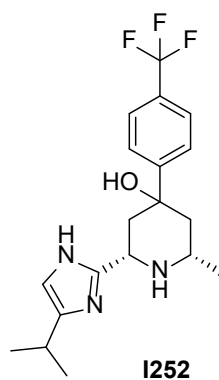
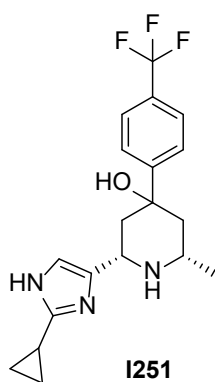
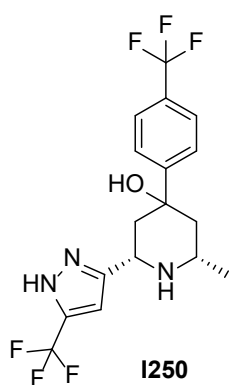
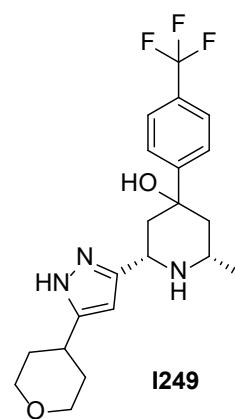
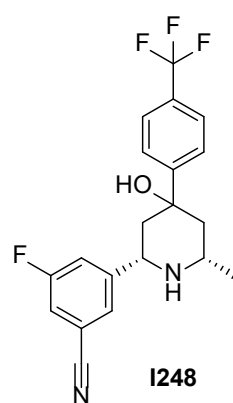
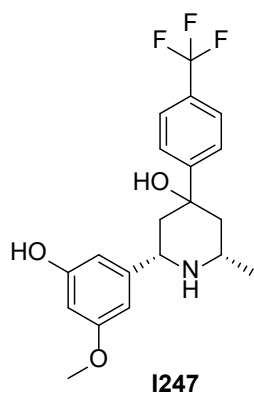
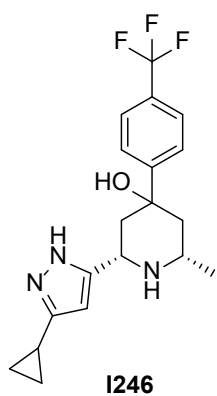


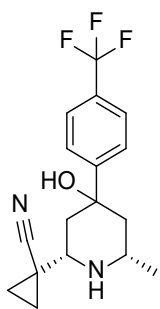
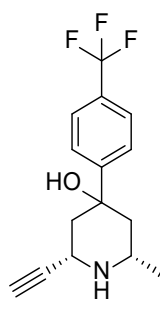
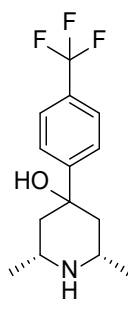
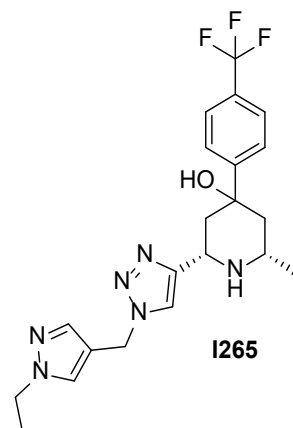
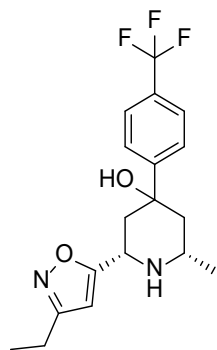
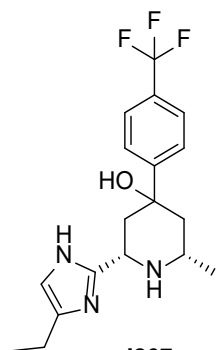
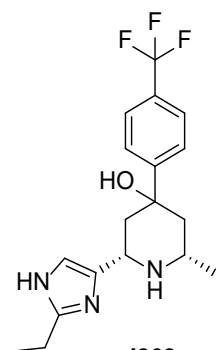
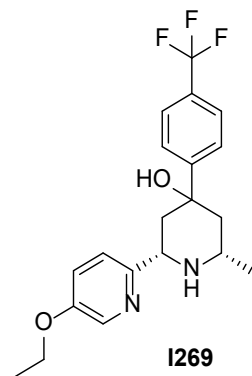
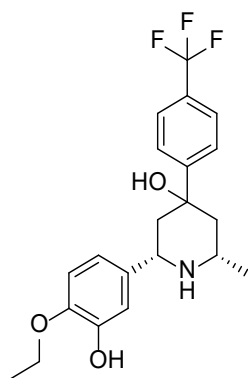
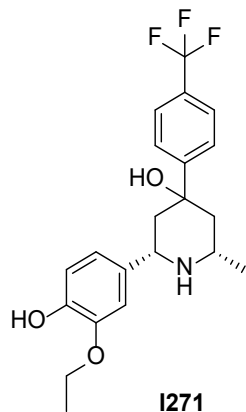
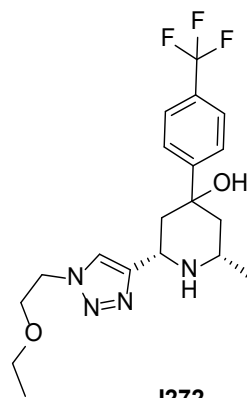
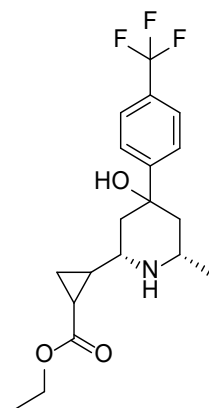
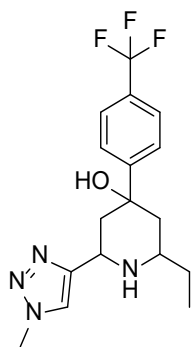
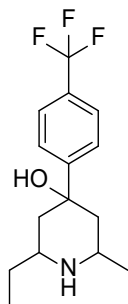
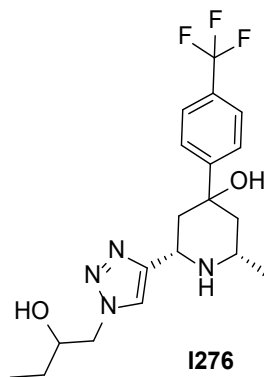
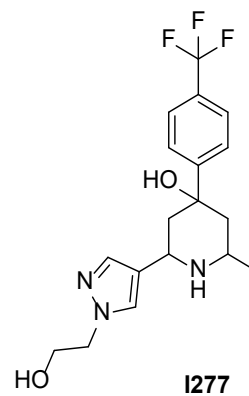


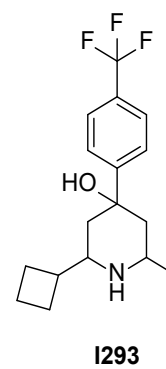
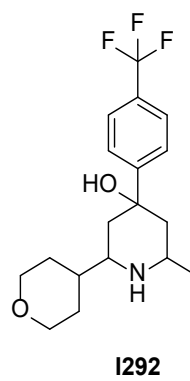
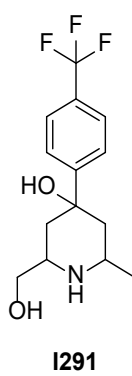
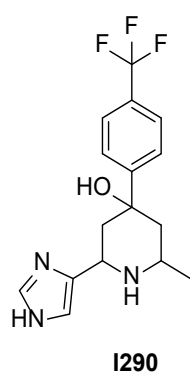
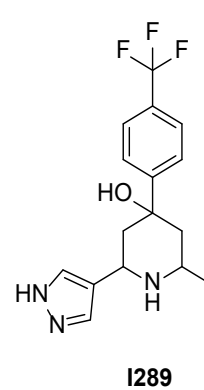
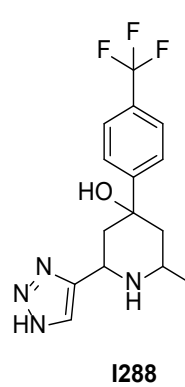
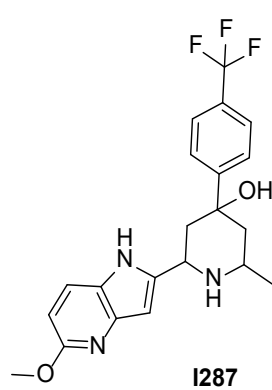
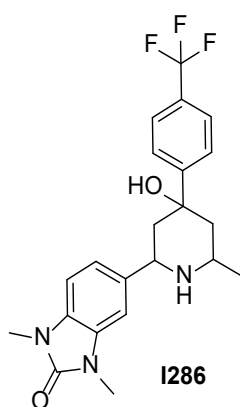
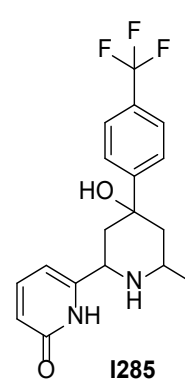
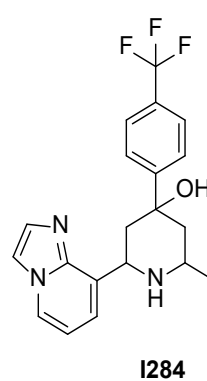
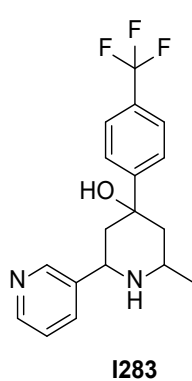
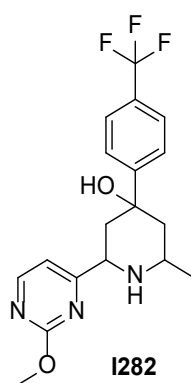
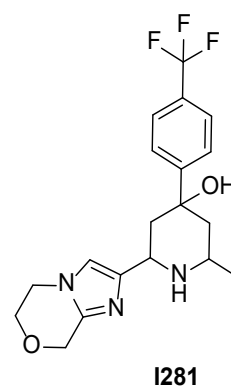
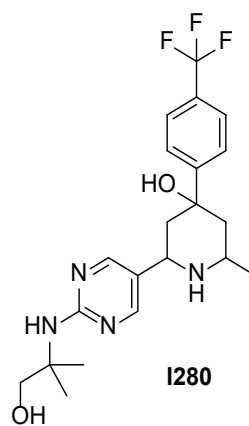
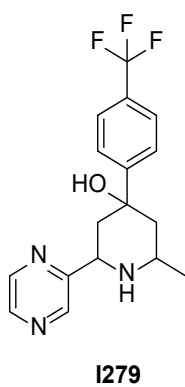
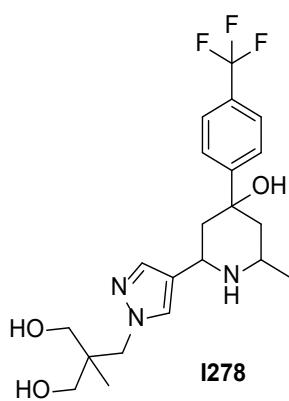








**I262****I263****I264****I265****I266****I267****I268****I269****I270****I271****I272****I273****I274****I275****I276****I277**



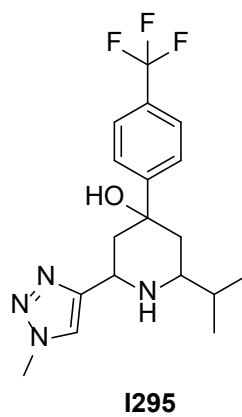
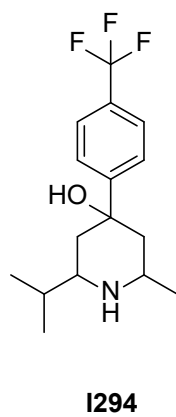


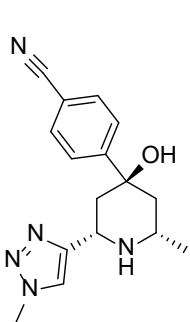
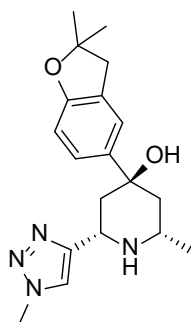
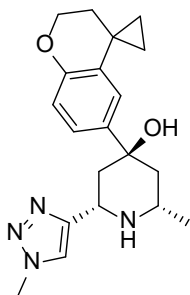
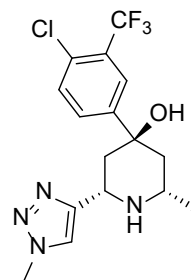
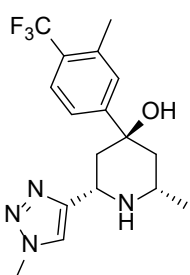
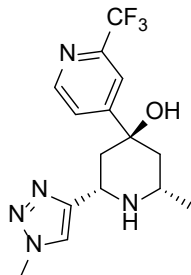
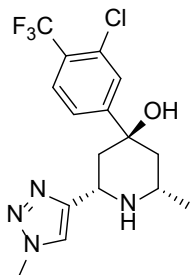
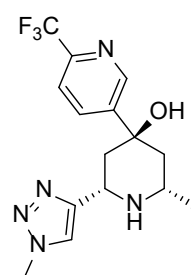
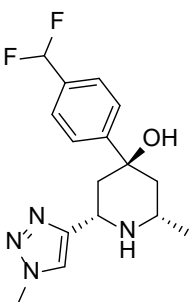
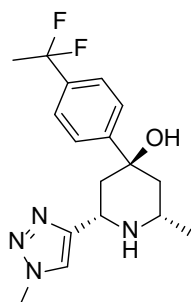
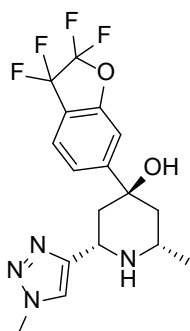
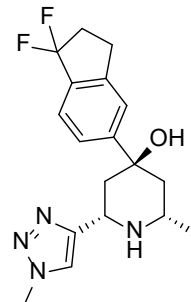
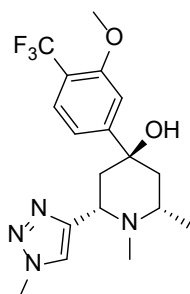
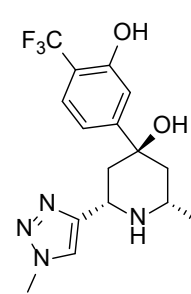
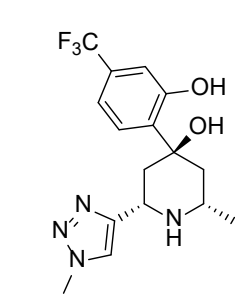
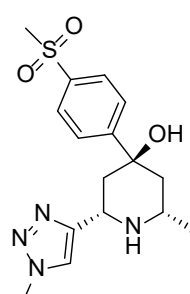
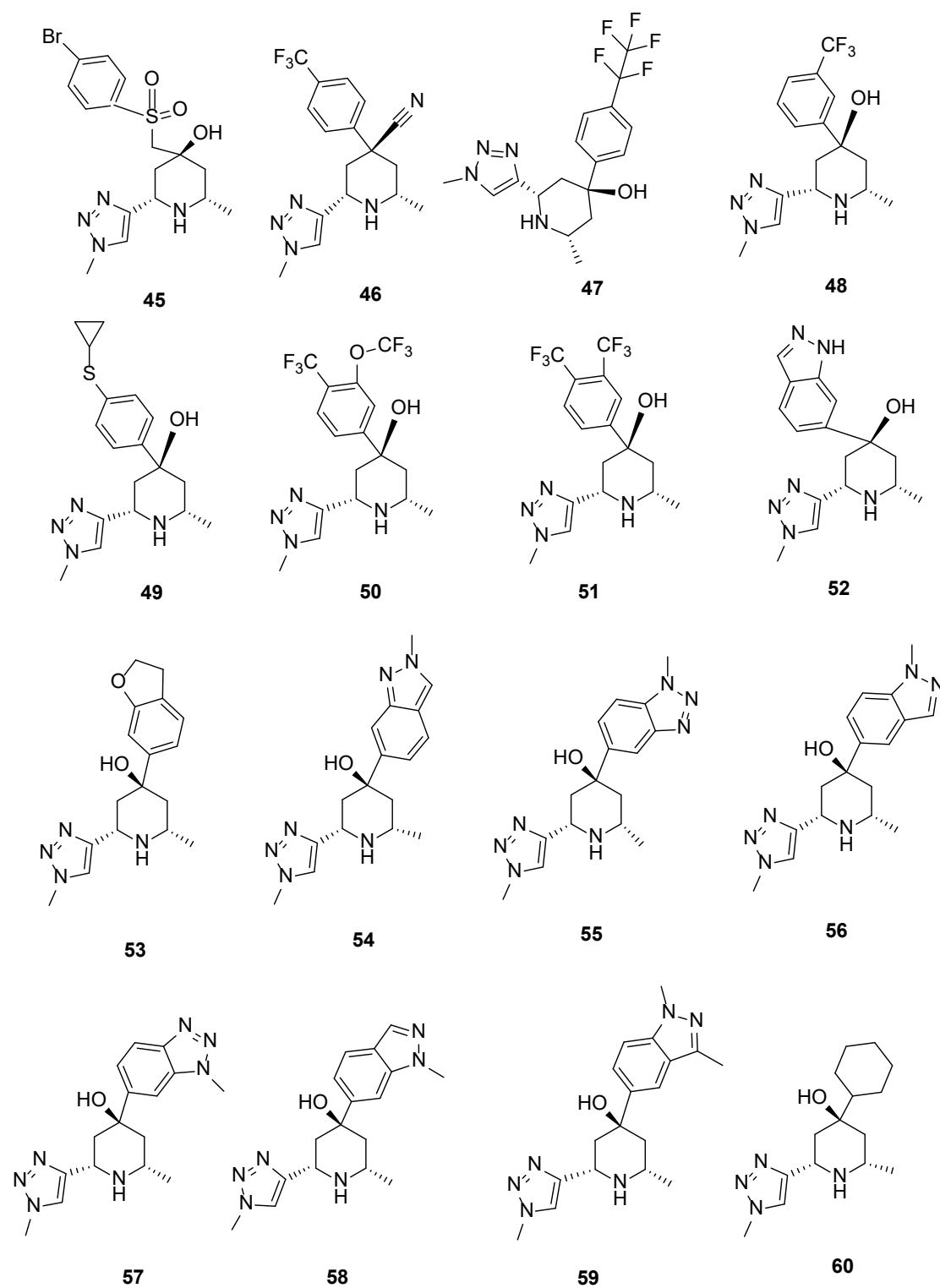
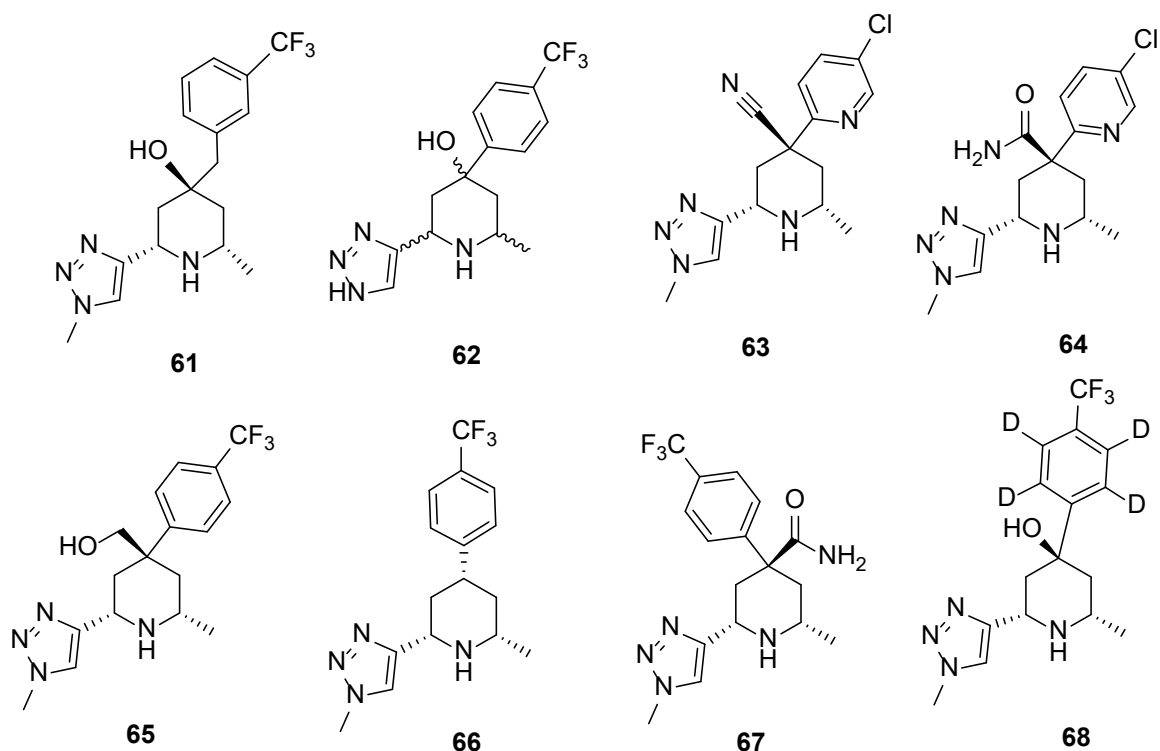
Tabla 3. Compuestos 30 a 44 y compuesto I296**30****31****32****33****34****35****36****37****38****39****40****41****42****43****44****I296**

Tabla 4. Compuestos 45 - 68



Algunas modalidades de la descripción incluyen derivados de Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, o compuestos de Fórmulas I, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** e **II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, los derivados son derivados de silicio en los que al menos un átomo de carbono en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, o compuestos de las Fórmulas I, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** e **II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, ha sido reemplazado por silicio. En algunas modalidades, los derivados son derivados de silicio en los que al menos un átomo de halógeno (p. ej., un flúor) en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44,

y Compuestos 45 a 68, o compuestos de las Fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a e II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, ha sido reemplazado por un derivado de silicio (p. ej., $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). En algunas modalidades, los derivados son derivados de boro en los que al menos un átomo de carbono en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y compuestos 45 a 68, o compuestos de las Fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a e II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, ha sido reemplazado por boro. En otras modalidades, los derivados son derivados de fósforo en los que al menos un átomo de carbono en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295 Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, o compuestos de las Fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a e II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, ha sido reemplazado por fósforo.

En algunas modalidades, el derivado es un derivados de silicio en el que al menos un átomo de carbono en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, o compuestos de las Fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a e II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, ha sido reemplazado por silicio o un derivado de silicio (p. ej., $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$ o $-\text{Si}(\text{OH})_2-$). El carbono reemplazado por silicio puede ser un carbono no aromático. En otras modalidades, un flúor se ha

reemplazado por un derivado de silicio (p. ej., $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). En algunas modalidades, los derivados de silicio de la descripción pueden incluir uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por deuterio. En algunas modalidades, un derivado de silicio de compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, o compuestos de las Fórmulas **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** e **II-6b**, un tautómero de estos, un derivados deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, puede tener silicio incorporado en un anillo heterociclo.

En algunas modalidades, el derivado es un derivado de boro en el que un átomo de carbono en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, o compuestos de las Fórmulas **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** e **II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, ha sido reemplazado por boro o un derivado de boro.

En algunas modalidades, el derivado es un derivado de fósforo en el que un átomo de carbono en un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295 Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, o compuestos de las Fórmulas **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** e **II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, ha sido reemplazado por fósforo o un derivado de fósforo.

Otro aspecto de la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquier fórmula seleccionada de Fórmula **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** e **II-6b**, y Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos,

derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de Fórmula I, **Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a e II-6b**, y Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administra a un paciente que lo necesita.

Una composición farmacéutica puede comprender al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, al menos un portador farmacéuticamente aceptable se elige de vehículos farmacéuticamente aceptables y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, al menos uno farmacéuticamente aceptable se elige de rellenos, desintegrantes, surfactantes, aglutinantes y lubricantes farmacéuticamente aceptables.

También se apreciará que una composición farmacéutica de esta descripción puede emplearse en terapias combinadas; es decir, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden incluir además al menos un agente terapéutico activo adicional. Alternativamente, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de compuestos de Fórmula I, **Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a e II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede administrarse como una composición separada concomitantemente con, antes de, o después de una composición que comprende al menos un otro agente terapéutico activo. En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos, derivados deuterados

de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede administrarse como una composición separada concomitantemente con, antes de, o después de una composición que comprende al menos un otro agente terapéutico activo.

Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden comprender además opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable pueden elegirse de adyuvantes y vehículos. Al menos un portador farmacéuticamente aceptable, como se usa en la presente descripción, incluye todos y cada uno de los solventes, diluyentes, otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión, auxiliares de suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes, agentes emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos y lubricantes, según se adapte a la forma de dosificación particular conveniente. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, describen diversos portadores que se usan para formular composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su elaboración. Excepto en la medida en que cualquier portador convencional es incompatible con los compuestos de esta descripción, tal como por ejemplo, mediante la producción de algún efecto biológico indeseable o mediante la interacción de cualquier otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéutica se contempla que su uso esté dentro de alcance de esta descripción. Los ejemplos no taxativos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas (como p. ej., seroalbúmina humana), sustancias amortiguadoras (como p. ej., fosfatos, glicina, ácido sórbico y sorbato de potasio), mezclas parciales de glicérido de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos (como p. ej., sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio y sales de cinc), sílice coloidal, trisilicato de

magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares (como p. ej., lactosa, glucosa y sacarosa), almidones (como p. ej. almidón de maíz y almidón de patata), celulosa y sus derivados (como p. ej. carboximetilcelulosa sódica, celulosa etílica y acetato de celulosa), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes (como p. ej., manteca de cacao y ceras para supositorios), aceites (como p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), glicoles (como p. ej., propilenglicol y polietilenglicol), ésteres (como p. ej., oleato de etilo y laurato de etilo), agar, agentes amortiguadores (como p. ej., hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio), ácido alginico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones amortiguadoras de fosfato, lubricantes no tóxicos compatibles (como p. ej., lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio), agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

En algunas modalidades de la descripción, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se usan para tratar la FSGS y/o la NDKD. En algunas modalidades, la FSGS está mediada por APOL1. En algunas modalidades, la NDKD está mediada por APOL1.

En algunas modalidades de la descripción, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se usan para tratar el cáncer. En algunas modalidades, el cáncer está mediado por APOL1.

En algunas modalidades de la descripción, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se usan para tratar el cáncer pancreático. En algunas modalidades, el cáncer pancreático está mediado por APOL1.

En algunas modalidades, los métodos de la descripción comprenden administrar a un paciente que lo necesita al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de compuestos de Fórmulas **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** e **II-6b**, tautómeros de estos,

derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos. En algunas modalidades, dicho paciente que lo necesita posee variantes genéticas de *APOL1*, es decir, G1: S342G:I384M y G2: N388del:Y389del.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de *APOL1* que comprende poner en contacto dicha *APOL1* con al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de compuestos de Fórmulas I, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** e **II-6b**, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, los métodos para inhibir la actividad de *APOL1* comprenden poner en contacto dicha *APOL1* con al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos.

Formas sólidas

Algunas modalidades de la descripción proporcionan una forma sólida del Compuesto 16. En algunas modalidades, la forma sólida del Compuesto 16 es la Forma A. En algunas modalidades de la descripción, la Forma A del Compuesto 16 es sustancialmente pura. En algunas modalidades de la descripción, la Forma A del Compuesto 16 es sustancialmente cristalina.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende una señal a un valor de grados dos-

theta seleccionado de $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, y $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende dos o más señales a $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, y $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende señales a $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, y $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 de se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende una señal a dos o más grados de valores dos theta seleccionados de $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $14,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $15,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $16,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $17,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,6 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,7 \pm 0,2$ grados dos-theta, $22,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $26,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, y $26,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende una señal a tres o más grados de valores dos theta seleccionados de $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $14,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $15,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $16,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $17,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,6 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,7 \pm 0,2$ grados dos-theta, $22,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $26,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, y $26,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende una señal a cuatro o más grados de valores dos theta seleccionados de $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $14,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $15,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $16,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $17,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,3 \pm 0,2$ grados dos-

theta, $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,6 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,7 \pm 0,2$ grados dos-theta, $22,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $26,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, y $26,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende una señal a cinco o más grados de valores dos theta seleccionados de $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $14,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $15,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $16,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $17,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,6 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,7 \pm 0,2$ grados dos-theta, $22,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $26,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, y $26,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende una señal a seis o más grados de valores dos theta seleccionados de $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $14,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $15,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $16,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $17,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,6 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,7 \pm 0,2$ grados dos-theta, $22,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $26,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, y $26,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende una señal a siete o más grados de valores dos theta seleccionados de $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $14,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $15,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $16,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $17,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,6 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,7 \pm 0,2$ grados dos-theta, $22,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $26,1 \pm 0,2$ grados dos-

theta, y $26,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende una señal a ocho o más grados de valores dos theta seleccionados de $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $14,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $15,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $16,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $17,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,6 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,7 \pm 0,2$ grados dos-theta, $22,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $26,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, y $26,2 \pm 0,2$ grados dos-theta. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo que comprende señales a $10,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $14,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $15,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $16,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, $17,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $19,9 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,0 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,5 \pm 0,2$ grados dos-theta, $20,6 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,4 \pm 0,2$ grados dos-theta, $21,7 \pm 0,2$ grados dos-theta, $22,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,3 \pm 0,2$ grados dos-theta, $23,8 \pm 0,2$ grados dos-theta, $26,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, y $26,2 \pm 0,2$ grados dos-theta.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un difractograma de rayos X en polvo sustancialmente similar a la **Figura 1**.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso mínima desde la temperatura ambiente hasta $250\text{ }^{\circ}\text{C}$. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un termograma TGA sustancialmente similar a la **Figura 2**.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un análisis de calorimetría de barrido diferencial que muestra un pico endotérmico a $147\text{ }^{\circ}\text{C}$. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente similar a la **Figura 3**.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por una RMN en estado sólido. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un espectro de SSNMR de ^{13}C que comprende una o más señales seleccionadas de $153,5 \pm 0,2$ ppm, $151,5 \pm 0,2$ ppm, $126,9 \pm 0,2$ ppm, $125,1 \pm 0,2$ ppm, $123,9 \pm 0,2$ ppm, $122,1 \pm 0,2$ ppm, $73,6 \pm 0,2$ ppm, $49,9 \pm 0,2$ ppm, $47,2 \pm 0,2$ ppm, $37,2 \pm 0,2$ ppm, y $23,0 \pm 0,2$ ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un espectro de SSNMR de ^{13}C que comprende dos o más señales seleccionadas de $153,5 \pm 0,2$ ppm, $151,5 \pm 0,2$ ppm, $126,9 \pm 0,2$ ppm, $125,1 \pm 0,2$ ppm, $123,9 \pm 0,2$ ppm, $122,1 \pm 0,2$ ppm, $73,6 \pm 0,2$ ppm, $49,9 \pm 0,2$ ppm, $47,2 \pm 0,2$ ppm, $37,2 \pm 0,2$ ppm, y $23,0 \pm 0,2$ ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un espectro de SSNMR de ^{13}C que comprende tres o más señales seleccionadas de $153,5 \pm 0,2$ ppm, $151,5 \pm 0,2$ ppm, $126,9 \pm 0,2$ ppm, $125,1 \pm 0,2$ ppm, $123,9 \pm 0,2$ ppm, $122,1 \pm 0,2$ ppm, $73,6 \pm 0,2$ ppm, $49,9 \pm 0,2$ ppm, $47,2 \pm 0,2$ ppm, $37,2 \pm 0,2$ ppm, y $23,0 \pm 0,2$ ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un espectro de SSNMR de ^{13}C que comprende cuatro o más señales seleccionadas de $153,5 \pm 0,2$ ppm, $151,5 \pm 0,2$ ppm, $126,9 \pm 0,2$ ppm, $125,1 \pm 0,2$ ppm, $123,9 \pm 0,2$ ppm, $122,1 \pm 0,2$ ppm, $73,6 \pm 0,2$ ppm, $49,9 \pm 0,2$ ppm, $47,2 \pm 0,2$ ppm, $37,2 \pm 0,2$ ppm, y $23,0 \pm 0,2$ ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un espectro de SSNMR de ^{13}C que comprende cinco o más señales seleccionadas de $153,5 \pm 0,2$ ppm, $151,5 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, $126,1 \pm 0,2$ ppm, $123,9 \pm 0,2$ ppm, $122,1 \pm 0,2$ ppm, $73,6 \pm 0,2$ ppm, $49,9 \pm 0,2$ ppm, $47,2 \pm 0,2$ ppm, $37,2 \pm 0,2$ ppm, y $23,0 \pm 0,2$ ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un espectro de SSNMR de ^{13}C que comprende seis o más señales seleccionadas de $153,5 \pm 0,2$ ppm, $151,5 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, $126,1 \pm 0,2$ ppm, $123,9 \pm 0,2$ ppm, $122,1 \pm 0,2$ ppm, $73,6 \pm 0,2$ ppm, $49,9 \pm 0,2$ ppm, $47,2 \pm 0,2$ ppm, $37,2 \pm 0,2$ ppm, y $23,0 \pm 0,2$ ppm. En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un espectro de RMN de ^{13}C sustancialmente similar a la **Figura 4**.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un espectro de

SSNMR de ^{19}F que comprende una señal a $-58,0 \pm 0,2$ ppm.

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un sistema de cristal ortorrómbico, un grupo espacial $P2_12_12_1$, y una célula unitaria que tiene dimensiones medidas a 100 K en el difractómetro Bruker equipado con radiación $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1,54178$ Å) de:

A	$5,0 \pm 0,1$ Å	α	90°
B	$9,0 \pm 0,1$ Å	β	90°
C	$34,5 \pm 0,1$ Å	γ	90° .

En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto 16 se caracteriza por un sistema de cristal ortorrómbico, un grupo espacial $P2_12_12_1$, y una célula unitaria que tiene dimensiones medidas a 298 K en el difractómetro Bruker equipado con radiación $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1,54178$ Å) de:

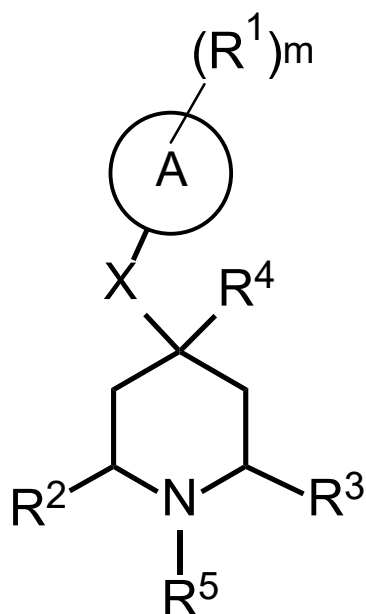
A	$5,1 \pm 0,1$ Å	α	90°
B	$9,2 \pm 0,1$ Å	β	90°
C	$34,5 \pm 0,1$ Å	γ	90° .

Otro aspecto de la descripción proporciona un método para fabricar la Forma A del Compuesto 16 cristalino al cristalizar el Compuesto 16 en MTBE, filtrar el compuesto cristalizado, y secar al vacío a 60°C durante toda la noche para producir la Forma A del Compuesto 16.

Ejemplos de modalidades no limitantes

Sin limitación, algunas modalidades de la presente descripción incluyen:

1. Un compuesto representado por la fórmula:



Fórmula I

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

X es un enlace (es decir, **X** está ausente) o se elige de $-(CH_2)-$, y $-(CH_2)SO_2-$;

El **anillo A** se elige de grupos cicloalquilo C_6 , arilo C_6 y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, $-OR^c$, $=O$, ciano, fenilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, $-C(=O)N(R^c)_2$, $-S-(\text{ciclopropilo})$, y $-SO_2(R^c)$, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R¹** comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

el alquilo C_1-C_6 de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 6 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, y alcoxi C_1-C_4 ;

el alcoxi C_1-C_6 de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos $-OH$, ciano, y halógeno;

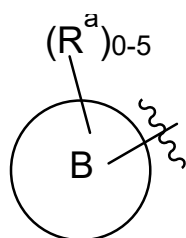
el carbociclilo C_3-C_6 de R^1 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, y $-C(=O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$; y

el fenilo de R^1 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, y $-C(=O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$; o

en donde dos grupos R^1 tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, $-OH$, y alquilo C_1-C_4 ;

R^2 se elige de ciano, alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, alquinilo C_2-C_6 , y



, en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^2 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(=O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, carbociclilo C_3-C_6 , heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6 , y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C_3-C_{12} ; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^a en donde:

R^a, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(alquilo C₁-C₆), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -C(=O)OR^k, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y el alquenilo C₂-C₆ de **R^a** se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de arilo C₆ a C₁₀ (se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos **R^m**), heterociclilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos **R^m**), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos **R^m**), ciano, C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -O(arilo C₆) (opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos **R^m**), y grupos carbociclilo C₃-C₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos **R^m**);

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C₆ y C₁₀, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de **R^a** se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, -NR^hRⁱ, y -OR^k, en donde:

R^h, **Rⁱ**, y **R^j** para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de **R^h**, **Rⁱ**, y **R^j** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, y -OH;

R^k, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, heterociclilo de 5 a 10 miembros, y carbociclilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de **R^k** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, y -OH;

R^m, para cada ocurrencia, se elige independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)_p**R^k**, y -OR^k, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R^m** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y -O(alquilo C₁-C₄);

R³ se elige de alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R³** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C₆ y C₁₀, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de **R³** se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con -OH), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₅ (opcionalmente sustituido con -OH o S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)), alcoxi C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)(alcoxi C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

R⁴ se elige de grupos hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, (CH₂)_nC(=O)NRⁿR^o, -NRⁿR^o, -NR^oC(=O)R^p, -NRⁿS(=O)_pR^p, -(CH₂)_nOR^p, -S(=O)_pR^p, -S(=O)_pNRⁿR^o, -OS(=O)_pNRⁿR^o, y -(CH₂)_nC(=O)OR^p, en donde:

Rⁿ y **R^o**, para cada ocurrencia, cada uno se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R^p, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

R⁵ se elige de hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

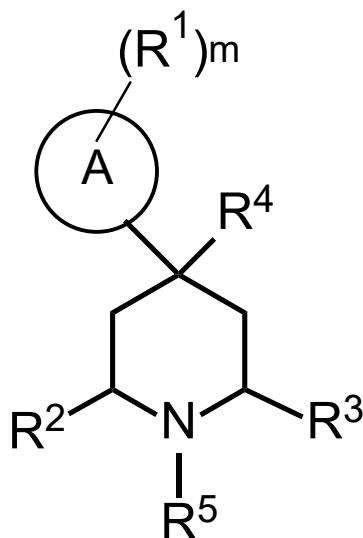
m es un número entero elegido de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n es un número entero elegido de 0, 1 y 2;

p, para cada ocurrencia, es un número entero elegido independientemente de 1 y 2; y

q y **r**, para cada ocurrencia, son cada uno un número entero elegido independientemente de 1, 2, 3 y 4.

1a. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



Fórmula **1a**

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El anillo A se elige de grupos arilo C_6 y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, -OH, =O, ciano, fenilo, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , carbociclilo C_3 - C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, $-C(=O)N(R^c)_2$ y $-SO_2(R^c)$, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C_1 - C_4 ;

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R¹** comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

el alquilo C₁-C₆ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, y alcoxi C₁-C₄;

el alcoxi C₁-C₆ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos -OH, ciano, y halógeno;

el carbociclilo C₃-C₆ de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; y

el fenilo de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; o

en donde dos grupos **R**¹ tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, el heterociclilo de 5 a 8 miembros, el arilo de 5 a 6 miembros, y el heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, -OH, y alquilo C₁-C₄; **R**² se elige de ciano, alquilo C₁-C₆, C(=O)O(alquilo C₁-C₄), alquinilo C₂-C₆, y, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R**² se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆, y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C_3-C_{12} ; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^a en donde:

R^a , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y el alquenilo C_2-C_6 de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de arilo C_6 a C_{10} (se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos R^m), heterociclilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), ciano, $C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(\text{arilo } C_6)$ (opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^m), y grupos carbociclilo C_3-C_6 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m);

el carbociclilo C_3-C_{12} , el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C_6 y C_{10} , y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, -NR^hRⁱ, y -OR^k, en donde:

R^h, Rⁱ, y R^j para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de R^h, Rⁱ, y R^j se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, y -OH;

R^k, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, heterociclilo de 5 a 10 miembros, y carbociclilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de R^k se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, y -OH;

R^m, para cada ocurrencia, se elige independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)_pR^k, y -OR^k, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de R^m se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y -O(alquilo C₁-C₄);

R³ se elige de alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R**³ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C₆ y C₁₀, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de **R**³ se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con -OH), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₅ (opcionalmente sustituido con -OH o S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)), alcoxi C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)(alcoxi C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

R⁴ se elige de grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -
(CH₂)_nC(=O)NRⁿR^o,
-NRⁿR^o, -NR^oC(=O)R^p, -NRⁿS(=O)_pR^p, -(CH₂)_nOR^p, -S(=O)_pR^p, -S(=O)_pNRⁿR^o,
-OS(=O)_pNRⁿR^o, y -(CH₂)_nC(=O)OR^p, en donde:

Rⁿ y **R**^o, para cada ocurrencia, cada uno se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R^p, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

R⁵ se elige de hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

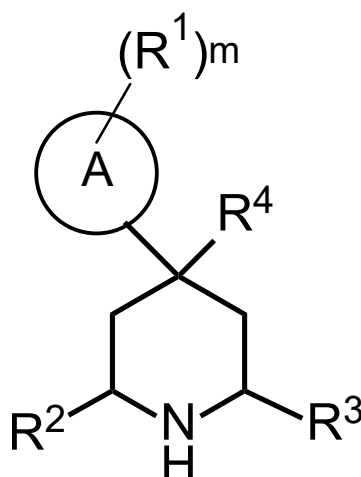
m es un número entero elegido de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n es un número entero elegido de 0, 1 y 2;

p, para cada ocurrencia, es un número entero elegido independientemente de 1 y 2; y

q y **r**, para cada ocurrencia, son cada uno un número entero elegido independientemente de 1, 2, 3 y 4.

1b. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



Fórmula **1b**

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El anillo A se elige de grupos arilo C_6 y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, -OH, =O, ciano, fenilo, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , carbociclilo C_3 - C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, $-C(=O)N(R^c)_2$ y $-SO_2(R^c)$, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C_1 - C_4 ;

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R¹** comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

el alquilo C_1 - C_6 de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1 - C_4), $-N$ (alquilo C_1 - C_4)₂, y alcoxi C_1 - C_4 ;

el alcoxi C_1 - C_6 de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos -OH, ciano, y halógeno;

el carbociclilo C_3 - C_6 de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1 - C_4), $-N$ (alquilo C_1 - C_4)₂, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo

C₁-C₄), y

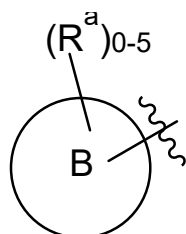
-C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; y

el fenilo de **R**¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; o

en donde dos grupos **R**¹ tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, -OH, y alquilo C₁-C₄;

R² se elige de ciano, alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), alquínilo C₂-C₆, y



, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R**² se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆, y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C₃-C₁₂; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C₆ y C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R**^a en donde:

R^a, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano,

alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆,

haloalcoxi C₁-C₆, C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k,
 -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k,
 -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(alquilo C₁-C₆), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ,
 -C(=O)OR^k, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y el alquenilo C₂-C₆ de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de arilo C₆ a C₁₀ (se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos R^m), heterociclilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), ciano, C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -O(arilo C₆) (opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos R^m), y grupos carbociclilo C₃-C₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m);

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C₆ y C₁₀, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, -NR^hRⁱ, y -OR^k, en donde:

R^h, Rⁱ, y R^j para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de **R^h**, **Rⁱ**,
y **R^j** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos
elegidos independientemente de los grupos
halógeno, ciano, y -OH;

R^k, para cada ocurrencia, se elige
independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C₁-C₄,
heterociclilo de 5 a 10 miembros, y
carbociclilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de **R^k** se
sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de los grupos halógeno, ciano,
y -OH;

R^m, para cada ocurrencia, se elige
independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo,
alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)_p**R^k**, y -O**R^k**, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R^m** se sustituye
opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de los grupos halógeno, ciano,
-OH, y -O(alquilo C₁-C₄);

R³ se elige de alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₁₂,
heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros,
en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R³** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -
N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -
C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C₆ y C₁₀, y
el heteroarilo de 5 a 10 miembros de **R³** se sustituyen cada uno opcionalmente con

1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con -OH), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₅ (opcionalmente sustituido con -OH o S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)), alcoxi C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)(alcoxi C₁-C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

R⁴ se elige de grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, - (CH₂)_nC(=O)NRⁿR^o, -NRⁿR^o, -NR^oC(=O)R^p, -NRⁿS(=O)_pR^p, -(CH₂)_nOR^p, -S(=O)_pR^p, -S(=O)_pNRⁿR^o, -OS(=O)_pNRⁿR^o, y -(CH₂)_nC(=O)OR^p, en donde:

Rⁿ y **R^o**, para cada ocurrencia, cada uno se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R^p, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

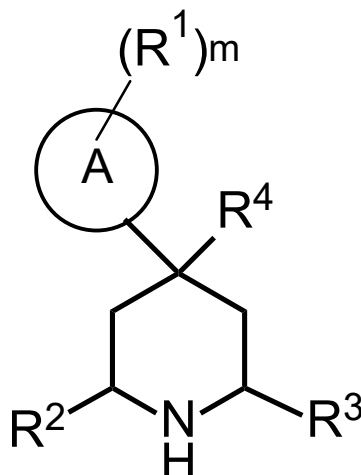
m es un número entero elegido de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n es un número entero elegido de 0, 1 y 2;

p, para cada ocurrencia, es un número entero elegido independientemente de 1 y 2; y

q y **r**, para cada ocurrencia, son cada uno un número entero elegido independientemente de 1, 2, 3 y 4.

1c. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



Fórmula **Ic**

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El anillo A se elige de grupos arilo C_6 y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, -OH, =O, ciano, fenilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, y $-C(=O)N(R^c)_2$, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

el heterociclilo de 4 a 6 miembros de **R¹** comprende un heteroátomo elegido de nitrógeno y oxígeno;

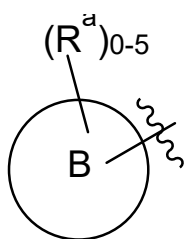
el alquilo C_1-C_6 de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)₂, y alcoxi C_1-C_4 ;

el alcoxi C_1-C_6 de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos -OH, ciano, y halógeno;

el carbociclilo C_3-C_6 de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)₂, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), y $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂; y

el fenilo de **R¹** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)₂, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), y $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂;

R^2 se elige de ciano, alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)O$ (alquilo C_1-C_4), alquinilo C_2-C_6 , y



, en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^2 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, alcoxi C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂, carbociclilo C_3-C_6 , heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C_6 , y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C_3-C_{12} ; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^a en donde:

R^a , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO$ (alquilo C_1-C_6), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6 y C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y el alquenilo C_2-C_6 de R^a se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de arilo C_6 a C_{10} (se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos R^m), heterociclilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^m), ciano,

$C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$,
 $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$,
 $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$,
 $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(\text{arilo } C_6)$ (opcionalmente sustituidos con 1 a 3
 grupos R^m), y grupos carbociclilo C_3-C_6 (opcionalmente sustituido
 con 1 a 3 grupos R^m);

el carbociclilo C_3-C_{12} , el heterociclilo de 3 a 12 miembros,
 el arilo C_6 y C_{10} , y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^a se
 sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
 independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 ,
 $-NR^hR^i$, y $-OR^k$, en donde:

R^h , R^i , y R^j para cada ocurrencia, se eligen cada
 uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo
 C_1-C_4 , arilo C_6-C_{10} , y cicloalquilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^h , R^i ,
 y R^j se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos
 elegidos independientemente de los grupos
 halógeno, ciano, y $-OH$;

R^k , para cada ocurrencia, se elige
 independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ,
 heterociclilo de 5 a 10 miembros, y
 carbociclilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^k se
 sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
 independientemente de los grupos halógeno, ciano,
 y $-OH$;

R^m, para cada ocurrencia, se elige
independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo,
alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)_p**R^k**, y -OR^k, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R^m** se sustituye
opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de los grupos halógeno, ciano,
-OH, y -O(alquilo C₁-C₄);

R³ se elige de alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₁₂,
heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y C₁₀, y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros,
en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R³** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -
N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), y -
C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros, el arilo C₆ y C₁₀, y
el heteroarilo de 5 a 10 miembros de **R³** se sustituyen cada uno opcionalmente con
1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -
NH(alquilo C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con -OH), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-
C₅ (opcionalmente sustituido con -OH o S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)), alcoxi C₁-C₄, -
C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)(alcoxi C₁-
C₄), y -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

R⁴ se elige de grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -
(CH₂)_nC(=O)NRⁿR^o,
-NRⁿR^o, -NR^oC(=O)R^p, -NRⁿS(=O)_pR^p, -(CH₂)_nOR^p, -S(=O)_pR^p, -S(=O)_pNRⁿR^o,
-OS(=O)_pNRⁿR^o, y -(CH₂)_nC(=O)OR^p, en donde:

Rⁿ y **R^o**, para cada ocurrencia, cada uno se elige independientemente de
grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R^p , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

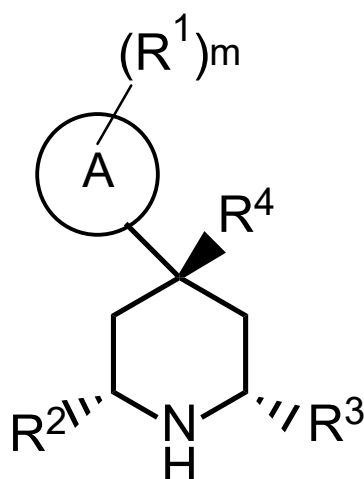
m es un número entero elegido de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n es un número entero elegido de 0, 1 y 2;

p , para cada ocurrencia, es un número entero elegido independientemente de 1 y 2; y

q y r , para cada ocurrencia, son cada uno un número entero elegido independientemente de 1, 2, 3 y 4.

2. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 1b, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



Fórmula II

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , anillo **A**, y m son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 1b.

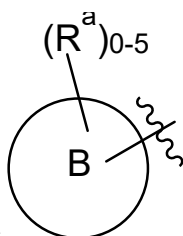
3. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 2, en donde R^4 es -OH; y

todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 2.

4. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde R^3 se elige de grupos alquilo C_1-C_4 ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 3.

5. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 4, en donde R^3 es $-CH_3$; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 4.

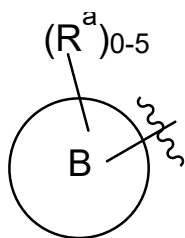
6. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde R^2 se elige de alquilo



C_1-C_4 y grupos, en donde:

el alquilo C_1-C_4 de R^2 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, alcoxi C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades 1 a 5.

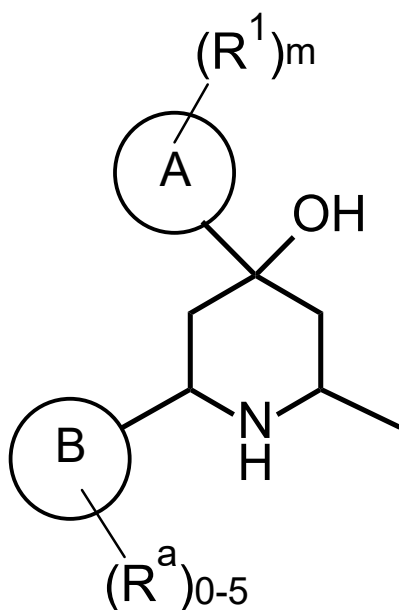
7. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde R^2 se elige de los



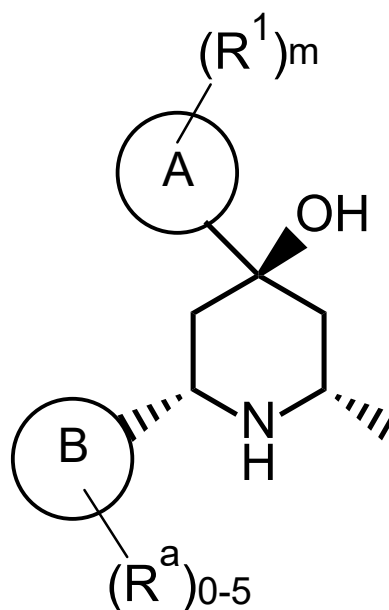
grupos $-CH_3$ y ;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 6.

8. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 7, en donde el compuesto se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales:



Fórmula Ic-4



Fórmula IID

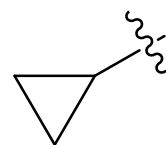
un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las anteriores; en donde todas las variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades a 1 a 7.

9. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 8, en donde el **anillo B** se elige de ciclopropilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros, fenilo, y grupos heteroarilo de 5 a 9 miembros; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R^a**; y todas las demás variables no se definen específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 8.

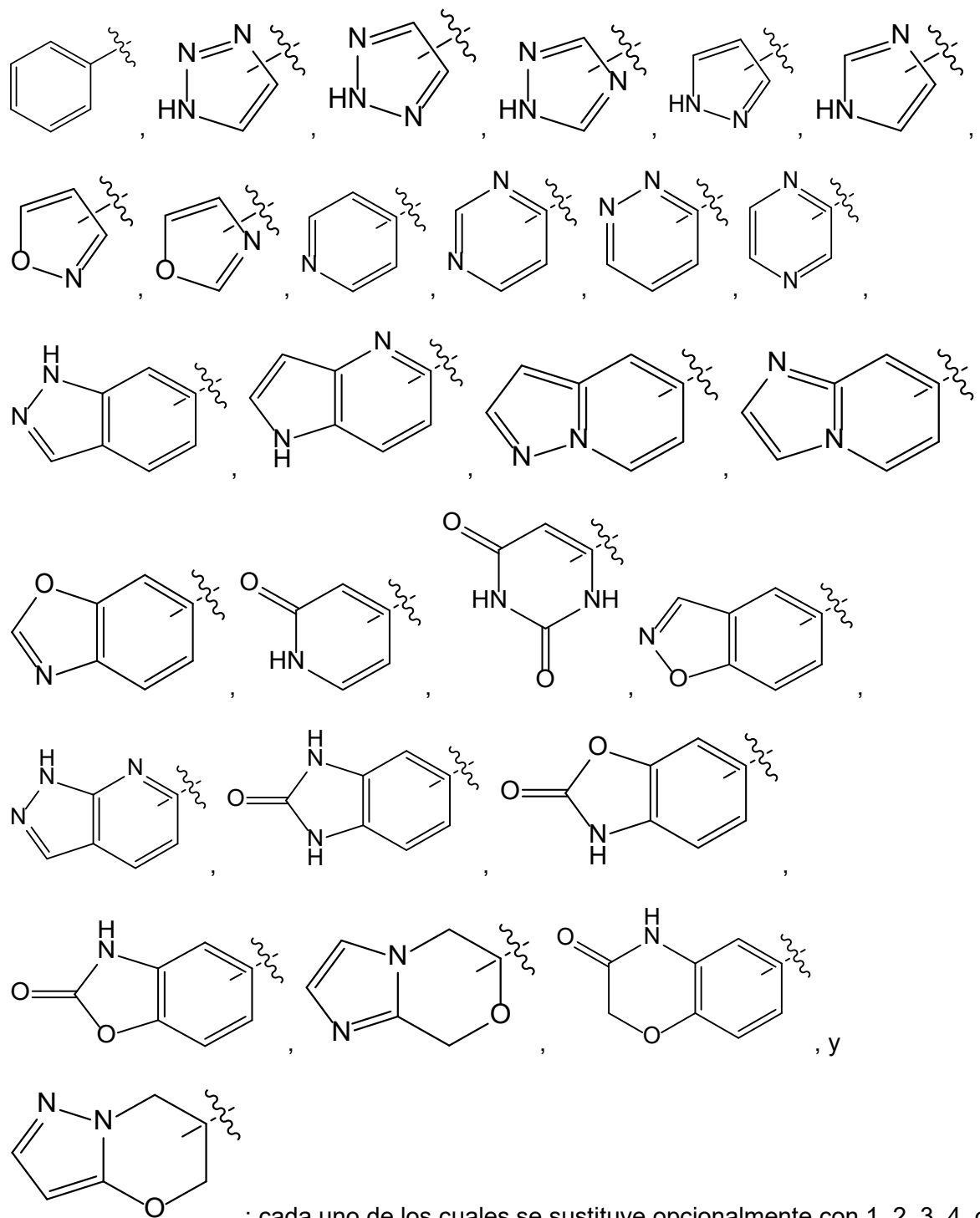
10. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 8, en donde el **anillo B** se elige de ciclopropilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, fenilo, y heteroarilo de 5 a 9 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R^a**; y todas las demás variables que no se definen específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 8.

11. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 8, en donde el **anillo B** se elige de ciclopropilo, heterociclilo de 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, heterociclilo de 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, heterociclilo de 9 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, heterociclilo de 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, fenilo, heteroarilo de 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, heteroarilo de 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O, y heteroarilo de 9 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos elegidos de N y O; que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R^a**; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 8.

12. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable

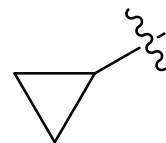


de acuerdo con la modalidad 8, en donde el **anillo B** se elige de

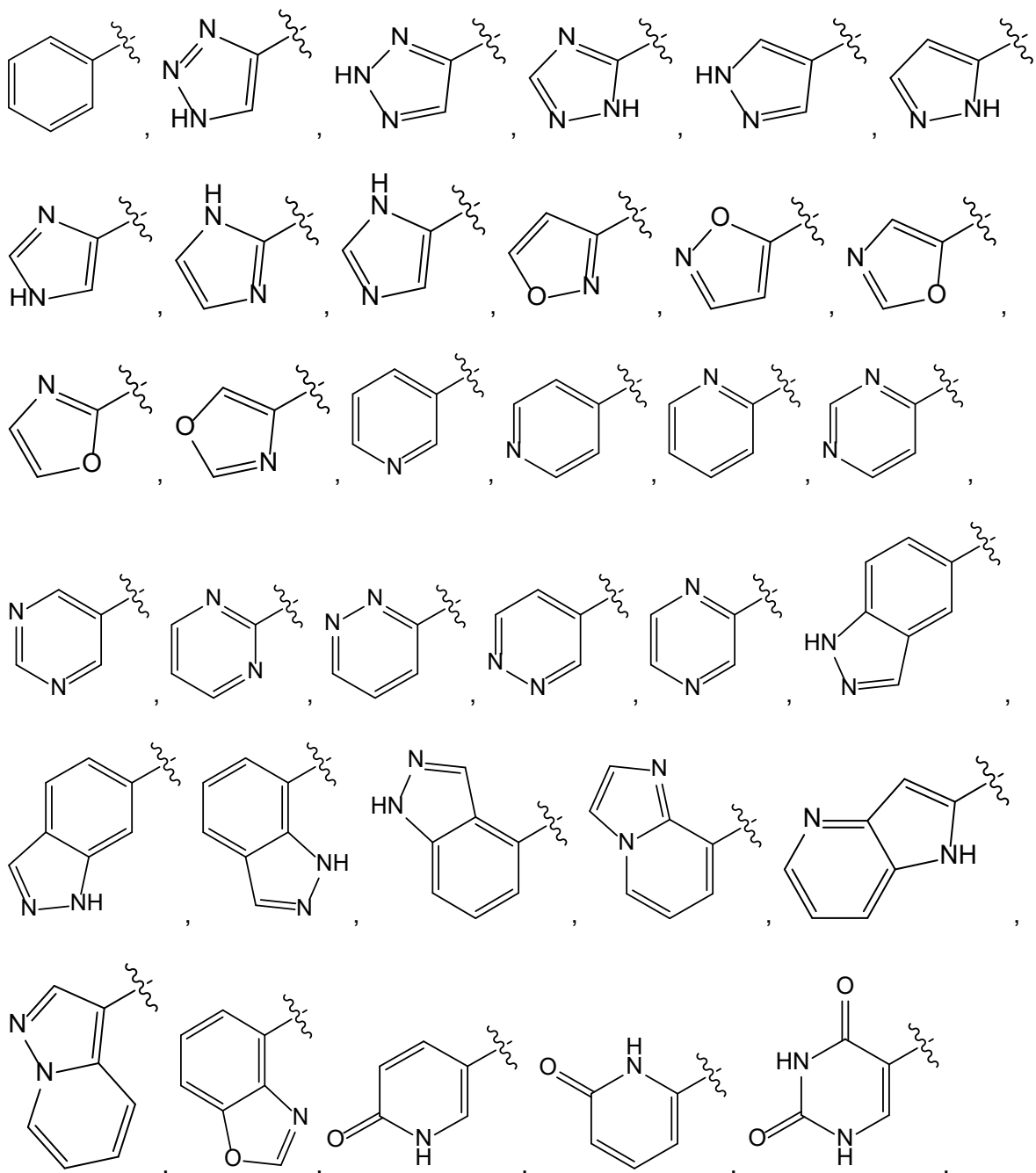


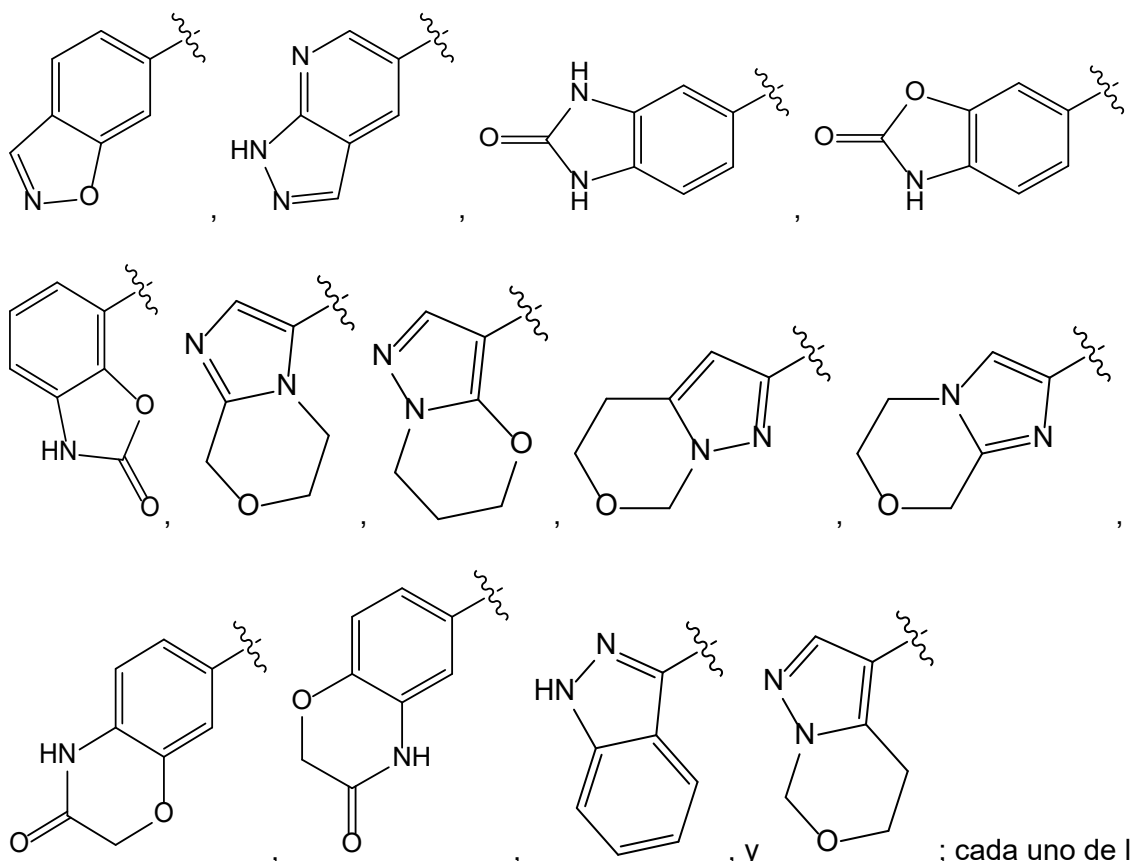
5 grupos **R^a**; y todas las otras variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 8.

13. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable



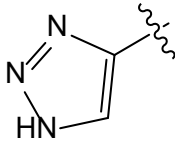
de acuerdo con la modalidad 8, en donde el **anillo B** se elige de





; cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^a ; y todas las otras variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se define en una cualquiera de las modalidades 1 a 8.

14. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable

de este de acuerdo con la modalidad 8, en donde el **anillo B** es  que se sustituye opcionalmente con 1 grupo R^a ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 8.

15. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde R^1 , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno, halógeno, ciano, -OH,

alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -C(=O)N(R^c)₂, y cicloalquilo

C₃-C₆, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₂;

el alquilo C₁-C₄ de R¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y alcoxi C₁-C₂;

el alcoxi C₁-C₄ de R¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno; y

el cicloalquilo C₃-C₆ de R¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de los grupos halógeno, ciano, -OH, y alcoxi C₁-C₂;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 14.

16. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 15, en donde R¹, para cada ocurrencia, se elige independientemente de F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -C(=O)N(R^c)₂, y grupos cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

R^c, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₂;

el alquilo C₁-C₄ de R¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH;

el alcoxi C₁-C₄ de R¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno; y

el cicloalquilo C₃-C₆ de R¹ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades 1 a 15.

17. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^1 , para cada ocurrencia, se elige independientemente de F, Cl, Br, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , -C(=O)N(R^c)₂, y grupos cicloalquilo C_3-C_6 , en donde:

R^c , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C_1-C_2 ;

el alquilo C_1-C_4 de R^1 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH; y

el alcoxi C_1-C_4 de R^1 se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades 1 a 16.

18. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 17, en donde R^1 , para cada ocurrencia, se elige independientemente de F, Cl, Br, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)N(CH₃)₂, y ciclopropilo;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades 1 a 17.

18a. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde R^1 , para cada ocurrencia, se elige independientemente de los grupos -SO₂(R^c), en donde R^c se elige independientemente de los grupos alquilo C_1-C_4 ;

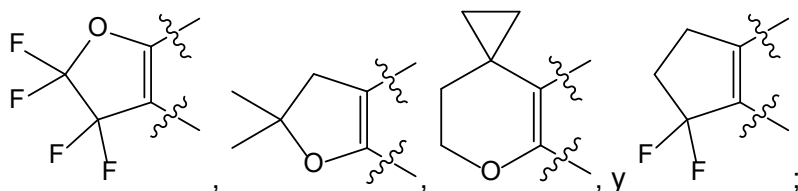
y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 14.

18b. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde R^1 , para cada ocurrencia, se elige independientemente de los grupos $-SO_2(R^c)$, en donde R^c se elige independientemente de los grupos alquilo C_1 ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 14.

18c. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 1a-1, 1a-2, y 2 a 14, en donde dos grupos R^1 tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros,

en donde el cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 8 miembros, arilo de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, $-OH$, y alquilo C_1-C_4 ; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 14.

18d. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde dos grupos R^1 tomados junto con los átomos de **anillo A** que los conectan forman un grupo elegido de



y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 14.

19. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde **m** es 1; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 18.

20. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde **m** es 2; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 18.

21. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde **R^a**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -OR^k, -[O(CH₂)_q]rO(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂R^k, -S(=O)₂NR^hRⁱ, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 10 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5 a 8 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R^a** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos ciano, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -S(=O)₂R^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, y cicloalquilo C₃-C₆;

el cicloalquilo C₃-C₆, el heterociclilo de 5 a 10 miembros, el fenilo, y el heteroarilo de 5 a 8 miembros de **R^a** son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, alquilo C₁-C₂, y -OR^k, en donde:

R^h, **Rⁱ**, y **R^j**, para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de grupos hidrógeno, alquilo C₁-C₂, ciclopropilo, y ciclobutilo, en donde:

el alquilo C₁-C₂ de uno cualquiera de **R^h**, **Rⁱ**, y **R^j** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH;

R^k, para cada ocurrencia, se elige cada uno independientemente de grupos hidrógeno y alquilo C₁-C₄, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de **R^k** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y -OH; y

q y **r** son cada uno un número entero elegido entre 1, 2 y 3;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades 1 a 20.

22. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 21, en donde **R^a**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -OR^k, -[O(CH₂)_q]_rO(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂R^k, -S(=O)₂NR^hRⁱ, ciclopropilo, ciclobutilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R^a** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos ciano, -C(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)₂R^k, -NR^hRⁱ, -OR^k, ciclopropilo, y ciclobutilo, en donde:

el ciclopropilo, el ciclobutilo, el heterociclilo de 5 a 6 miembros, el fenilo, y el heteroarilo de 5 a 6 miembros de **R^a** son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno, -CH₃, -OH, y -OCH₃; en donde:

R^h, y **Rⁱ**, para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de grupos hidrógeno,

-CH₃, ciclopropilo, y grupos ciclobutilo, en donde:

el -CH₃ de uno cualquiera de **R^h** y **Rⁱ** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de F, Cl, y -OH;

R^k , para cada ocurrencia, se elige cada uno independientemente de hidrógeno y $-CH_3$, en donde:

el $-CH_3$ de R^k se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno y $-OH$;
y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 21.

23. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 22, en donde R^a , para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos F, Cl, Br, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , -

$-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO$ (alquilo C_1-C_2), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, ciclopropilo, ciclobutilo, heterociclilo de 5 miembros, fenilo, y heteroarilo de 6 miembros, en donde:

el alquilo C_1-C_6 de R^a se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de ciano, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, y ciclopropilo;

el ciclopropilo, el ciclobutilo, el heterociclilo de 5 a 6 miembros, el fenilo, y el heteroarilo de 5 a 6 miembros de R^a son cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de halógeno, $-CH_3$, $-OH$, y $-OCH_3$, en donde:

R^h , y R^i , para cada ocurrencia, se eligen cada uno independientemente de hidrógeno,

$-CH_3$, y ciclopropilo; en donde:

el $-CH_3$ de uno cualquiera de R^h y R^i se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de F, Cl, y $-OH$;

R^k , para cada ocurrencia, se elige independientemente de hidrógeno y $-CH_3$; y

q y r son cada uno un número entero elegido entre 1 y 2;

y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en cualquiera de las modalidades 1 a 22.

24. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 23, en donde **R^a**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de F, ciano, -OH, -CH₃, -CF₃, -CH(CH₃)₂, - (CH₂)₂OH, - (CH₂)₂OCH₃, -CH₂CH(OH)C₂H₅, -CH₂C(CH₃)(CH₂OH)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -[O(CH₂)₂]₂OCH₃, -CH₂C(=O)NHCH₃, -(CH₂)₂SO₂CH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂(ciclopropilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(ciclopropilo), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₂CH₂OH, -NHC(=O)CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, ciclopropilo, 2-metoxifenilo, N-metilpiperazinilo, tetrahydro-2H-piranilo, metilpirazolilo, piridinilo, y tetrahidrotiofenilo 1,1-dióxido; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 23.

25. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 24, en donde **R^a**, para cada ocurrencia, se elige independientemente de -CH₃ and -(CH₂)₂SO₂CH₃; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 24.

26. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 25, en donde el **anillo A** se elige de fenilo, tiofenilo, y piridinilo; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 25.

27. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 26, en donde el **anillo**

A es fenilo; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 a 26.

27a. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 y 2 a 27, en donde **R⁵** se elige de hidrógeno, metilo, y propilo; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 y 2 a 27.

27b. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 y 2 a 27a, en donde **R⁵** es hidrógeno; y todas las demás variables no definidas específicamente en la presente descripción son como se definen en una cualquiera de las modalidades 1 y 2 a 27a.

28. Un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los compuestos de la Tabla 1, tautómeros de estos, derivado deuterado de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

28a. Un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los compuestos de la Tabla 2, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

28b. Un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable elegida de los compuestos de la Tabla 3, tautómeros de estos, derivados deuterados de

esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

29. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28b y un portador farmacéuticamente aceptable.

30. Un método para tratar la glomerulosclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética que comprende administrar a un paciente que lo necesita al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29.

31. Uso de al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29 para la fabricación del medicamento para tratar la glomeruloesclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética.

32. Al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29 para usar en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética.

33. Un método para inhibir la actividad de APOL1 que comprende poner en contacto dicha APOL1 con al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28b o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29.

34. Uso de al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29 para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de APOL1.
35. Al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29 para usar en la inhibición de la actividad de APOL1.
36. Un método para tratar una enfermedad mediada por APOL1 que comprende administrar a un paciente que lo necesita al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29.
37. El método de acuerdo con la modalidad 36, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.
38. El método de acuerdo con la modalidad 36 o la modalidad 37, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.
39. Uso de al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por APOL1.
40. El uso de acuerdo con la modalidad 39, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.

41. El uso de acuerdo con la modalidad 39 o la modalidad 40, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.
42. Al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29 para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por APOL1.
43. El al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la modalidad 42, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.
44. El al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la modalidad 42 o modalidad 43, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.
45. Un método para inhibir la actividad de APOL1 que comprende poner en contacto dicha APOL1 con al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28b o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29.
46. Uso de al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29 para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de APOL1.

47. Al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 29 para usar en la inhibición de la actividad de APOL1.

48. Un derivado de silicio del al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b.

49. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de silicio de la modalidad 48.

50. Un método para tratar la glomerulosclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética que comprende administrar a un paciente que lo necesita el derivado de silicio de acuerdo con la modalidad 48 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 49.

51. Uso del derivado de silicio de acuerdo con la modalidad 48 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 49 para la fabricación de un medicamento para tratar la glomeruloesclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética.

52. El derivado de silicio de acuerdo con la modalidad 48 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 49 para usar en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética.

53. Un método para tratar una enfermedad mediada por APOL1 que comprende administrar a un paciente que lo necesita el derivado de silicio de acuerdo con la modalidad 48 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 49.

54. El método de acuerdo con la modalidad 53, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.

55. El método de acuerdo con la modalidad 53 o la modalidad 54, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.

56. Uso del derivado de silicio de acuerdo con la modalidad 48 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 49 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por APOL1.

57. El uso de acuerdo con la modalidad 56, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.

58. El uso de acuerdo con la modalidad 56 o la modalidad 57, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.

59. El derivado de silicio de acuerdo con la modalidad 48 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 49 para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por APOL1.

60. El derivado de silicio o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la modalidad 59, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.

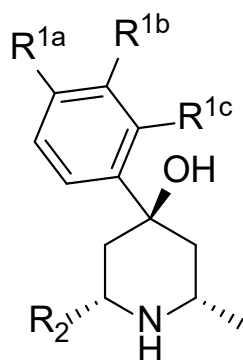
61. El derivado de silicio o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la modalidad 59 o modalidad 60, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.

62. Un derivado de boro del al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b.
63. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de boro de la modalidad 62.
64. Un método para tratar la glomerulosclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética que comprende administrar a un paciente que lo necesita un derivado de boro de acuerdo con la modalidad 62 o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 63.
65. Uso del derivado de boro de acuerdo con la modalidad 62 o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 63 para la fabricación de un medicamento para tratar la glomeruloesclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética.
66. El derivado de boro de acuerdo con la modalidad 62 o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 63 para usar en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética.
67. Un método para tratar una enfermedad mediada por APOL1 que comprende administrar a un paciente que lo necesita un derivado de boro de acuerdo con la modalidad 62 o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 63.
68. El método de acuerdo con la modalidad 67, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.

69. El método de acuerdo con la modalidad 67 o la modalidad 68, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.
70. Uso del derivado de boro de acuerdo con la modalidad 62 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 63 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por APOL1.
71. El uso de acuerdo con la modalidad 70, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.
72. El uso de acuerdo con la modalidad 70 o la modalidad 71, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.
73. El derivado de boro de acuerdo con la modalidad 62 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 63 para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por APOL1.
74. El derivado de boro o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la modalidad 73, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.
75. El derivado de boro o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la modalidad 73 o modalidad 74, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.
76. Un derivado de fósforo de al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 28b.

77. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de fósforo de la modalidad 76.
78. Un método para tratar la glomerulosclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética que comprende administrar a un paciente que lo necesita un derivado de fósforo de acuerdo con la modalidad 76 o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 77.
79. Uso del derivado de fósforo de acuerdo con la modalidad 76 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 77 para la fabricación de un medicamento para tratar la glomeruloesclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética.
80. El derivado de fósforo de acuerdo con la modalidad 76 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 77 para usar en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética.
81. Un método para tratar una enfermedad mediada por APOL1 que comprende administrar a un paciente que lo necesita un derivado de fósforo de acuerdo con la modalidad 76 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 77.
82. El método de acuerdo con la modalidad 81, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.
83. El método de acuerdo con la modalidad 81 o la modalidad 82, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.

84. Uso del derivado de fósforo de acuerdo con la modalidad 76 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 77 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por APOL1.
85. El uso de acuerdo con la modalidad 84, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.
86. El uso de acuerdo con la modalidad 84 o la modalidad 85, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.
87. El derivado de fósforo de acuerdo con la modalidad 76 o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 77 para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por APOL1.
88. El derivado de fósforo o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la modalidad 87, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.
89. El derivado de fósforo o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la modalidad 87 o modalidad 88, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.
90. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 1, en donde la variable **X** es un enlace (es decir, **X** no está presente).
91. Un compuesto representado por la fórmula:



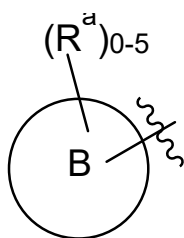
Fórmula II-6a

un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

en donde **R^{1a}** y **R^{1b}** se eligen independientemente de grupos halógeno, H, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄;

R^{1c} se elige de halógeno, H, CH₃, -OH y CH₃OH; y

R² se elige de ciano, alquilo C₁-C₆, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), alquinilo C₂-C₆, y



, en donde:

el alquilo C₁-C₆ de **R²** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos independientemente de grupos halógeno, ciano, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxi C₁-C₄, C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, carbociclilo C₃-C₆, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆, y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

El **anillo B** se elige de grupos carbociclilo C₃-C₁₂; heterociclilo de 3 a 12 miembros; arilo C₆ y C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el **anillo B** se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos **R^a** en donde:

R^a, para cada ocurrencia, se elige independientemente de grupos halógeno, ciano,

alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo

C₁-C₆,

haloalcoxi C₁-C₆, C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k,
 -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k,
 -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(alquilo C₁-C₆), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ,
 -C(=O)OR^k, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆ y
 C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde:

el alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y el alquenilo C₂-C₆ de **R^a** se
 sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
 independientemente de arilo C₆ a C₁₀ (se sustituyen opcionalmente
 con 1 a 3 grupos **R^m**), heterociclilo de 5 a 10 miembros
 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos **R^m**), heteroarilo de 5 a
 10 miembros (opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos **R^m**), ciano,
 C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ,
 -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k,
 -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)_pR^k,
 -S(=O)_pNR^hRⁱ, -O(arilo C₆) (opcionalmente sustituidos con 1 a 3
 grupos **R^m**), y grupos carbociclilo C₃-C₆ (opcionalmente sustituido
 con 1 a 3 grupos **R^m**);

el carbociclilo C₃-C₁₂, el heterociclilo de 3 a 12 miembros,
 el arilo C₆ y C₁₀, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros de **R^a** se
 sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos
 independientemente de los grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄,
 -NR^hRⁱ, y -OR^k, en donde:

R^h, **Rⁱ**, y **R^j** para cada ocurrencia, se eligen cada
 uno independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo
 C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, y cicloalquilo C₃-C₆, en donde:

el alquilo C₁-C₄ de uno cualquiera de **R^h**, **Rⁱ**,
 y **R^j** se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos

elegidos independientemente de los grupos

halógeno, ciano, y -OH;

R^k , para cada ocurrencia, se elige

independientemente de grupos de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ,

heterociclilo de 5 a 10 miembros, y

carbociclilo C_3-C_6 , en donde:

el alquilo C_1-C_4 de uno cualquiera de R^k se

sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de los grupos halógeno, ciano,

y -OH;

R^m , para cada ocurrencia, se elige

independientemente de los grupos halógeno, ciano, oxo,

alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-S(=O)_pR^k$, y $-OR^k$, en donde:

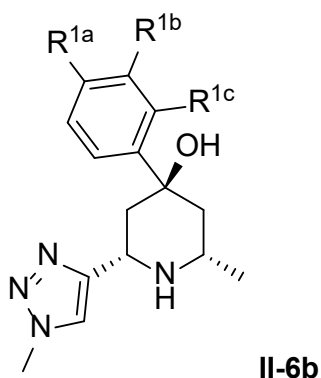
el alquilo C_1-C_6 de R^m se sustituye

opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos

independientemente de los grupos halógeno, ciano, -

OH, y -O(alquilo C_1-C_4).

92. Un compuesto representado por la fórmula:



un tautómero de este, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

R^{1a} y **R^{1b}** se eligen independientemente de grupos halógeno, H, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄; y

R^{1c} se elige de halógeno, H, CH₃, -OH y CH₃OH.

93. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 91 o la modalidad 92.

94. Un método para tratar una enfermedad mediada por APOL1 que comprende administrar a un paciente que lo necesite el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 91 o la modalidad 92, o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 93.

95. El método de acuerdo con la modalidad 94, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.

96. El método de acuerdo con la modalidad 94 o la modalidad 95, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.

97. Un método para tratar la glomerulosclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética que comprende administrar a un paciente que lo necesita el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 91 o la modalidad 92, o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 93.

98. Uso del compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 91 o la modalidad 92, o la composición

farmacéutica de acuerdo con la modalidad 93 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por APOL1.

99. El uso de acuerdo con la modalidad 98, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer.

100. El uso de acuerdo con la modalidad 98 o la modalidad 99, en donde la enfermedad mediada por APOL1 es cáncer pancreático.

101. Uso del compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 91 o la modalidad 92, o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 93 para la fabricación del medicamento para tratar la glomeruloesclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética.

102. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 91 o modalidad 92 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 93 para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por APOL1.

103. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 91 o modalidad 92 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 93 para usar en el tratamiento de un cáncer mediado por APOL1.

104. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 91 o modalidad 92 o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 93 para usar en el tratamiento de cáncer pancreático mediado por APOL1.

105. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la modalidad 91 o la modalidad 92, o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 93, para su uso para tratar la glomeruloesclerosis segmentaria focal y/o la enfermedad renal no diabética.

EJEMPLOS

Para que la descripción descrita en la presente descripción pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para propósitos ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de esta descripción de ninguna manera.

Los compuestos de la descripción pueden prepararse de acuerdo con las prácticas químicas estándar o como se describe en la presente descripción. A lo largo de los siguientes esquemas sintéticos y en las descripciones para preparar compuestos de las Fórmulas I, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** e **II-6b**, Compuestos 1 a 29, Compuestos I5 a I295, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45 a 68, un tautómero de estos, un derivado deuterado de ese compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, se usan las abreviaciones siguientes:

Abreviaturas

AIBN = azobisisobutironitrilo

ARP = placa lista para el ensayo

BBBPY = 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo

BF₃ = trifluoruro de boro

BF₃.OEt₂ = eterato de dietilo de trifluoruro boro

Boc₂O = dicarbonato de di-*terc*-butilo

CBzCl = cloroformiato de bencilo

CDMT = 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina

DAST = trifluoruro de dietilaminosulfuro

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCM = diclorometano

DIBAL-H = hidruro de diisobutiloluminio

DIPEA = N,N-diisopropiletilamina o N-etil-N-isopropil-propan-2-amina

DMAP = dimetilamino piridina

DMA = dimetilacetamida

DME = dimetoxietano

DMEM = medio modificado de Eagle de Dulbecco

DMF = dimetilformamida

DMPU = N,N'-dimetilpropilenourea

DMSO = dimetilsulfóxido

DPPA = azida de difenilfosforilo

dppb = 1-4-bis[P(Ph)₂]-butano

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

Et₂O = éter dietílico

FBS = suero fetal bovino

FLU = valores fluorescentes

HATU = [dimetilamino(triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-dimetil-amonio (ion hexafluoruro de fósforo)

HDMC = hexafluorofosfato de *N*-[(5-cloro-3-óxido-1H-benzotriazol-1-il)-4-morfolinilmetileno]-*N*-metilmetanaminio

HEPES = ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico

HBSS = solución salina equilibrada de Hank

IPA = alcohol isopropílico

Ir[df(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ = hexafluoruro de fósforo

LDA = diisopropilamida de litio

LED = diodo emisor de luz

MeCN = acetonitrilo

Mel = yoduro de metilo

MeOH = metanol

MsOH = ácido metanosulfónico

MTBE o TBME = éter metil *terc*-butílico

n-BuLi: n-butilitio

NBS = N-bromosuccinimida

NMM = N-metil morfolina

NMP = N-metil pirrolidina

PBS = solución salina amortiguada con fosfato

$\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)

Pd_2dba_3 = Tris(dibencilidenocetona)dipaladio

PP = polipropileno

psig = libras por pulgada cuadrada manométrica

PTSA = Ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato

rt = temperatura ambiente

SFC = cromatografía de líquidos supercríticos

T3P = 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosforinano-2,4,6-trióxido

TBAF = fluoruro de tetra-n-butilamonio

TBSCl = cloruro de *terc*-butildimetilsililo

TBME = éter metil *terc*-butílico

TEA = trietilamina

Tet = tetraciclina

TFA o TFAA = ácido trifluoroacético

TfOH = ácido trifílico

THF = tetrahidrofurano

2-Me-THF = 2-metiltetrahidrofurano

THP = tetrahidropirano

TMSCl = cloruro de trimetilsililo

TMSS = tris(trimetilsililil)silano

Ejemplo 1. Síntesis de compuestos

Todos los compuestos específicos y genéricos, y los intermedios descritos para elaborar esos compuestos, se consideran parte de la descripción descrita en la presente descripción.

Síntesis de los materiales de partida

Las preparaciones describen vías sintéticas a productos intermedios usados en la síntesis de los Compuestos 1 a 29, los Compuestos I5 a I295, Compuesto I296, Compuestos 30 a 44, y Compuestos 45-68.

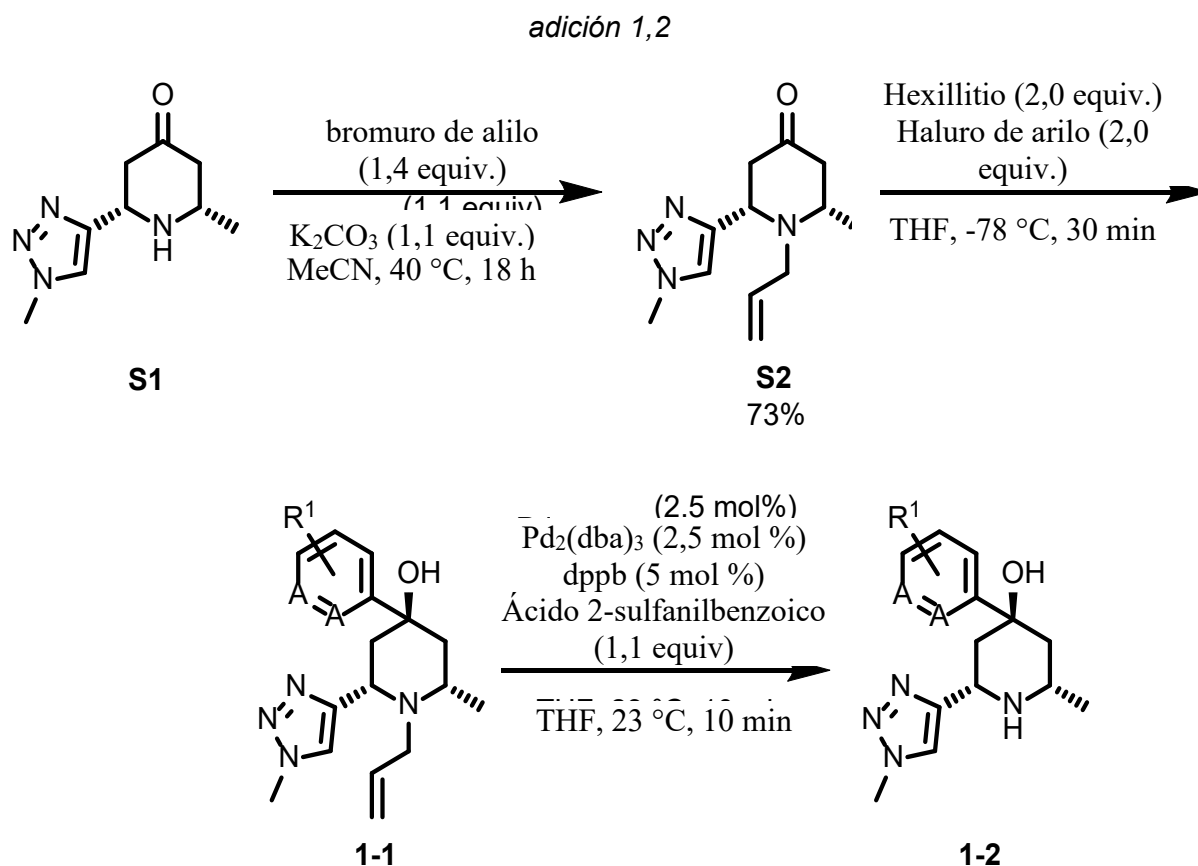
Esquemas generales

En algunas modalidades, los procesos para preparar compuestos de Fórmula I comprenden las reacciones descritas en los Esquemas 1-10. En los esquemas siguientes, **A** es CH o N y **R¹**, **R²**, y **R³** son como se definieron anteriormente.

El **esquema 1** muestra un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula **1-2** a partir de piperidinona **S1**. La piperidinona **S1** puede sustituirse opcionalmente con un reactivo de grupo protector tal como bromuro de alilo para proporcionar la piperidinona protegida ilustrada por **S2**. Los haluros de arilo adecuados se tratan con hexil litio en un solvente tal como THF, que luego se combinan con **S2** para formar compuestos ilustrados por la fórmula **1-1**. A esto le sigue la desprotección del grupo alilo para proporcionar compuestos ilustrados por la fórmula **1-2**.

Esquema 1

Esquema representativo que utiliza n-hexillitio para formar nucleófilos de arillitio para

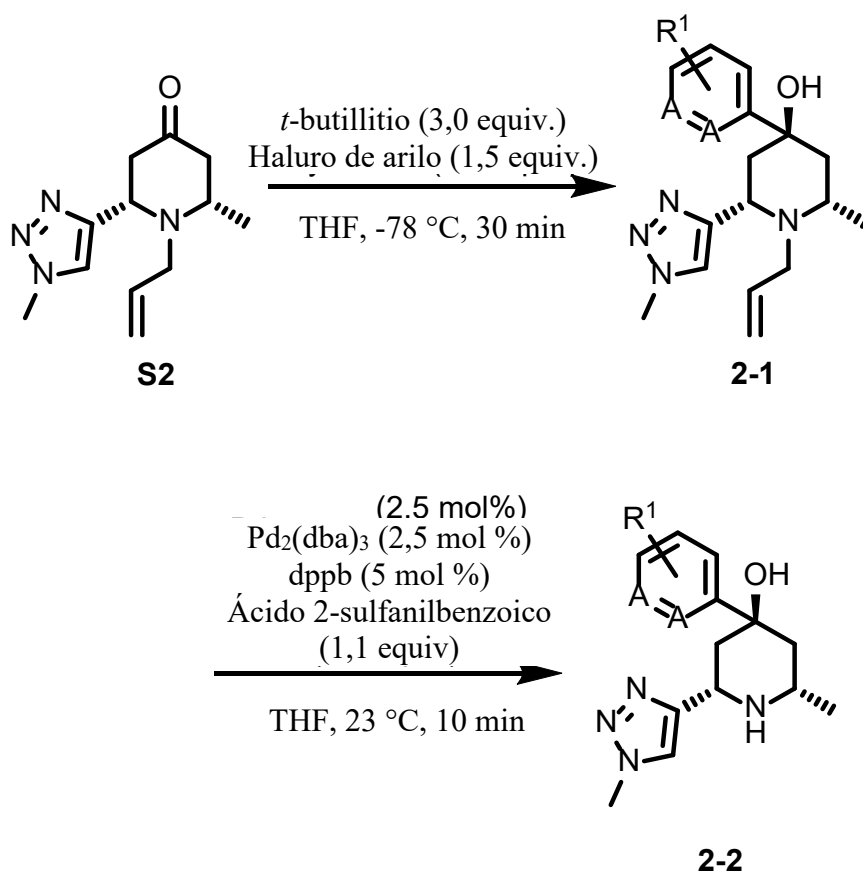


El **esquema 2** muestra un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula **2-2** a partir de la piperidinona **S2** protegida. Los haluros de arilo adecuados se tratan con *t*-butillitio en un solvente tal como THF, que luego se combinan con **S2** para formar compuestos ilustrados por la fórmula **2-1**. A esto le sigue la desprotección del grupo alilo para proporcionar compuestos ilustrados por la fórmula **2-2**.

Esquema 2

Esquema representativo que utiliza terc-butillitio para formar nucleófilos de arillitio para la

adición de 1,2

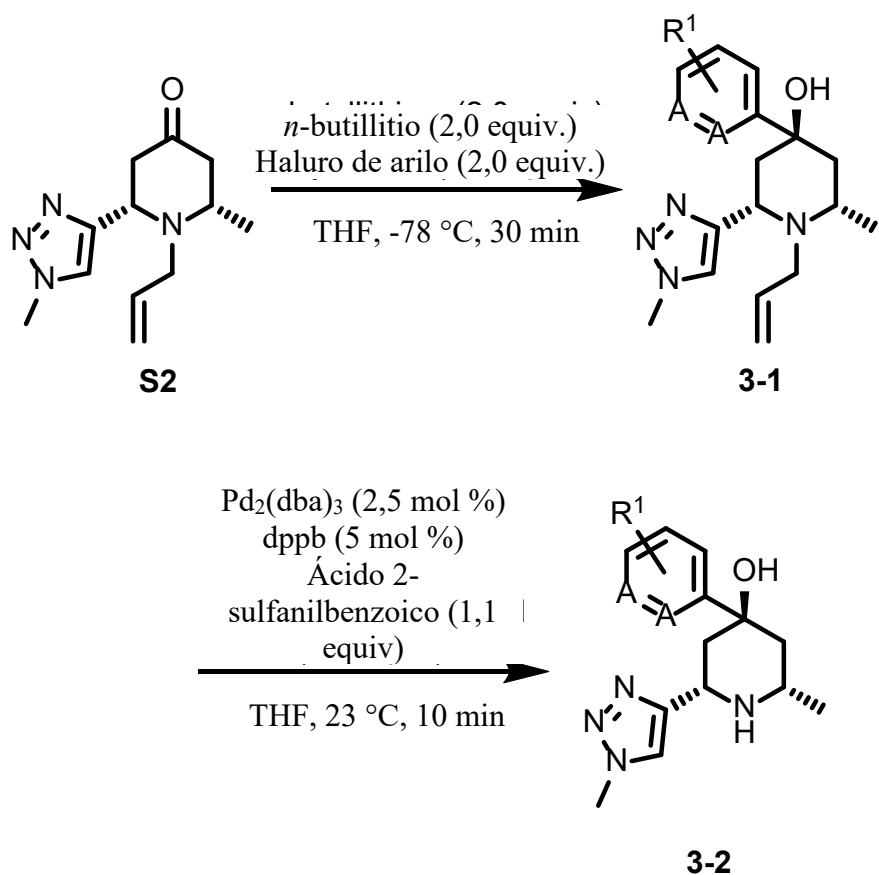


El **esquema 3** muestra un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula **3-2** a partir de la piperidinona **S2** protegida. Los haluros de arilo adecuados se tratan con *n*-butyllitio en un solvente tal como THF, que luego se combinan con **S2** para formar compuestos ilustrados por la fórmula **3-1**. A esto le sigue la desprotección del grupo alilo para proporcionar compuestos ilustrados por la fórmula **3-2**.

Esquema 3

*Esquema representativo que utiliza *n*-butyllitio para formar nucleófilos de arillitio para la*

adición de 1,2

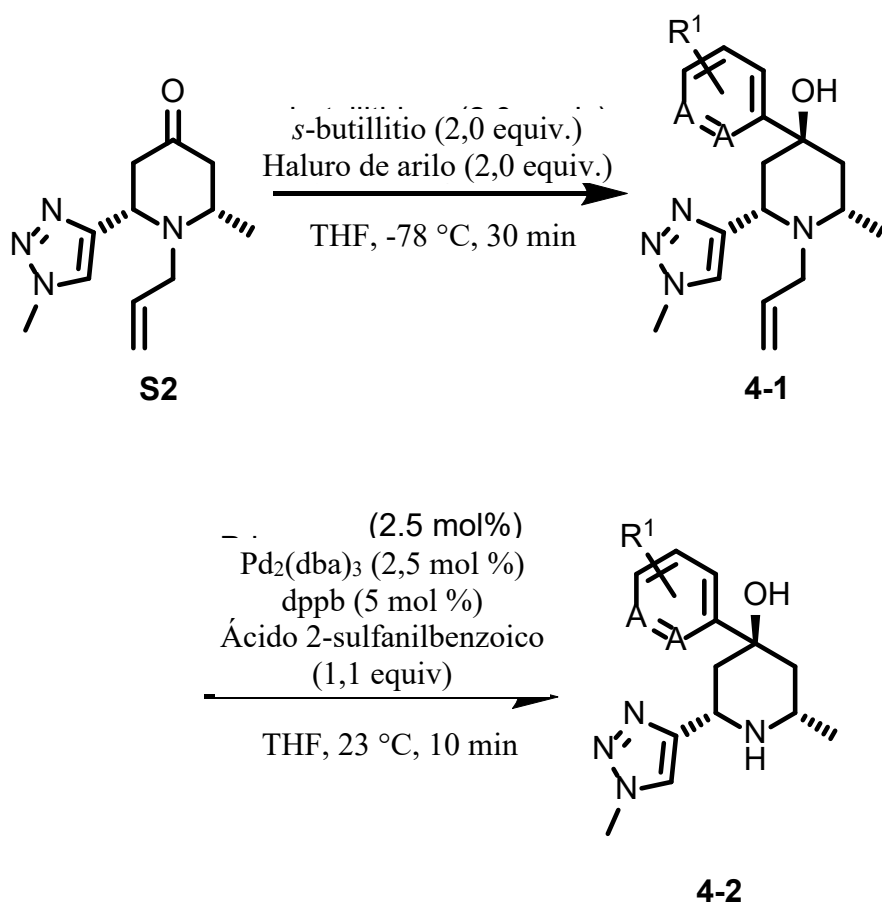


El **esquema 4** muestra un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula **4-2** a partir de la piperidinona **S2** protegida. Los haluros de arilo adecuados se tratan con *s*-butyllitio en un solvente tal como THF, que luego se combinan con **S2** para formar compuestos ilustrados por la fórmula **4-1**. A esto le sigue la desprotección del grupo alilo para proporcionar compuestos ilustrados por la fórmula **4-2**.

Esquema 4

Esquema representativo que utiliza sec-butyllitio para formar nucleófilos de arillitio para la

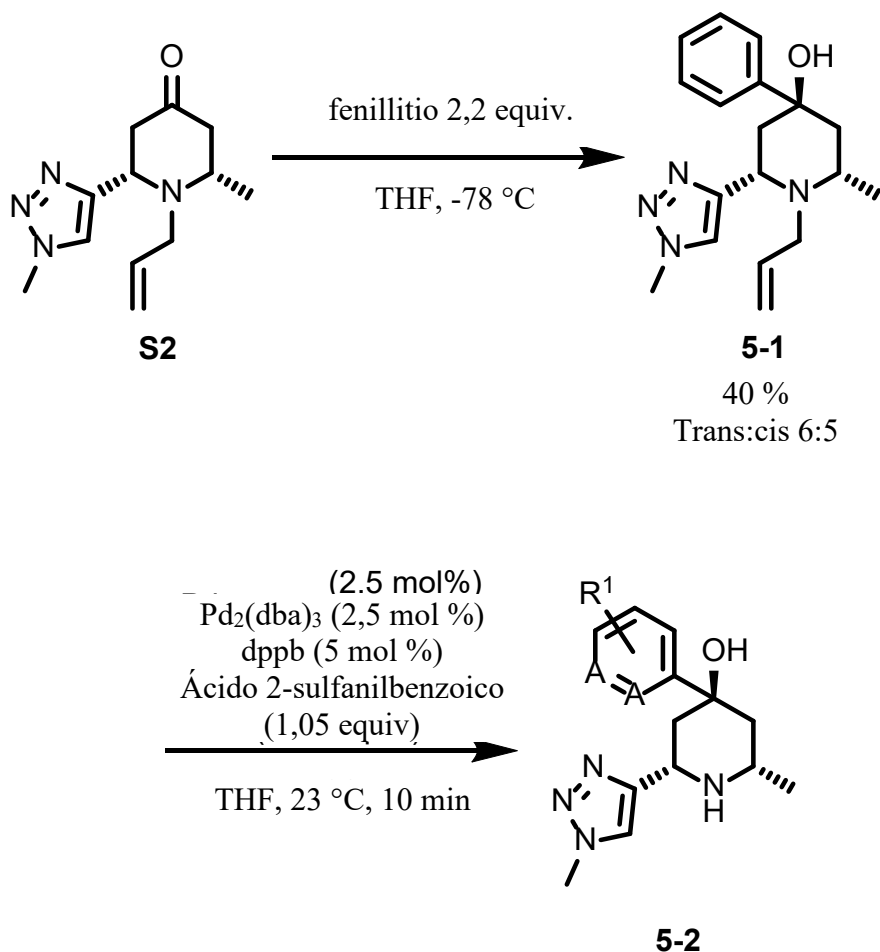
adición de 1,2



El **esquema 5** muestra un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula **5-2** a partir de la piperidinona **S2** protegida. Los reactivos de aril litio adecuados en un solvente tal como THF se combinan con **S2** para formar compuestos ilustrados por la fórmula **5-1**. A esto le sigue la desprotección del grupo alilo para proporcionar compuestos ilustrados por la fórmula **5-2**.

Esquema 5

Esquema representativo de adición de 1,2 usando fenillitio para nucleófilos de arillitio

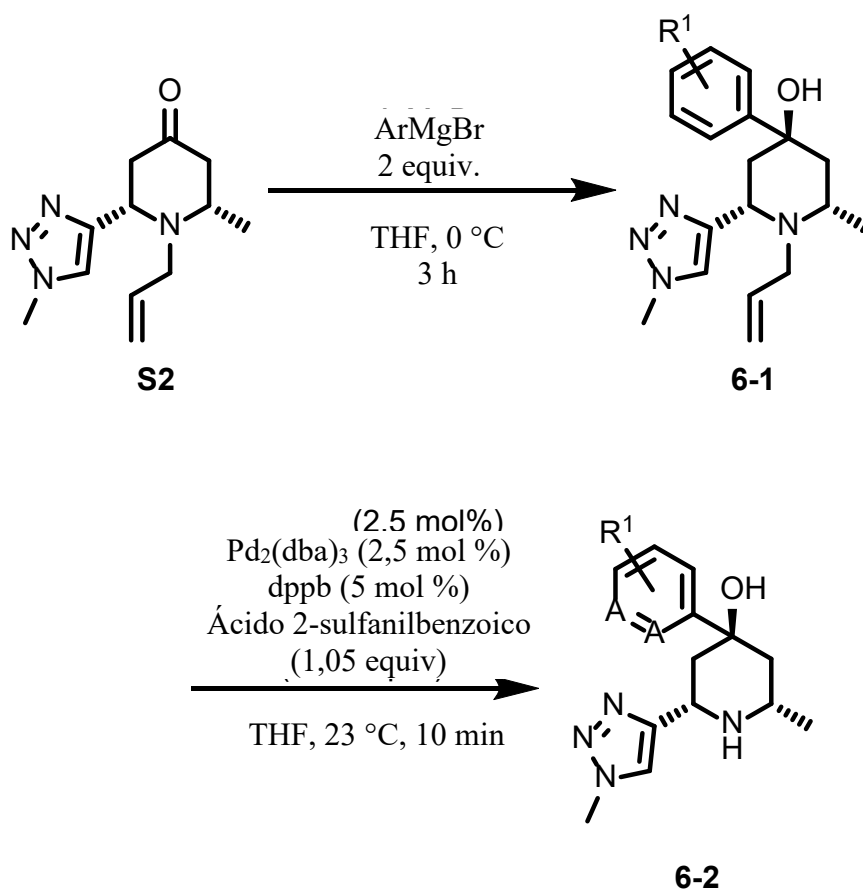


El **esquema 6** muestra un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula **6-2** a partir de la piperidinona **S2** protegida. Los reactivos adecuados de arilo Grignard (ArMgX), que en algunas modalidades se preparan mediante el tratamiento de haluros de arilo adecuados con magnesio en un solvente tal como THF, se combinan después con **S2** para formar compuestos ilustrados por la fórmula **6-1**. A esto le sigue la desprotección del grupo alilo para proporcionar compuestos ilustrados por la fórmula **6-2**.

Esquema 6

Esquema representativo de la adición de 1,2 utilizando nucleófilos de bromuro de

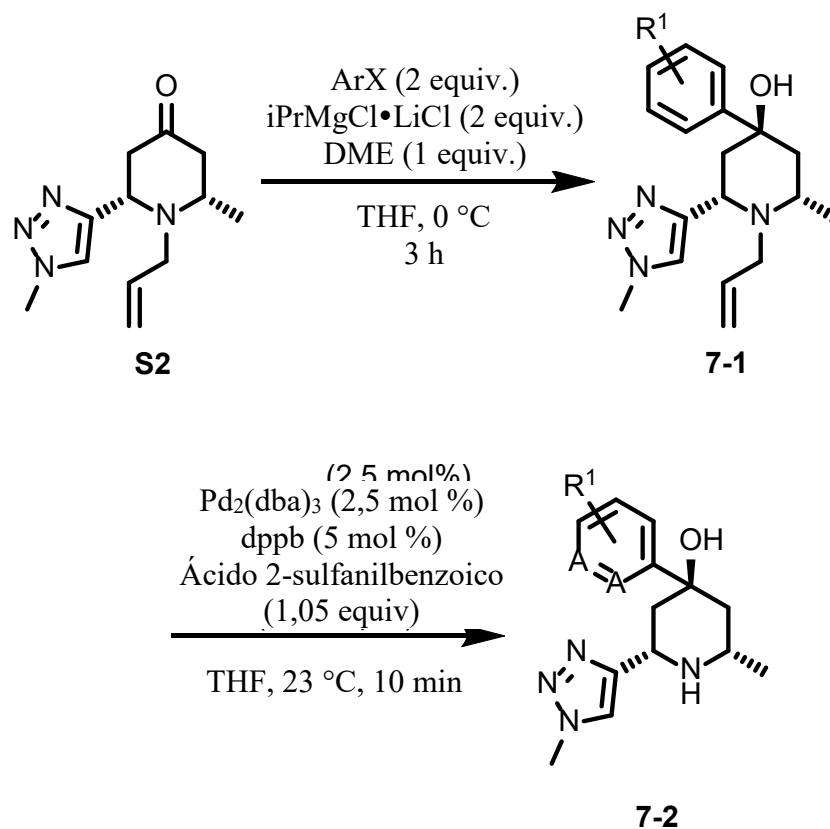
arilmagnesio



El **esquema 7** muestra un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula **7-2** a partir de la piperidinona **S2** protegida. Los haluros de arilo adecuados pueden tratarse con iPrMgCl-LiCl en un solvente tal como THF, luego combinarse con **S2** para formar compuestos ilustrados por la fórmula **7-1**, seguido por la desprotección del grupo alilo para proporcionar compuestos ilustrados por la fórmula **7-2**.

Esquema 7

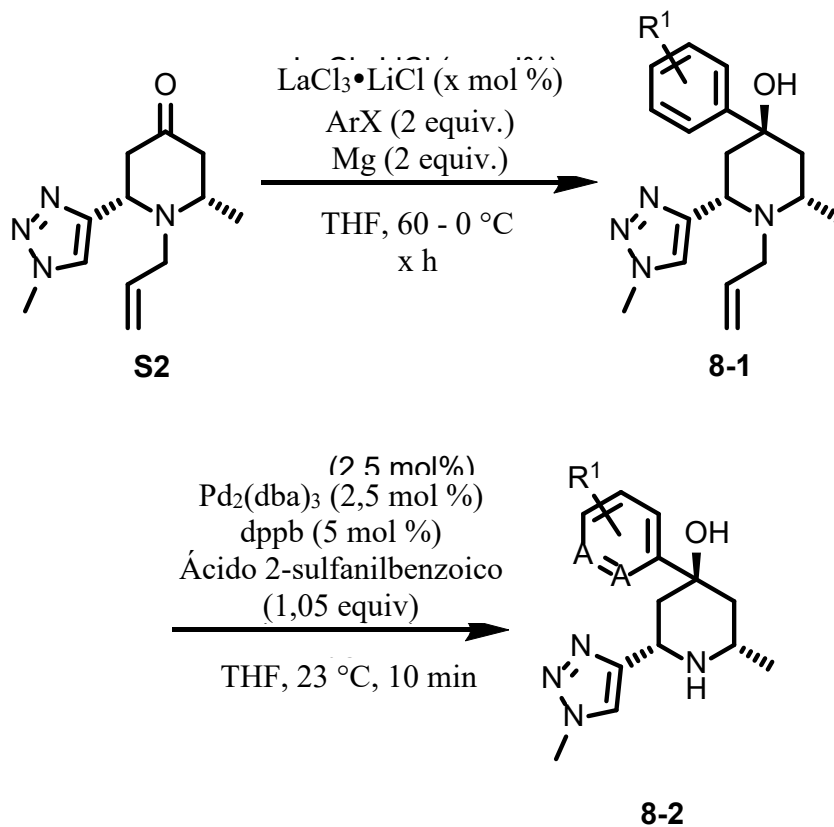
Esquema representativo para generar nucleófilos de haluro de arilmagnesio y su adición



El **esquema 8** muestra un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula **8-2** a partir de la piperidinona **S2** protegida. Los reactivos de arilo Grignard adecuados (ArMgX), que en algunas modalidades se preparan mediante el tratamiento de haluros de arilo adecuados con magnesio en un solvente tal como THF, se combinan después con $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ y **S2** para formar compuestos ilustrados por la fórmula **8-1**. A esto le sigue la desprotección del grupo alilo para proporcionar compuestos ilustrados por la fórmula **8-2**.

Esquema 8

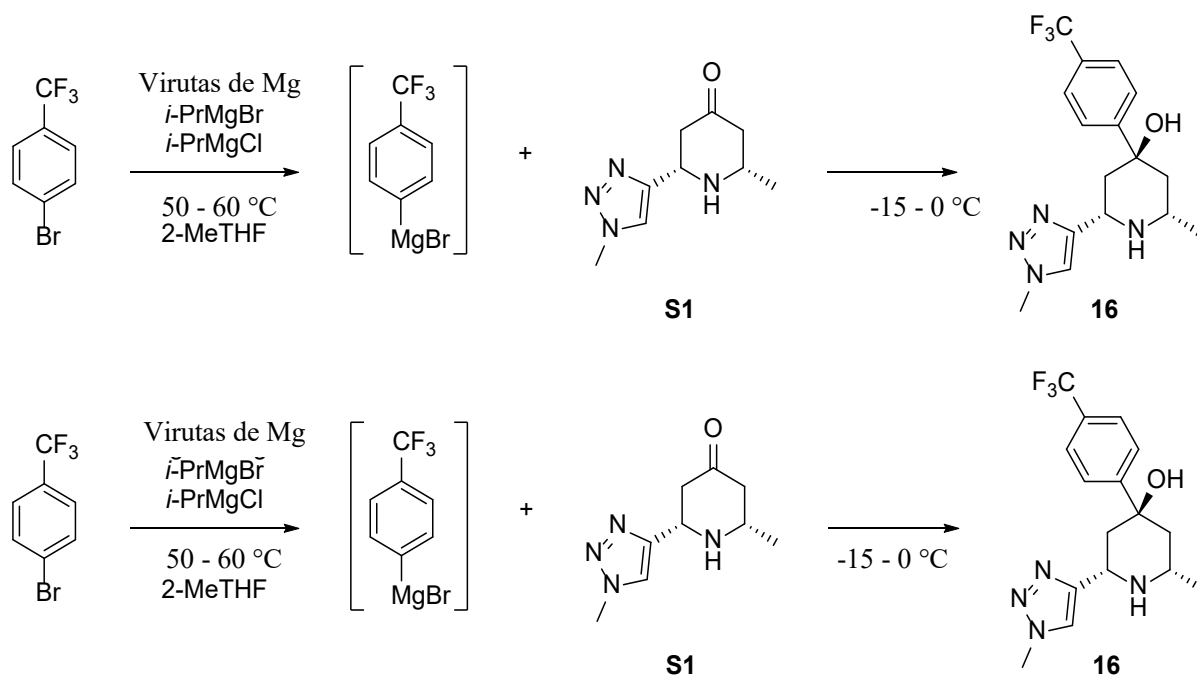
Esquema representativo que utiliza reactivos Grignard de haluro de arilmagnesio con $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ como nucleófilos



El **Esquema 8a** muestra un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la Fórmula **16** a partir de piperidinonas de la Fórmula **S1**. Tenga en cuenta que esta química puede proceder en ausencia de un grupo protector N. Los reactivos de arilo Grignard adecuados (ArMgX), que en algunas modalidades se preparan mediante el tratamiento de haluros de arilo adecuados con magnesio en un solvente tal como THF o 2-MeTHF, se combinan después con **S1** para formar compuestos ilustrados por la fórmula **16**.

Esquema 8a

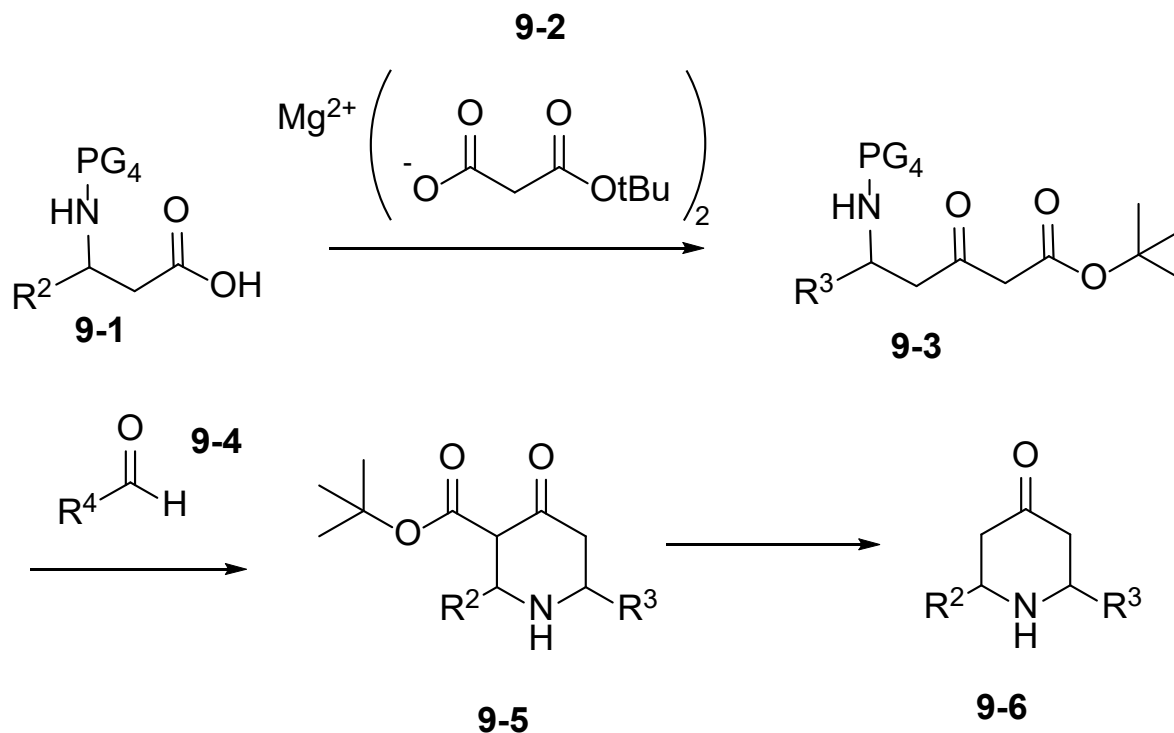
Esquema representativo para generar nucleófilos de haluro de arilmagnesio y su adición



El **esquema 9** muestra un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula **9-6** a partir de betaaminoácidos protegidos con N de la fórmula **9-1**. PG⁴ puede ser Boc o cualquier grupo protector de nitrógeno adecuado. La sal de dimagnesio del compuesto **9-2** puede acoplarse a compuestos de la fórmula **9-1** mediante el uso de un reactivo tal como CDI en un solvente tal como THF. La condensación de compuestos de la fórmula **9-3** con aldehídos de la fórmula **9-4** proporciona compuestos de la fórmula **9-5**. En algunas modalidades, la reacción puede realizarse mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula **9-3** con un ácido tal como TFA en un solvente tal como diclorometano, seguido de la adición de aldehído de la fórmula **9-4**. Un compuesto de la fórmula **9-6** puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula **9-5** mediante tratamiento con un ácido tal como ácido metanosulfónico en un solvente tal como diclorometano. La reacción puede realizarse en presencia de calor agregado (p. ej., condiciones de reflujo).

Esquema 9

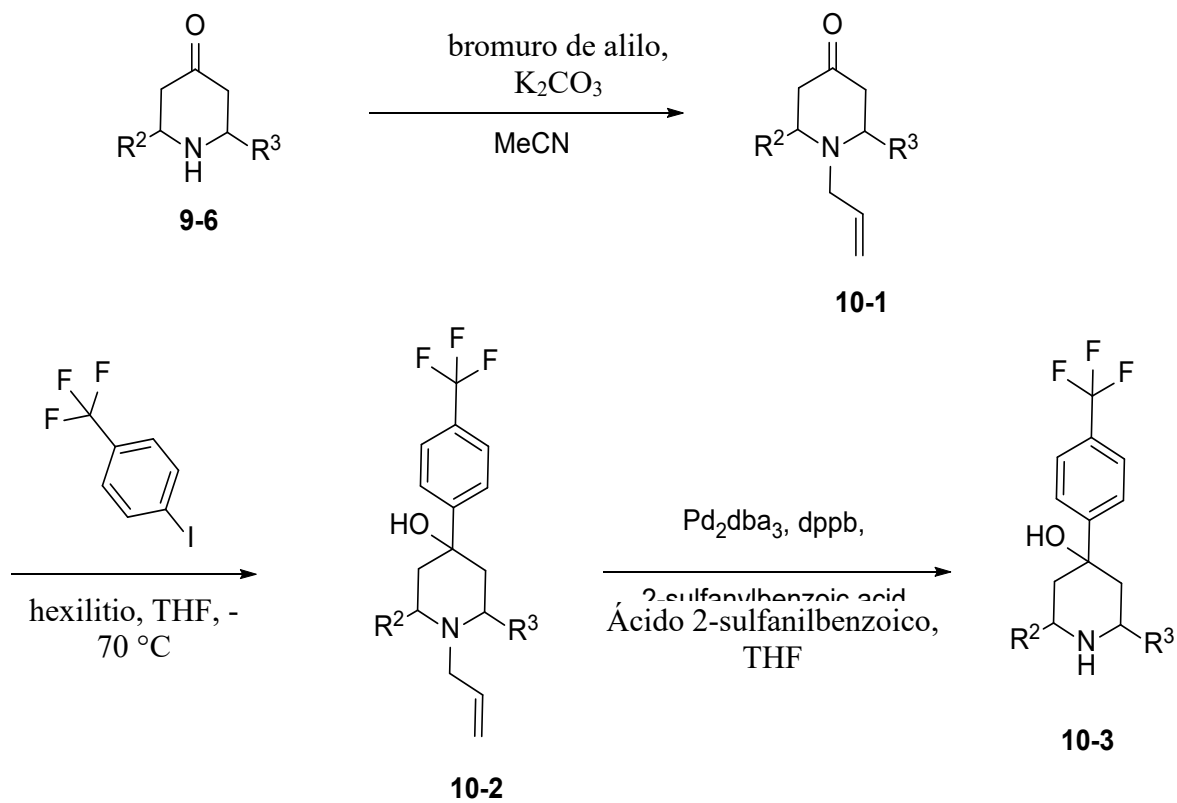
Esquema representativo para sintetizar 2,6-piperidinonas sustituidas



El **esquema 10** muestra un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula **10-3** a partir de piperidinona **9-6**. La piperidinona **9-6** puede sustituirse opcionalmente con un reactivo de grupo protector tal como bromuro de alilo para proporcionar la piperidinona protegida ilustrada por la fórmula **10-1**. Los haluros de arilo adecuados tales como 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno se tratan con hexillitio en un solvente tal como THF, que después se combinan con la fórmula **10-1** para formar compuestos ilustrados por la fórmula **10-2**. A esto le sigue la desprotección del grupo alilo para proporcionar compuestos ilustrados por la fórmula **10-3**.

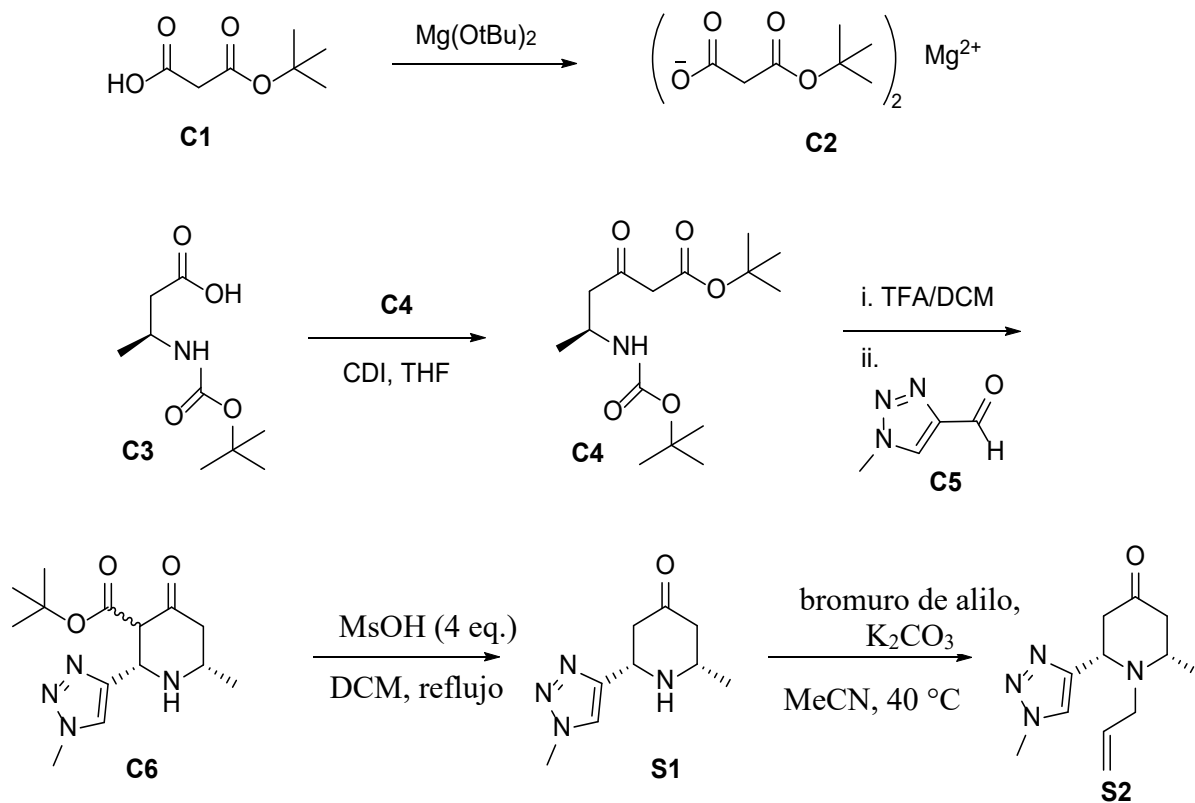
Esquema 10

Esquema general de protección de alilo, adición de 1,2, y desprotección



Preparación de S1

(2S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-4-ona (**S1**)



Etap 1. Síntesis de bis[(3-terc-butoxi-3-oxo-propanoil)oxi]magnesio (**C2**)

Se enfrió una solución de ácido 3-terc-butoxi-3-oxo-propanoico (**C1**) (321,51 g, 1,907 mol) en THF (2 l) a 5 °C en un baño de hielo, y se añadió $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ (111,33 g, 953,5 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, se retiró del baño de enfriamiento, y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se filtró sobre un tapón de Celite®, y el tapón se lavó con THF adicional. El filtrado transparente e incoloro se evaporó al vacío para proporcionar un sólido húmedo. El sólido se trituyó con 1 l de éter dietílico y se filtró. La torta de filtro se lavó con Et_2O y se secó al vacío. El filtrado se evaporó al vacío nuevamente y después se trituyó con un volumen pequeño de Et_2O y se filtró para producir un segundo cultivo del producto. Los cultivos se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto de título **C2** (294,49 g, 90 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4.92 (s, 4H), 1.48 (s, 18H).

Etap 2. Síntesis de (5S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-3-oxo-hexanoato de terc-butilo (**C4**)

A una solución de ácido (3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (**C3**) (170,15 g, 837,2 mmol) en THF (1,5 l) se añadió CDI (149,8 g, 923,8 mmol). La suspensión lechosa se eliminó en los siguientes minutos. Se observó la evolución del gas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió *Bis*[(3-terc-butoxi-3-oxopropanoil)oxi]magnesio (**C2**) (172,19 g, 502,6 mmol). Se formó otra suspensión lechosa que se eliminó después de agitar durante 30 minutos. La reacción se agitó durante 48 horas. La reacción se vertió en 1,5 l de 1 M de HCl y se extrajo con MTBE (1l). Se confirmó que el pH era de aproximadamente 3. El extracto se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto de título **C4** (248,5 g, 99 %) como un aceite transparente. ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4.90 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.04 (dt, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.22 (m, 2H), 2.76 (qd, J = 17.0, 5.7 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Etapas 3. Síntesis de (2S,3R,6S)-6-metil-2-(1-metiltriazol-4-il)-4-oxo-piperidina-3-carboxilato de terc-butilo (C6)

A una solución de (5S)-5-(terc-butoxicarbonilamino)-3-oxo-hexanoato de *terc*-butilo (**C4**) (248,5 g, 824,5 mmol) en DCM (1,5 l) se añadió TFA (240 ml, 3,115 mol), y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se evaporó al vacío a 25 °C. El sólido que quedaba se trituró con 500 ml de pentano y se filtró. La torta de filtro se lavó con pentano, y la mayor parte del disolvente se retiró de la torta de filtro. La torta se transfirió de vuelta al matraz de reacción y se disolvió en 1 l de DCM. Se añadió 1-Metiltriazol-4-carbaldehído (120,7 g, 1,086 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera (100 ml), y después se añadió 6 M de NaOH hasta que la capa acuosa permaneció alcalina cuando se agitó el embudo. Se aisló la capa orgánica, y se extrajo la capa acuosa con DCM (1 l). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, y se filtraron sobre un tapón de gel de sílice. El tapón se eluyó con 10 % de MeOH/EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para producir un sólido que se trituró con MTBE (500 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con MTBE y se secó al vacío para obtener un cultivo de producto. Se concentró el licor madre del triturado. El sólido que precipitó se filtró para

proporcionar un segundo cultivo del producto. Los cultivos se combinaron para dar el compuesto de título **C6** (105,45 g, 43 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.48 (s, 1H), 4.52 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 11.0, 1.0 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J = 11.7, 6.1, 2.9 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.7, 2.9 Hz, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Etapas 4. Síntesis de (2S,6S)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ona (S1)

A una solución de terc-butilo (2S,3*R*,6S)-6-metil-2-(1-metiltriazol-4-il)-4-oxo-piperidina-3-carboxilato (**C6**) (70,59 g, 239,8 mmol) en DCM (750 ml) se añadió MsOH (62 ml, 955,4 mmol) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se vertió en un embudo separador. Se añadió salmuera (100 ml), y después se añadió 6 M de NaOH hasta que la capa acuosa permaneció alcalina después de agitarla. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 500 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto de título **S1** (43,74 g, 94 %) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.46 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.11 (dq, J = 12.3, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 2.73 - 2.48 (m, 2H), 2.40 (ddd, J = 14.1, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.00 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

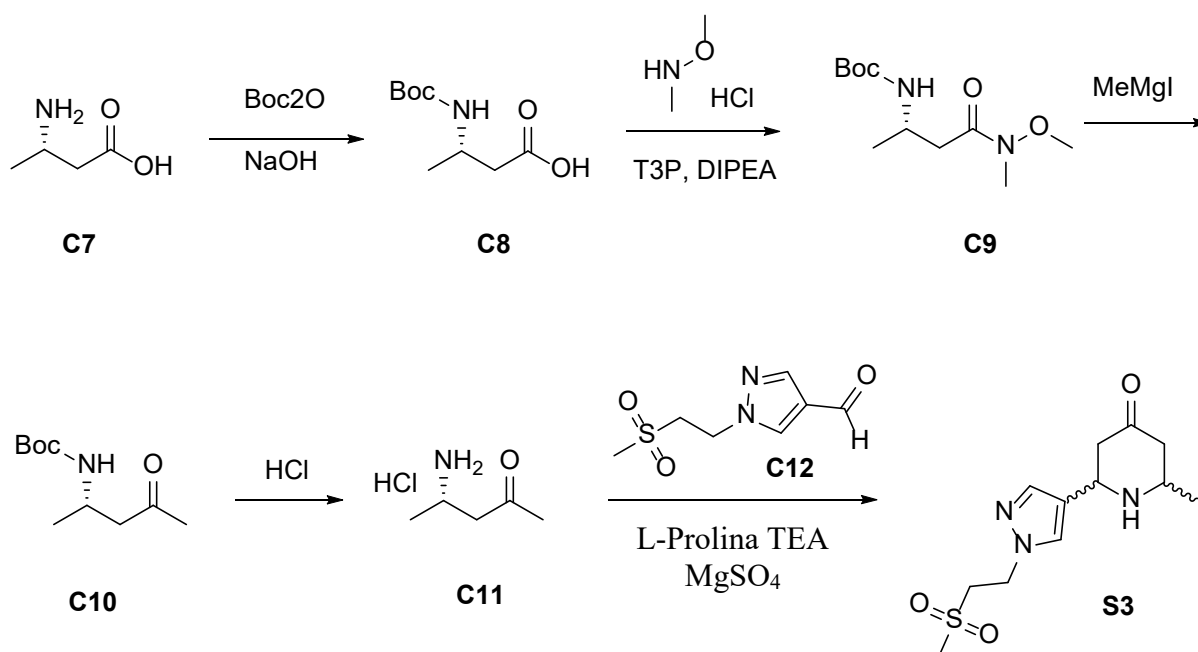
Etapas 5. (2S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-4-ona (S2)

A una suspensión de (2S,6S)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ona (**S1**) (10,0 g, 50,5 mmol) y K_2CO_3 (8,0 g, 57,9 mmol) en MeCN (100 ml) se añadió bromuro de alilo (5,5 ml, 63,6 mmol), y la mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 18 horas. La suspensión se filtró después, se enjuagó con MeCN, y se concentró a aproximadamente 3 volúmenes. La mezcla se diluyó con TBME/EtOAc/DCM 1:1:1 (300 ml) y agua (250 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (250 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró, y se concentró. La mezcla se suspendió en TBME (180 ml) y se sometió a reflujo. Tras el reflujo, se observó una disolución completa a una solución amarilla. La mezcla se retiró del baño y se agitó. Después de aproximadamente 5 minutos, se observó una precipitación significativa. En

este momento, la mezcla se enfrió con un baño de hielo durante 10 minutos, se filtró, y se enjuagó con TBME (2 x 15 ml). Se observó disolución, por lo que los enjuagues posteriores se realizaron utilizando heptano (3 x 20 ml). La adición de heptano causó una cantidad significativa de precipitación en el licor madre, que se filtró y enjuagó con heptano (3 x 10 ml) para producir el segundo cultivo. Los cultivos se combinaron para producir el compuesto de título **S2** (2S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ona (8,42 g, 71 %) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.48 (s, 1H), 5.91 (ddt, J = 16.9, 11.1, 6.4 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.44 (dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 16.0, 6.3 Hz, 1H), 3.06 (dt, J = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.6, 10.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.8, 3.7 Hz, 1H), 2.53 - 2.34 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Preparación de S3

2-metil-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-il)piperidin-4-ona (**S3**)



*Etapa 1. Síntesis de ácido (3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (**C8**)*

A una solución de ácido (3S)-3-aminobutanoico (**C7**) (100 g, 969,7 mmol) en dioxano (600 ml) se añadió solución acuosa de NaOH (950 ml de 1 M, 950,0 mmol) durante 15 minutos,

seguido de Boc_2O (300 g, 1,375 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se particionó con MTBE (1 l) y agua (300 ml). Las capas se separaron, y se extrajo la capa acuosa nuevamente con MTBE (500 ml). La capa acuosa se acidificó después con 1 M de HCl hasta pH = 2 y se extrajo con DCM (3 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto de título **C8** (176 g, 89 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4.92 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.56 (dd, J = 5.5, 2.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Etapas 2. Síntesis de N-[(1S)-3-[metoxi(metil)amino]-1-metil-3-oxo-propil]carbamato de terc-butilo (C9)

A una solución de ácido (3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (**C8**) (160 g, 787.3 mmol) en DCM (1,5 l) se añadió N-metoximetanamina (sal de clorhidrato) (81 g, 830,4 mmol), seguido de la adición de DIPEA (560 mL, 3,215 mol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió T3P (600 g de 50 % p/p en EtOAc, 942,9 mmol) durante 45 minutos. Después de la adición, el baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C y se añadió solución de NaOH 1M acuosa (700 ml). La solución se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó, se filtró a través de un tapón de gel de sílice, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto de título **C9** (180 g, 93 %) como un aceite viscoso transparente e incoloro. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.30 (s, 1H), 4.06 (ddd, J = 14.3, 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 15.6, 5.2 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 15.7, 5.7 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Etapas 3. Síntesis de N-[(1S)-1-metil-3-oxo-butil]carbamato de terc-butilo (C10)

A una solución de N-[(1S)-3-[metoxi(metil)amino]-1-metil-3-oxo-propil]carbamato de terc-butilo (**C9**) (220 g, 893,2 mmol) en THF (4 l) a 0 °C se añadió yodo(metil)magnesio (900 ml de 3M, 2,7 mol) durante 40 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado (2 l),

seguido de MTBE (1 l) y agua (2 l). La mezcla se agitó durante 30 minutos y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con MTBE (1 l), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de amonio saturado (1 l), se secaron con MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-70 % EtOAc en heptano) produjo el compuesto de título **C10** (115 g, 64 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4.83 (s, 1H), 4.12 - 3.87 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 16.5, 5.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.47 (m, 1H), 2.15 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 2.4 Hz, 9H), 1.20 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 3H).

Etapas 4. Síntesis de (4S)-4-aminopentan-2-ona (sal de clorhidrato) (C11)

A una solución de N-[(1S)-1-metil-3-oxo-butil]carbamato de *terc*-butilo (**C10**) (16,3 g, 80,2 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (50 ml de 4 M en dioxano, 200,0 mmol) durante 3 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se coevaporó con EtOH (2 x 30 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto de título **C11** (12 g, 98 %) como un aceite viscoso rosa. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.06 (s, 3H), 3.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 18.0, 5.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 18.0, 7.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

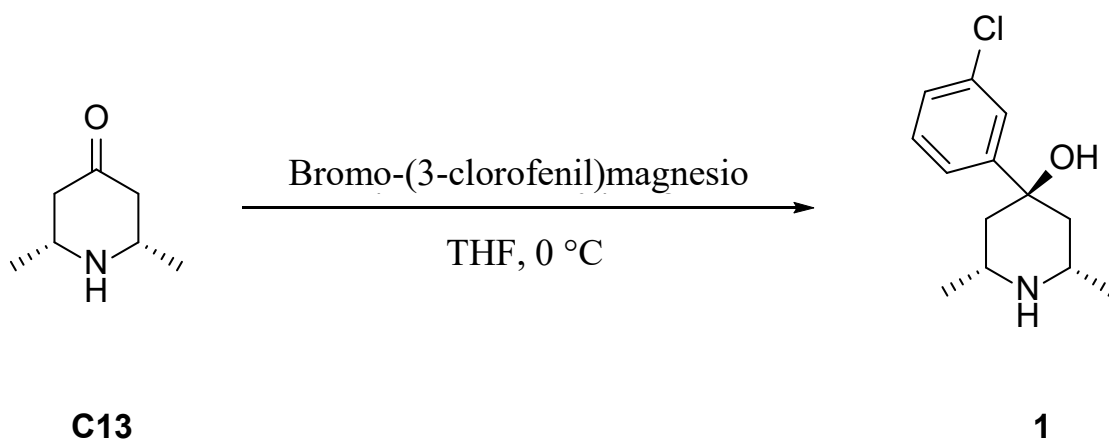
Etapas 5. Síntesis de 2-metil-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-il)piperidin-4-ona (S3)

A una mezcla de (4S)-4-aminopentan-2-ona (sal de clorhidrato) **C11** (580 mg, 4,088 mmol) en EtOH (13 ml) se añadió 1-(2-metilsulfoniletil)pirazol-4-carbaldehído (760 mg, 3,758 mmol), L-prolina (94 mg, 0,8165 mmol), sulfato de magnesio (600 mg, 4,985 mmol), y TEA (600 μL , 4,305 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó una reacción incompleta, por lo que se añadió 1-(2-metilsulfoniletil)pirazol-4-carbaldehído (**C12**) (150 mg, 0,74 mmol) adicional y la reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto

se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60 % de 20 % de MeOH/DCM en DCM) para producir el compuesto de título **S3** (500 mg, 38 %) en una relación de *cis* a *trans* 7:1 como un aceite naranja. Además, la relación enantiomérica en el estereocentro de **C11** se erosionó a ~85 %. ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.10 (dq, J = 12.1, 6.0, 2.9 Hz, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.17 (dd, J = 14.1, 11.6 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 3H) (*cis* isomer).

Compuesto 1

(2*S*,6*R*)-4-(3-clorofenil)-2,6-dimetil-piperidin-4-ol (**1**)

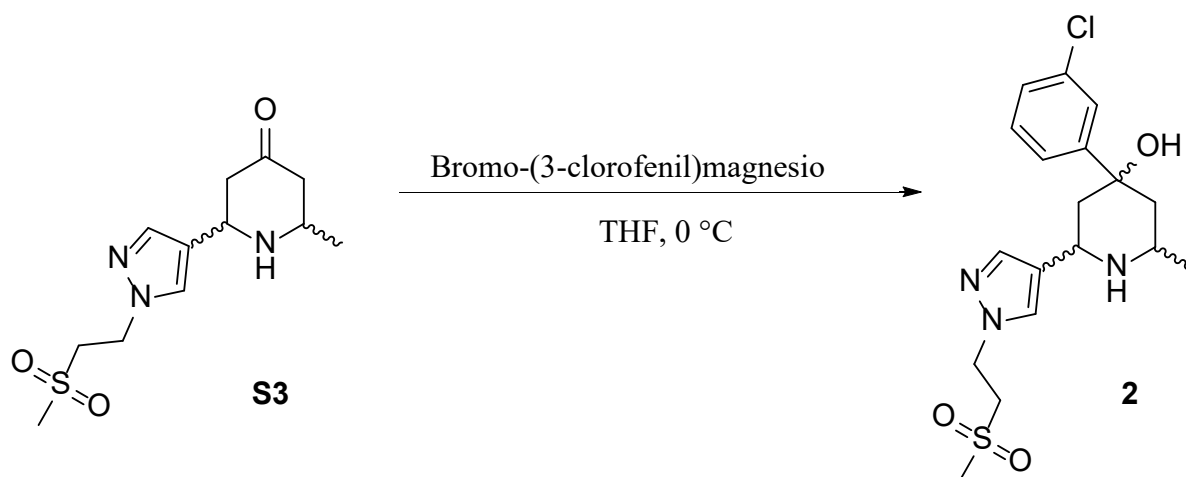


Una solución de THF de bromo-(3-clorofenil)magnesio (3,2 ml de 0,5 M, 1,60 mmol) se diluyó con THF (4,8 ml) y después se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se añadió (2*S*,6*R*)-2,6-dimetilpiperidin-4-ona (**C13**) (100 mg, 0,786 mmol) como una solución en THF (2 ml), y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. En este momento, la mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se diluyó con DCM (5 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM adicional (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se pasó sobre un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 0-20 % MeOH en DCM) para producir el compuesto de título **1** como una mezcla ~3:1 de diastereómeros. El aceite se repurificó después por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-20 % MeOH

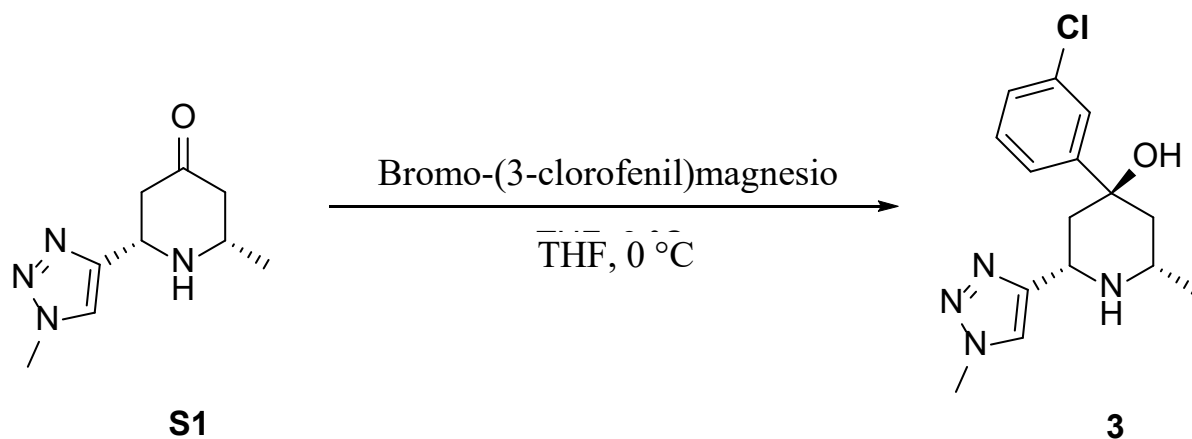
en DCM) para producir el Compuesto de título **1** purificado (60,5 mg, 30 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7.70 - 7.14 (m, 4H), 3.22 (ddd, J = 11.2, 6.1, 2.3 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 239,1077, encontrado 240,09 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 2

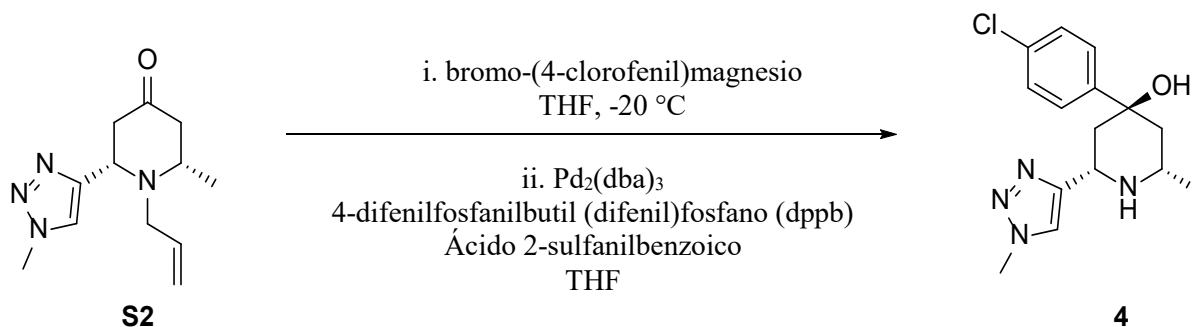
4-(3-clorofenil)-2-metil-6-[1-(2-metilsulfoniletil)pirazol-4-il]piperidin-4-ol (2)



El compuesto **2** se preparó a partir del compuesto **S3** siguiendo el método descrito para el Compuesto **1**. La reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 0-20 % MeOH en DCM) y después por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el Compuesto de título **2** (2,0 mg, 2 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.13 (m, 2H), 4.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.07 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.59 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 397,12268, encontrado 398,26 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 3*(2S,4R,6S)-4-(3-clorofenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (3)*

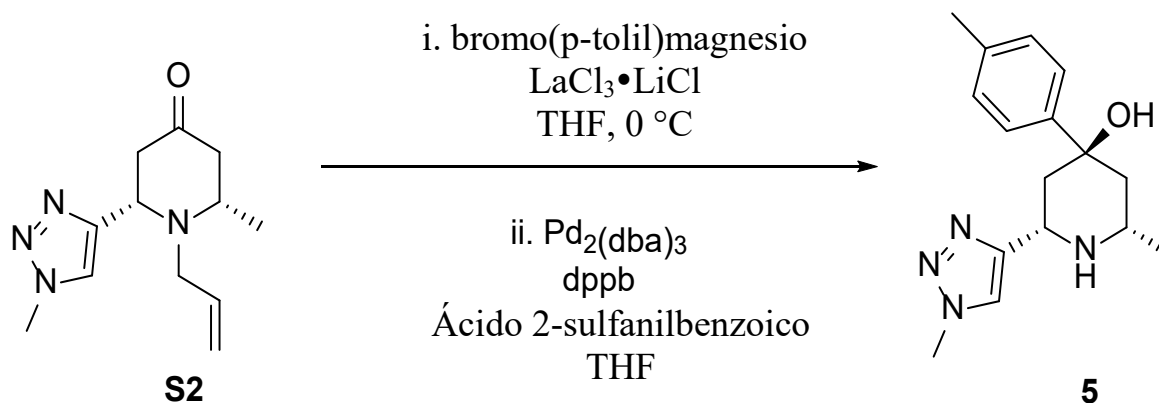
El Compuesto **3** se preparó a partir del Compuesto **S1** siguiendo el método descrito para el Compuesto **1**. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio 10 mM) para proporcionar el Compuesto de título **3** (2 mg, 1 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.28 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.55 (dt, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.60 (dd, J = 13.4, 11.8 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 306,12473, encontrado 307,32 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 4*(2S,4S,6S)-4-(4-clorofenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (4)*

A una mezcla del compuesto **S2** (100 mg, 0,4268 mmol) en THF (2 ml) se añadió una

solución de éter dietílico de bromo-(4-clorofenil)magnesio (1 ml de 1 M, 1,000 mmol) a -20 °C (1:15). Después de la adición, se obtuvo UPLC, que indicó conversión completa. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y después se calentó hasta temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con agua (1 ml) y acetato de etilo (4 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo adicional (2 x 2 ml), y la capa orgánica combinada se pasó por un separador de fases, se concentró, y se diluyó mínimamente en DCM y se cargó en una columna de gel de sílice para purificación (Gradiente: 0-10 % MeOH en DCM) para proporcionar el intermedio.

En una cámara de bioseguridad con guantes inerte, a una mezcla de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 mg, 0,004368 mmol) y dppb (5 mg, 0,01172 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (30 mg, 0,1946 mmol). La mezcla se agitó en argón durante 10 minutos (9:30). En este momento, a la mezcla se añadió el intermedio (60 mg, 0,1730 mmol) en THF (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. En este momento, la reacción se diluyó con TBME (6 ml) y 1 M HCl (5 ml). Las capas se mezclaron, y la capa orgánica se retiró y se extrajo con 1 M de HCl (5 ml). La capa orgánica se retiró, y la capa acuosa combinada se filtró a través de un filtro de 0,45 micrones, se lavó con TBME adicional (5 ml), se ajustó el pH con una combinación de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 6 M de NaOH hasta pH ~11. La mezcla turbia se extrajo después con DCM (3 x 5 ml), y la capa orgánica combinada se pasó por un separador de fases y se concentró para producir el compuesto **4** del título (37,5 mg, 65 %) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.38 (dtd, J = 12.6, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.59 (dd, J = 13.6, 11.2 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 306,12473, encontrado 307,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 5*(2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-(p-tolil)piperidin-4-ol (5)*

El **compuesto S2** (20 mg, 0,08536 mmol) se diluyó con una solución de THF de clorolito;triclorolantano (145 µL de 0,6 M, 0,0870 mmol) y se enfrió hasta -20 °C. En este momento, se añadió bromo(p-tolil)magnesio (200 µL de 1 M, 0,200 mmol a -20 °C (1:15). Después de la adición, se obtuvo UPLC, que indicó conversión completa. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml) y acetato de etilo (2 ml) y después se calentó hasta temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 2 ml), y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

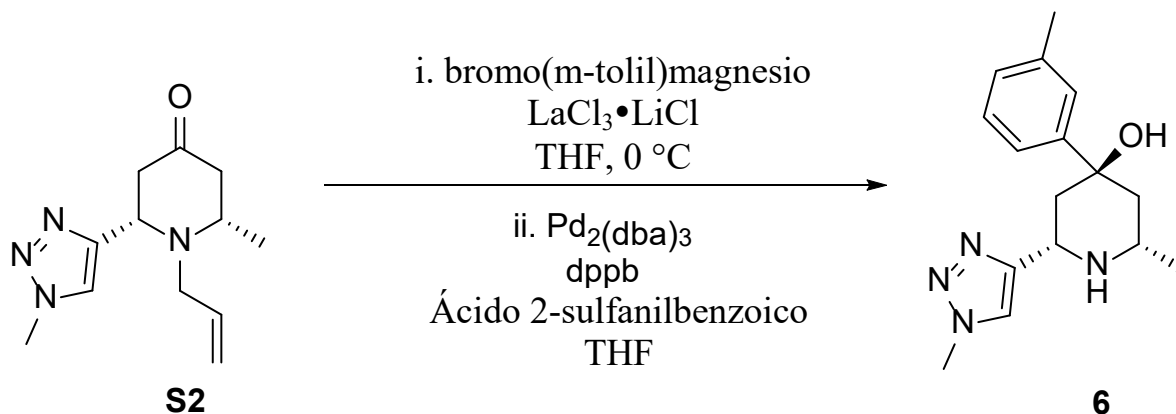
La mezcla bruta se diluyó con THF (0,2 ml), y se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (14 mg, 0,09080 mmol). En una cámara de bioseguridad con guantes inerte, se preparó una solución de dppb (2 mg, 0,004690 mmol) y Pd₂(dba)₃ (2 mg, 0,002184 mmol) en THF (0,2 ml) y, después de 5 minutos de mezclado, la mezcla marrón claro se añadió a la mezcla intermedia y la solución formada se agitó durante 5 minutos. En este momento, la reacción se diluyó con acetato de etilo (1 ml) y 1 M de TFA (2 x 0,75 ml). La capa acuosa se combinó y purificó por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético). El compuesto de título **5** (8,3 mg, 24 %) se aisló como un sólido amorfo claro ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,24 (s,

1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,79 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 2,40 (t, J = 13,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

ESI-MS m/z calc. 286,17935, encontrado 287,36 (M+H)⁺.

Compuesto 6

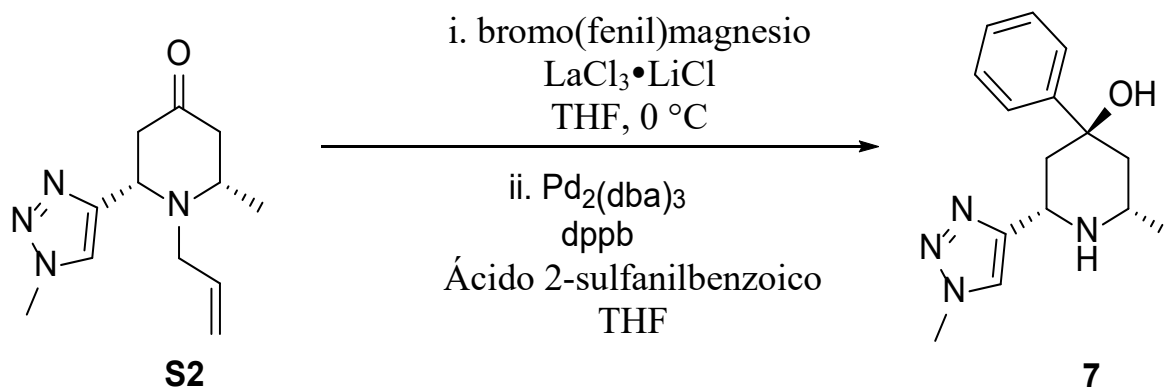
(2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-(m-tolil)piperidin-4-ol (**6**)



El compuesto **6** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **5**, con purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo al 5-98% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar el Compuesto de título **6** (8,3 mg, 24 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.30 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 7.10 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.42 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 27.8, 13.0 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 286,17935, encontrado 287,32 (M+H)⁺.

Compuesto 7

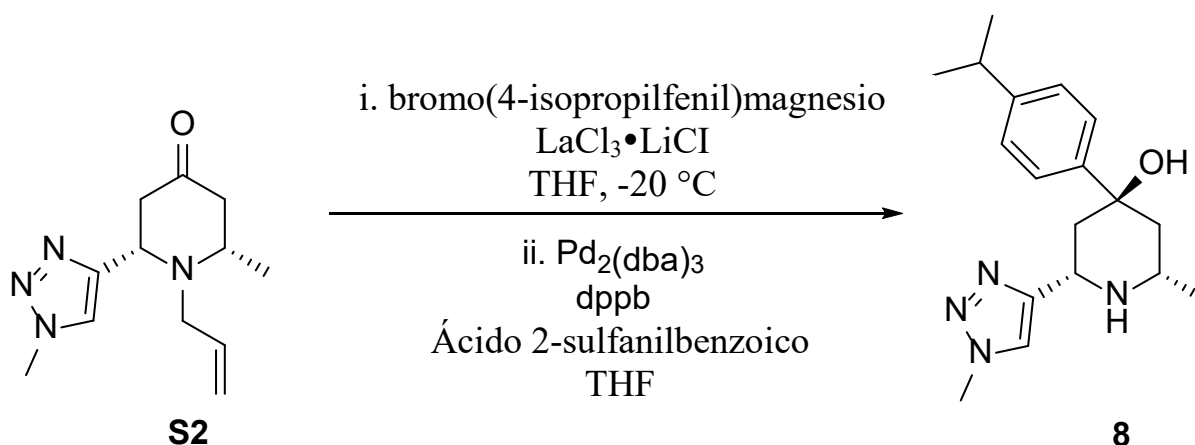
(2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-(fenil)piperidin-4-ol (**7**)



El compuesto **7** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **5**, con purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo al 5-98 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar el Compuesto de título **7** (8,9 mg, 25 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 2.43 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 272,1637, encontrado 273,32 (M+H)⁺.

Compuesto 8

(2S,4S,6S)-4-(4-isopropilfenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (8)



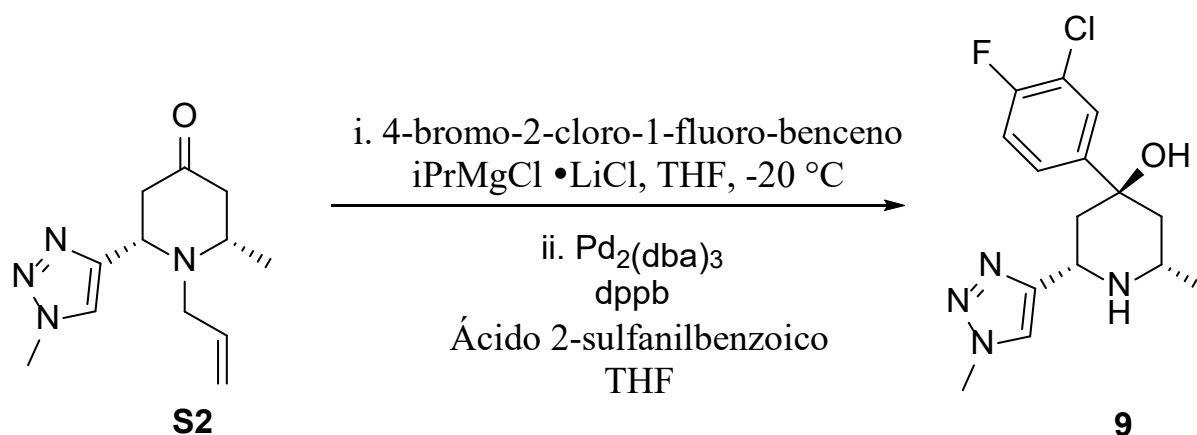
i. A una solución del compuesto **S2** (80 mg, 0,3414 mmol) en THF (0,4 ml) se añadió una solución THF de clorolito;triclorolantano (580 µL de 0,6 M, 0,3480 mmol), y la mezcla se enfrió hasta -20 °C. En este momento, se añadió bromo-(4-isopropilfenil)magnesio (1,2 ml

de 0,5 M, 0,6000 mmol) a -20 °C. Después de 10 minutos, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (0,1 ml) y después se calentó hasta temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con agua (2 ml) y EtOAc (2 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío para producir un residuo bruto.

ii. La mezcla bruta se diluyó con THF (0,4 ml), y se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (56 mg, 0,3632 mmol). En una cámara de seguridad con guantes, se preparó una solución de dppb (4 mg, 0,009379 mmol) y Pd₂(dba)₃ (4 mg, 0,004368 mmol) y, después de 30 minutos de mezclado, la mezcla marrón claro se añadió a la solución intermedia. Las mezclas se agitaron. Después de 30 minutos, se observó una conversión completa. La mezcla se diluyó con TBME (5 ml), seguido de 1 M de HCl (2 x 5 ml). La capa acuosa se retiró y se combinó y luego se ajustó el pH con NaOH acuoso (6 M, 1,7 ml) seguido de cloruro de amonio acuoso saturado para alcanzar el pH ~9. La mezcla se diluyó y se extrajo con TBME (3 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se filtró por un separador de fases y se concentró hasta un residuo bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación C8 Waters XBridge; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua al 5-98 % con hidróxido de amonio 10 mM) para proporcionar el Compuesto de título **8** (23 mg, 21 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.53 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 2.90 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.63 (m, 3H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 314,21066, encontrado 315,32 (M+H)⁺.

Compuesto 9

(2S,4S,6S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (9)



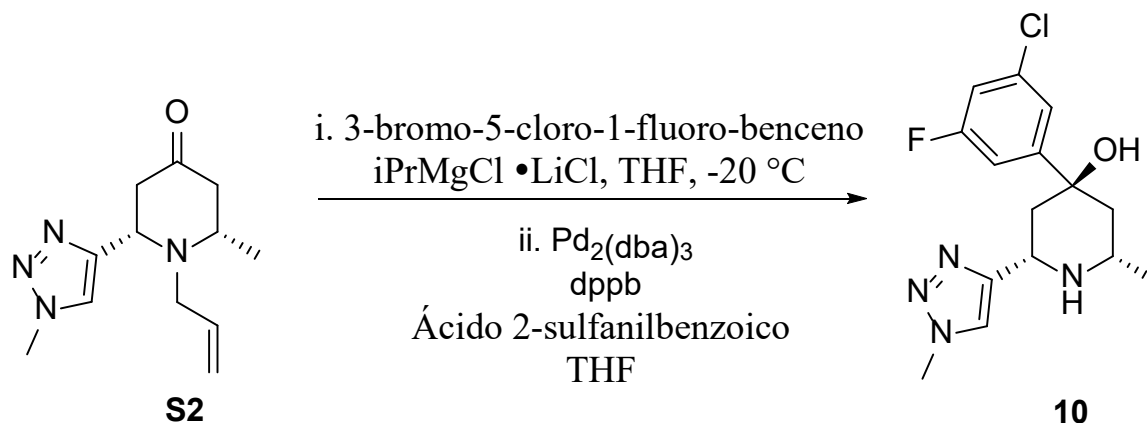
i. Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-1-fluoro-benceno (54 mg, 0,258 mmol) se diluyó en THF (0,25 ml). A la mezcla enfriada hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió Turbo Grignard (200 μL de 1,3 M, 0,260 mmol). Las mezclas se agitaron durante 30 minutos (11:00), en cuyo momento se añadió una solución de THF (0,25 ml) del compuesto **S2** (20 mg, 0,0854 mmol) y las reacciones se agitaron durante 45 minutos. En este momento, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (2 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 ml), y la capa orgánica combinada se pasó por un separador de fases, se concentró, y se usó en la siguiente etapa directamente.

ii. Una mezcla de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0,00218 mmol) y 4-difenilfosfanilbutil (difenil)fosfano (2 mg, 0,00469 mmol) en THF (0,25 ml) se agitó a temperatura ambiente en argón durante 15 minutos. En este momento, el intermedio de la etapa i, (2S,4S,6S)-1-alil-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-4-ol, y ácido 2-sulfanilbenzoico (15 mg, 0,0973 mmol) en THF (0,25 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La reacción se extrajo con 1 M de HCl (2 x 750 μL) y se purificó directamente por HPLC de fase inversa. (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua 5-98 % con 5 mM de ácido clorhídrico). El compuesto de título **9** se aisló como un sólido blanco. (7,6 mg, 23 %) ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 7,1, 2,4$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 8,7, 4,5, 2,4$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 12,5, 3,1$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98 - 3.81 (m,

1H), 2,51 (dd, J = 14,5, 12,5 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 324,11533, encontrado 325,34 (M+H)⁺.

Compuesto 10

(2S,4S,6S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**10**)



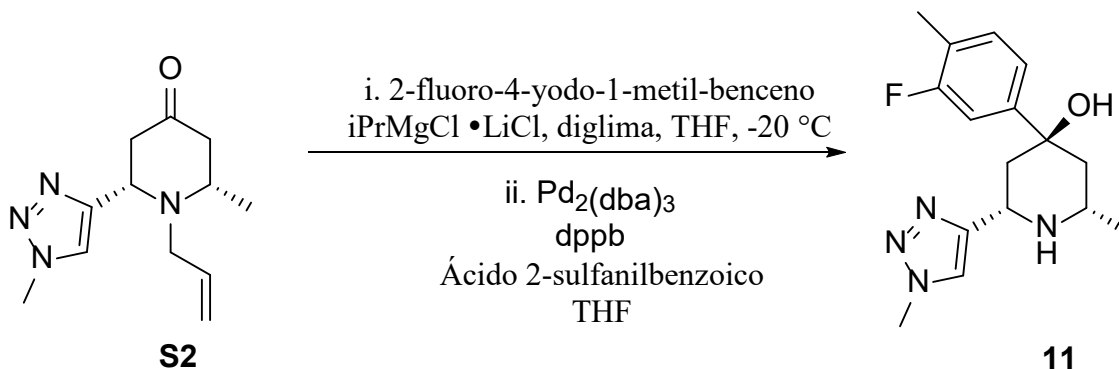
i. Una mezcla de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (67 mg, 0,320 mmol) se diluyó en THF (0,25 ml). A la mezcla enfriada hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió Turbo Grignard (250 μL de 1,3 M, 0,325 mmol) seguido de diglima (50 μL , 0,349 mmol). Las mezclas se agitaron durante 30 minutos, en cuyo momento se añadió una solución de THF (0,25 ml) del compuesto **S2** (25 mg, 0,107 mmol) y las reacciones se agitaron durante 45 minutos. En este momento, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (2 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 ml), y la capa orgánica combinada se pasó por un separador de fases, se concentró, y se usó en la siguiente etapa directamente.

ii. Una mezcla de $Pd_2(dba)_3$ (2,5 mg, 0,00273 mmol) y 4-difenilfosfanilbutil (difenil)fosfano (2,5 mg, 0,00586 mmol) en THF (0,25 ml) se agitó a temperatura ambiente en argón durante 15 minutos. En este momento, se añadió el intermedio y el ácido 2-sulfanilbenzoico (18 mg, 0,117 mmol) en THF (0,25 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La reacción se extrajo con 1 M de HCl (2 x 750 μL) y se purificó directamente por HPLC de fase inversa. (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua con 5 mM de ácido clorhídrico). El título de Compuesto **10** se aisló como un sólido blanco (17 mg, 43 %). ^1H NMR (300

MHz, Metanol-*d*4) δ 8.08 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.7, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 2.51 (dd, *J* = 14.5, 12.5 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 324,781, encontrado 325,29 (*M*+H)⁺.

Compuesto 11

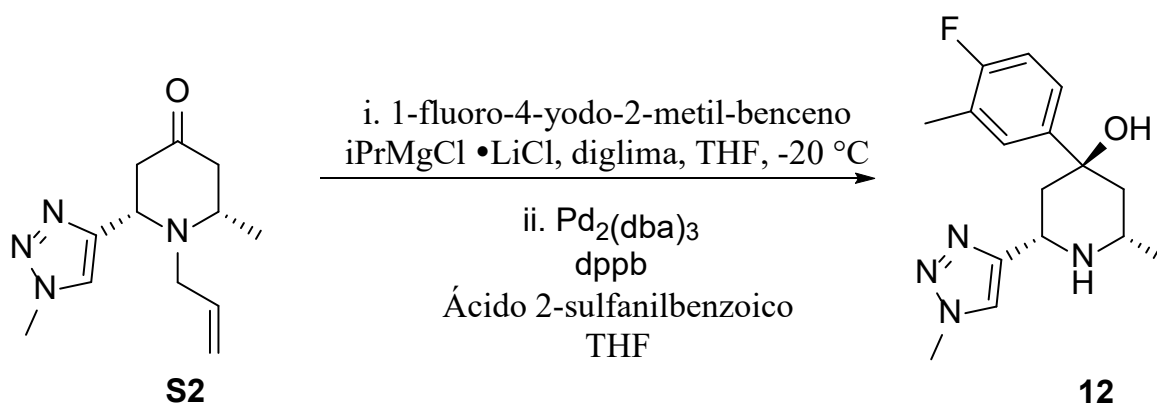
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**11**)



El compuesto **11** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **10**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con ácido clorhídrico de 5 mM) proporcionó el Compuesto de título **11** (18,3 mg, 50 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.46 - 9.18 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.77 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.08 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.88 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 304,363, encontrado 305,34 (*M*+H)⁺.

Compuesto 12

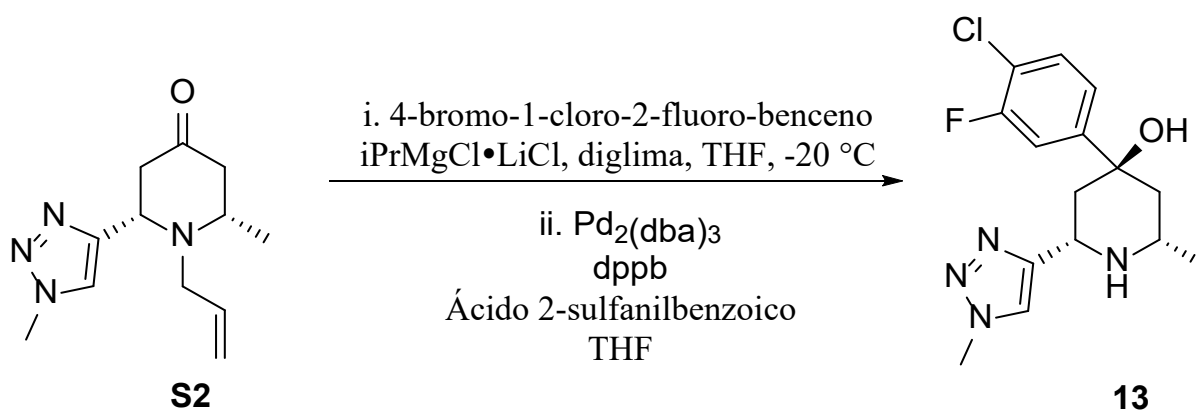
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**12**)



El compuesto **12** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **10**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua con ácido clorhídrico de 5 mM) proporcionó el Compuesto de título **12** (4,6 mg, 12 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.05 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.76 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 2.25 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.08 (t, J = 15.7 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 304,363, encontrado 305,34 (M+H)⁺.

Compuesto 13

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**13**)

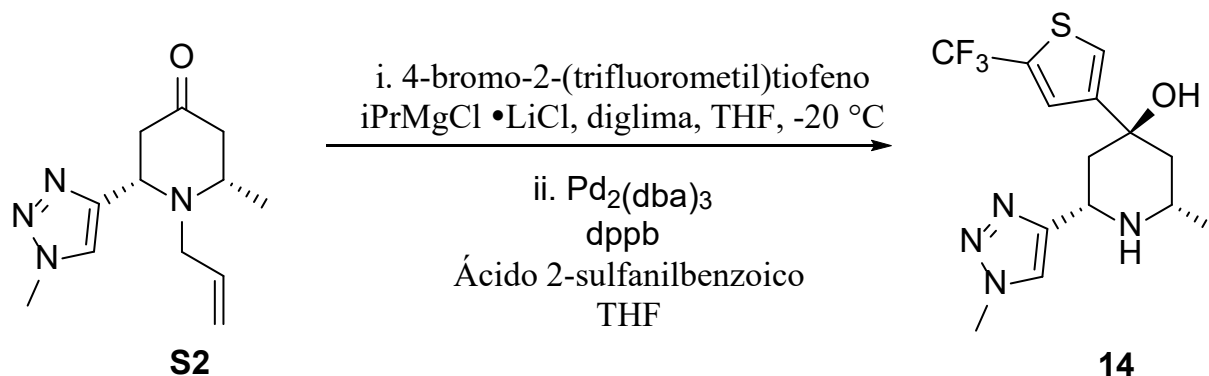


El compuesto **13** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **10**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con ácido clorhídrico de 5 mM) proporcionó el Compuesto de título **13**

(23 mg, 59 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 14.5, 12.6 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 324,781, encontrado 325,29 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 14

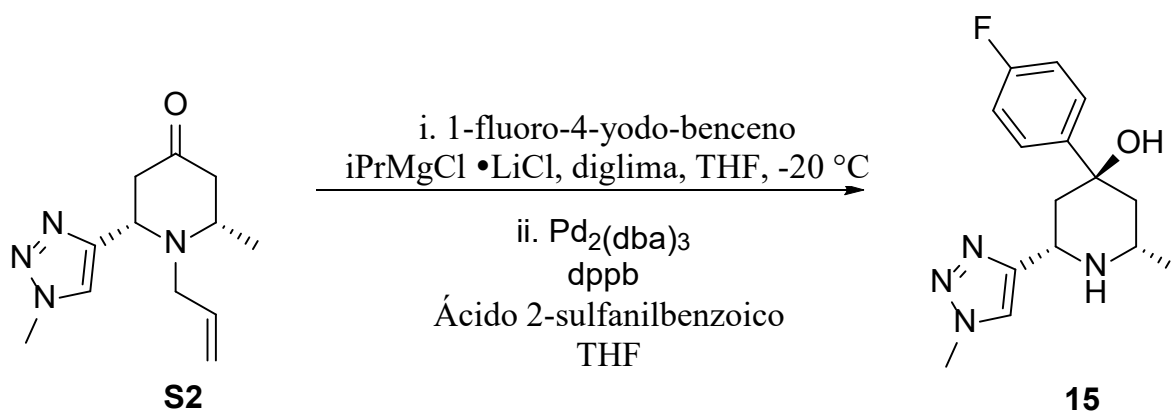
(2*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[5-(trifluorometil)-3-tienil]piperidin-4-ol (**14**)



El compuesto **14** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **10**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua con ácido clorhídrico de 5 mM) proporcionó el Compuesto de título **14** (21 mg, 51 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 346,371, encontrado 347,28 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 15

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**15**)

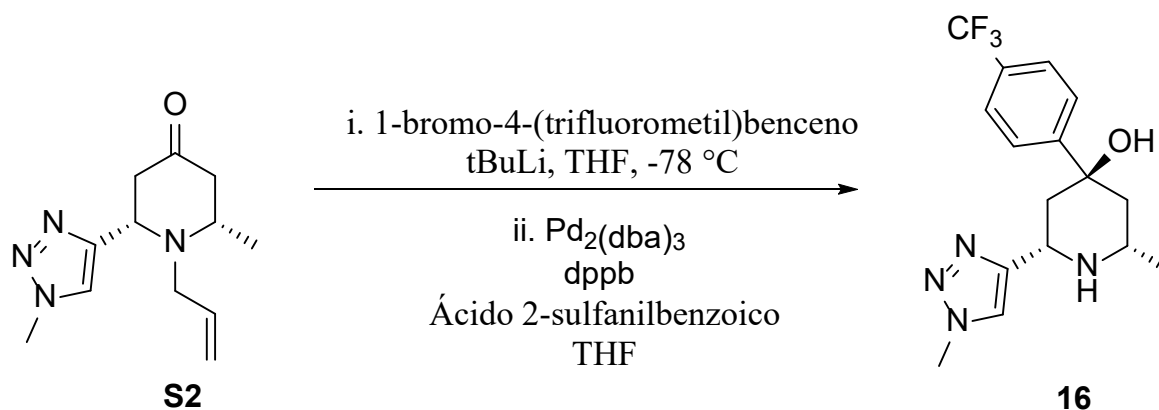


El compuesto **15** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **10**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación

CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con ácido clorhídrico de 5 mM) proporcionó el Compuesto de título **15** (17 mg, 46 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 1H), 7.36 (dt, J = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.82 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.70 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.24 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 290,336, encontrado 291,34 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 16

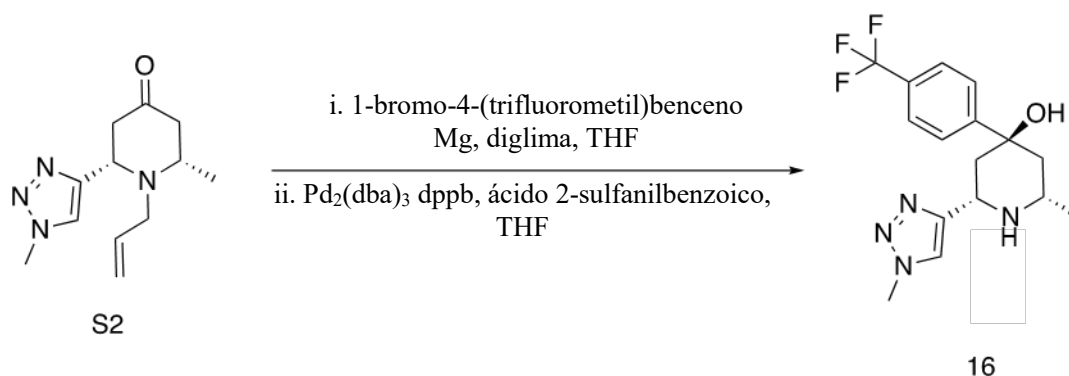
(2*S*,4*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (**16**)



Etapla i: Se enfrió una solución de THF (10 ml) de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (600 μl , 4,285 mmol) hasta -78 °C. En este momento, una solución de pentano de tBuLi (5 ml de 1,7 M, 8,500 mmol) se añadió por goteo durante 20 minutos, y la suspensión amarilla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. En este momento, una solución de THF del compuesto **S2** (5 ml de 0,427 M, 2,135 mmol) se añadió por goteo durante 20 minutos. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se diluyó con éter (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con éter adicional (20 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El material bruto se disolvió mínimamente en DCM y se cargó en una columna de gel de sílice para purificación (Gradiente: 0 - 10 % MeOH en DCM). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se

concentraron. La secuencia se repitió dos veces más y se combinó para la siguiente etapa, aproximadamente 60 % de rendimiento por reacción.

Preparación alternativa de la Etapa i:



A una suspensión de magnesio (1,712 g, 70,44 mmol) en THF (100 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió una gota de 1,2-dibromoetano seguido de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (14,88 g, 66,13 mmol). La mezcla se sonicó durante 5 minutos y se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 hora. La solución se enfrió hasta -10 °C a -15 °C mediante baño de sal helada, y se añadió diglima (3,123 ml, 21,81 mmol), seguido de una solución THF de (2S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ona (49,98 ml de 0,427 M, 21,34 mmol), en forma de gotas. Se continuó con la agitación durante 45 minutos. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se ajustó el pH a pH ~9 con cloruro de amonio (50 ml), se extrajo con éter (2 x 100 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El concentrado se diluyó mínimamente en DCM y se cargó en una columna en gel de sílice para purificación (Gradiente: 0 - 10 % de MeOH en DCM). Las fracciones que contienen el producto se agruparon y se concentraron para producir (2S,4S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (4,350 g, 51 %) ESI-MS m/z calc. 380,1824, encontrado 381,2 (M+H)⁺ como un sólido blancuzco, que se usó en la siguiente etapa.

Etapa ii: Al intermedio (1,756 g, 4,496 mmol) diluido con THF (5 ml) se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (740 mg, 4,607 mmol). En una cámara de seguridad con guantes inerte,

se preparó una solución de dppb (20 mg, 0,04690 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0,02184 mmol) en THF (5 ml) y después de 10 minutos de mezclado, la solución marrón claro se añadió a la solución anterior. La solución marrón recién formada se agitó durante 35 minutos. En este momento, la mezcla se diluyó con TBME (30 ml), seguido de 1 M de HCl (2 x 20 ml). La capa acuosa se retiró y se combinó y luego se ajustó el pH con NaOH acuoso (7,4 ml de 6 M, 44,40 ml) seguido de ~1 ml de cloruro de amonio acuoso saturado para alcanzar el pH ~9. La mezcla se diluyó y se extrajo con TBME (3 x 20 ml), y la capa orgánica combinada se secó con salmuera (20 ml) que se ajustó con pH con cloruro de amonio acuoso saturado hasta pH ~9. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, y a la suspensión se añadió resina MP-TMT (350 mg, 0,66 mmol/g) y la suspensión se agitó por 2 horas, y después se filtró y se concentró. La espuma se diluyó en 30 ml de TBME y a la solución amarilla se añadió una solución de dioxano de HCl (1,2 ml de 4 M, 4,800 mmol) por goteo, lo que resultó inmediatamente en una pérdida de color en la mezcla y un precipitado blanco. La suspensión se agitó durante 3 minutos y después se filtró, se enjuagó con TBME adicional, y se secó durante 3 días a 70 °C para producir el compuesto de título **16** (1,463 g, 84 %) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.49 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.40 (dtd, J = 12.9, 6.5, 2.9 Hz, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 13.6, 11.2 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 340,1511, encontrado 341,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparación y caracterización de la Forma A de Compuesto 16:

A (2S,4S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil) fenil]piperidin-4-ol (1,534 g, 3,928 mmol) diluido con THF (4,365 ml) se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (646,0 mg, 4,022 mmol). En una cámara de seguridad con guantes inerte, se preparó una solución de dppb (17,47 mg, 0,04096 mmol) y Pd_2dba_3 (17,47 mg, 0,01908 mmol) en THF (4,365 ml) y después de 10 minutos de mezclado, la solución marrón claro se añadió a la mezcla anterior. La solución marrón recién formada se agitó durante 35 min. En este momento, la mezcla se diluyó con TBME (30 ml) seguido de 1 N HCl (2 x 20 ml). La capa

acuosa se retiró y se combinó y después se ajustó el pH con NaOH acuoso (6,463 ml de 6 M, 38,78 ml) seguido de ~1 ml de cloruro de amonio acuoso saturado para alcanzar el pH ~9. La mezcla se diluyó y se extrajo con TBME (3 x 20 ml), y la capa orgánica combinada se secó con salmuera (10 ml) que se ajustó con pH con cloruro de amonio acuoso saturado hasta pH ~9. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, y se filtró por una almohadilla de Florisil y se rotó lentamente mientras se permite la cristalización a un sólido blanco denso.

El material se diluyó en MTBE para homogeneizar, y después se concentró lentamente mientras se observaba un sólido blanco denso que se precipitaba fuera de la solución. El sólido blanco resultante se secó al vacío durante toda la noche a 60 °C.

Difracción de rayos X en polvo

El difractograma de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma A del Compuesto 16 se adquirió a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 3D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a una tensión de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre ($1,54060 \text{ \AA}$). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película de mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de aproximadamente 3° a aproximadamente $40^\circ 2\theta$ con un tamaño de paso de $0,0131303^\circ$ y 49s por paso. Los resultados se ilustran en la **Figura 1** y la tabla a continuación:

Picos de XRPD	Ángulo ($^\circ 2\theta \pm 0.2$)	Intensidad %	Picos de XRPD	Ángulo ($^\circ 2\theta \pm 0.2$)	Intensidad %
1	19,9	100,0	10	26,1	15,8
2	20,0	60,3	11	23,8	15,0
3	10,9	28,5	12	21,7	14,4

4	20,6	26,6	13	18,2	14,4
5	20,5	24,0	14	23,3	13,3
6	16,1	20,4	15	26,2	12,9
7	17,5	19,6	16	14,1	12,9
8	19,3	19,6	17	21,4	10,9
9	22,8	16,9	18	15,4	10,1

Análisis termogravimétrico (TGA):

El análisis termogravimétrico de la Forma A del Compuesto 16 se midió mediante el uso del TA5500 Discovery TGA. Una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg en una bandeja de platino abierta. El programa se estableció para calentarse desde el ambiente a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto a 350 °C con purga de nitrógeno. El termograma TGA muestra una pérdida de peso mínima desde la temperatura ambiente hasta 250 °C. El termograma TGA se muestra como la **Figura. 2**.

Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC):

El análisis de DSC de la Forma A del Compuesto 16 se midió mediante el uso de TA Instruments TA2500 DSC. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en una bandeja sellada de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa se estableció con una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto a una temperatura de 250 °C. El termograma (**Figura 3**) muestra un pico endotérmico a 147 °C.

RMN de estado sólido

Se utilizó un espectrómetro de orificio ancho Bruker-Biospin de 400 MHz equipado con una sonda HFX Bruker-Biospin de 4 mm. Las muestras se empaquetaron en rotores de ZrO de 4 mm₂ y se centrifugaron en condiciones de Giro de Ángulo Mágico (MAS) con una

velocidad de giro establecida típicamente en 12.5 kHz. El tiempo de relajación de protones se midió mediante el uso de un experimento de relajación de recuperación de saturación de ^1H MAS T_1 para establecer un retraso de reciclado adecuado del experimento de MAS de polarización cruzada (CP) de ^{13}C . El tiempo de relajación con flúor se midió mediante el uso de un experimento de relajación de recuperación de saturación ^{19}F MAS T_1 para establecer un retraso de reciclado adecuado del experimento de MAS ^{19}F . El tiempo de contacto del CP de los experimentos de CPMAS de carbono se estableció en 2 ms. Se empleó un pulso de protones CP con aumento lineal (del 50 % al 100 %). La coincidencia Hartmann-Hahn de carbono se optimizó en la muestra de referencia externa (glicina). Tanto los espectros de carbono y flúor se registraron con desacoplamiento de protones mediante el uso de una secuencia de desacoplamiento TPPM15 con la intensidad de campo de aproximadamente 100 kHz. Los resultados se muestran en la **Figura 4** (^{13}C CPMAS) y en las tablas siguientes:

^{13}C CPMAS SSNMR

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	153,5	3,57
2	151,5	5,83
3	126,9	3,7
4	125,1	1,05
5	123,9	0,95
6	122,1	5,34
7	73,6	6,95
8	49,9	10
9	47,2	3,72

10	37,2	9,7
11	23,0	7,77

¹⁹F SSNMR

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-58,0	10

Elucidación de un monocristal:

Los cristales individuales que tienen la estructura de la Forma A del Compuesto 16 se cultivaron a partir del experimento de ciclo de DVS a temperatura ambiente (25 ± 2 °C) a partir de 0 %-95 %-0 % de humedad relativa. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K α ($\lambda = 1.54178$ Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen a continuación.

Elucidación de cristal único de la Forma A del Compuesto 16 a 100 K

Sistema del cristal	Ortorrómbico
Grupo de espacio	P212121
a (Å)	5,02810(10)
b (Å)	9,0057(2)
c (Å)	34,4600(8)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	1560,40(6)

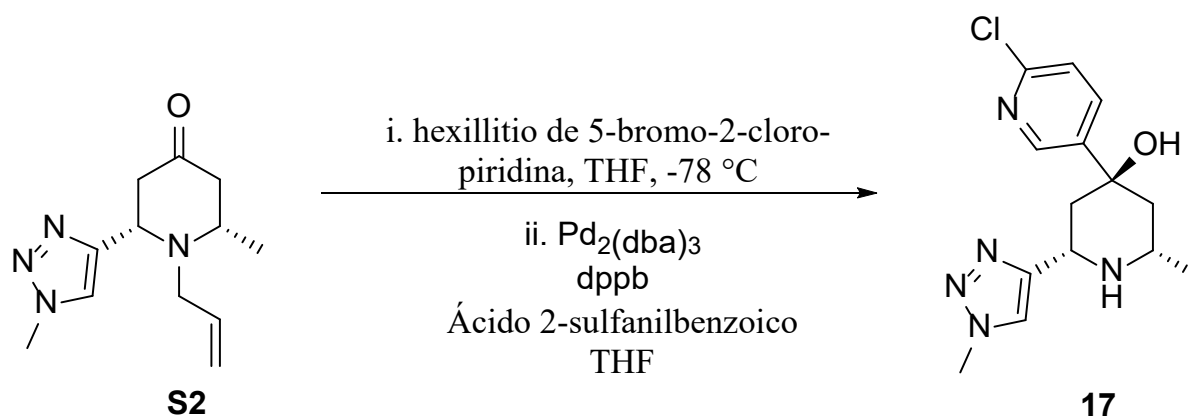
Z/Z'	4/1
Temperatura	100K

Elucidación de cristal único de la Forma A del Compuesto 16 a 298 K

Sistema del cristal	Ortorrómbico
Grupo de espacio	P212121
a (Å)	5,11990(10)
b (Å)	9,1779(2)
c (Å)	34,4956(8)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	1620,95(6)
Z/Z'	4/1
Temperatura	298K

Compuesto 17

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(6-cloro-3-piridil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**17**)



Etapas: Una mezcla de 5-bromo-2-cloropiridina (38 mg, 0,198 mmol) en THF (0,2 ml) se enfrió hasta -78 °C. En este momento, se añadió hexillitio (85 µL de 2,3 M, 0,196 mmol), y

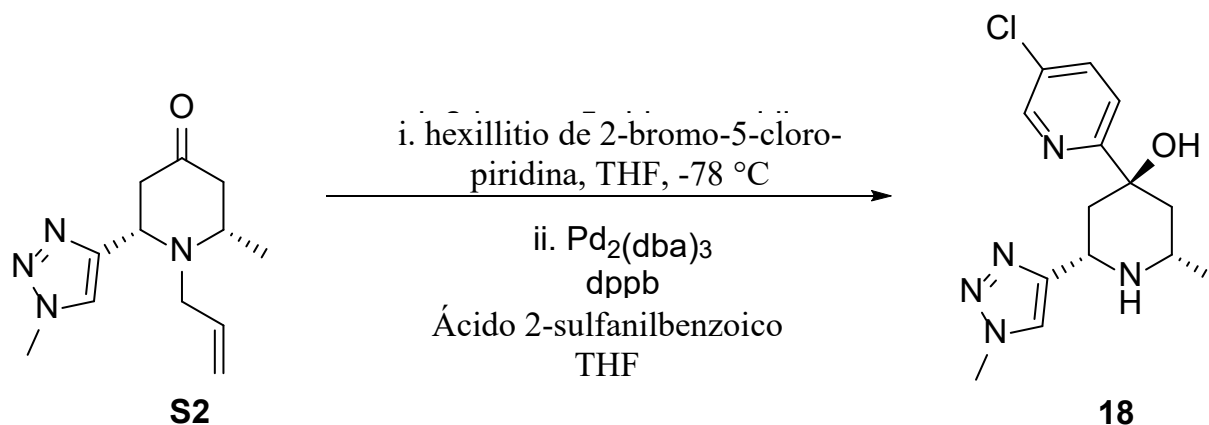
la mezcla se agitó a esta temperatura por 15 minutos. La reacción se tornó azul en 5 minutos. En este momento, una solución de THF del compuesto **S2** (0,2 ml de 0,5 M, 0,100 mmol) se añadió durante 30 segundos. Después de 5 minutos, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml), y acetato de etilo (2 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 2 ml), y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se diluyó mínimamente en DCM y se cargó en una columna en gel de sílice para purificación (0 - 10 % MeOH en DCM). Se aislaron dos puntos, que se correlacionaron con los diastereómeros mayores y menores. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y concentraron.

Etapa ii: El intermedio se diluyó con THF (250 μ L), y se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (17 mg, 0,110 mmol). En una cámara de seguridad con guantes, se preparó una solución de dppb (2 mg, 0,00469 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0,00218 mmol) en THF (250 μ L) se preparó y, después de 5 minutos de mezclado, la mezcla marrón claro se añadió a la solución intermedia. Las mezclas se agitaron (8:20). Después de 5 minutos, se observó una conversión completa. La mezcla se diluyó y se dividió con 1 M de HCl (2 x 750 μ L). La capa acuosa combinada se ajustó con pH con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 ml), seguido de extracción con DCM (3 x 5 ml). La capa orgánica se pasó por un separador de fases y se concentró para producir el compuesto de título que proporciona el

Compuesto de título **17** (7,6 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 2.58 - 2.45 (m, 1H), 2.29 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.20 - 1.97 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 307,12, encontrado 308,32 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 18

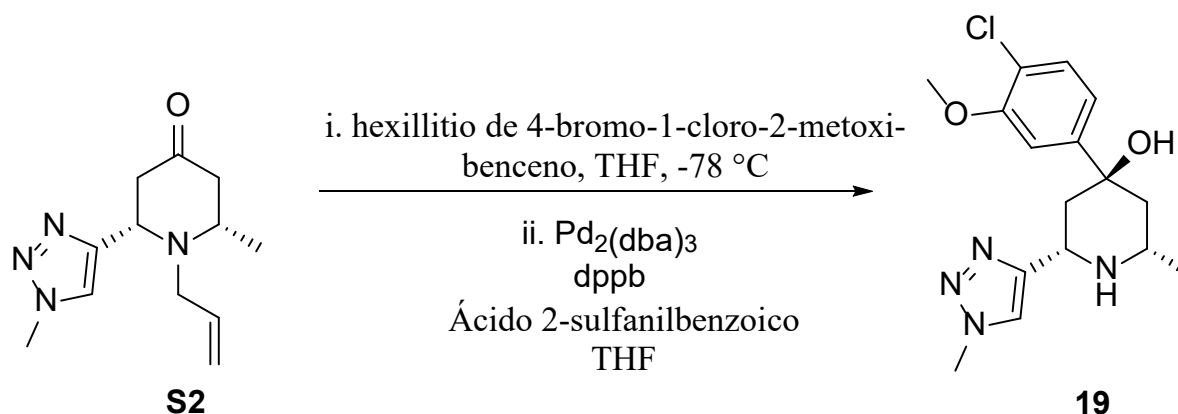
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(5-cloro-2-piridil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**18**)



El compuesto **18** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **17**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionó el Compuesto de título **18** (3,1 mg, 5 %) como un aceite transparente. ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*4) δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 307,12, encontrado 308,36 (M+H)⁺.

Compuesto 19

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**19**)

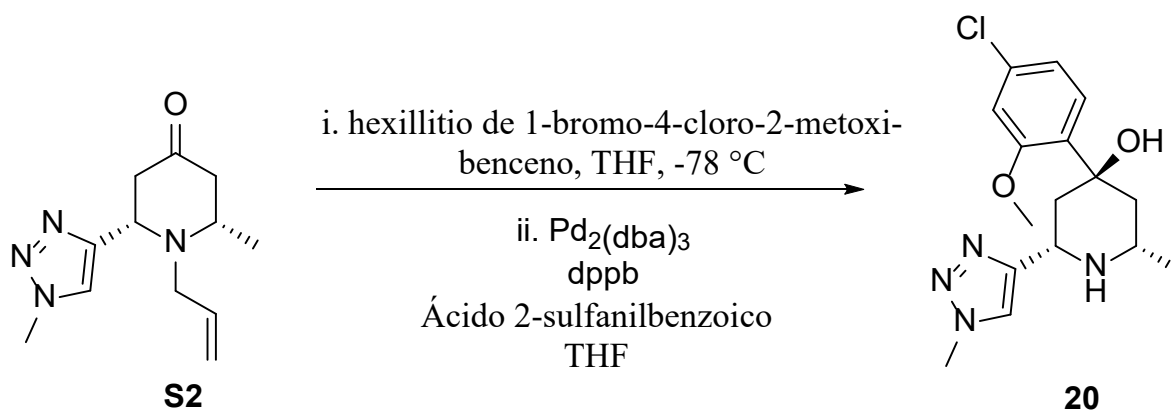


El compuesto **19** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para

el compuesto **17**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionó el Compuesto de título **19** (3,8 mg, 8 %) como un aceite transparente. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.92 (s, 4H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.24 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 336,135, encontrado 337,30 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 20

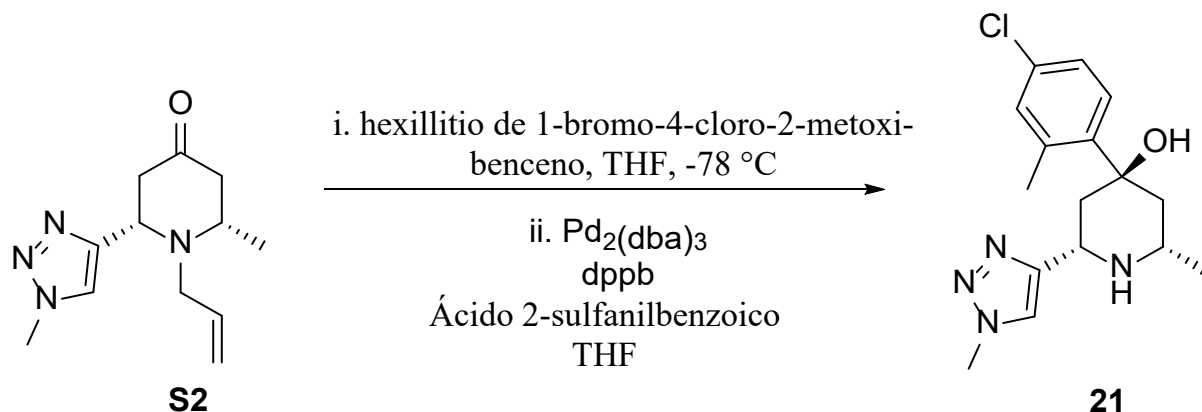
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**20**)



El compuesto **20** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **17**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionó el Compuesto de título **20** (7,3 mg, 16 %) como un aceite transparente. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 4.96 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.90 (s, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.88 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 336,135, encontrado 337,35 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 21

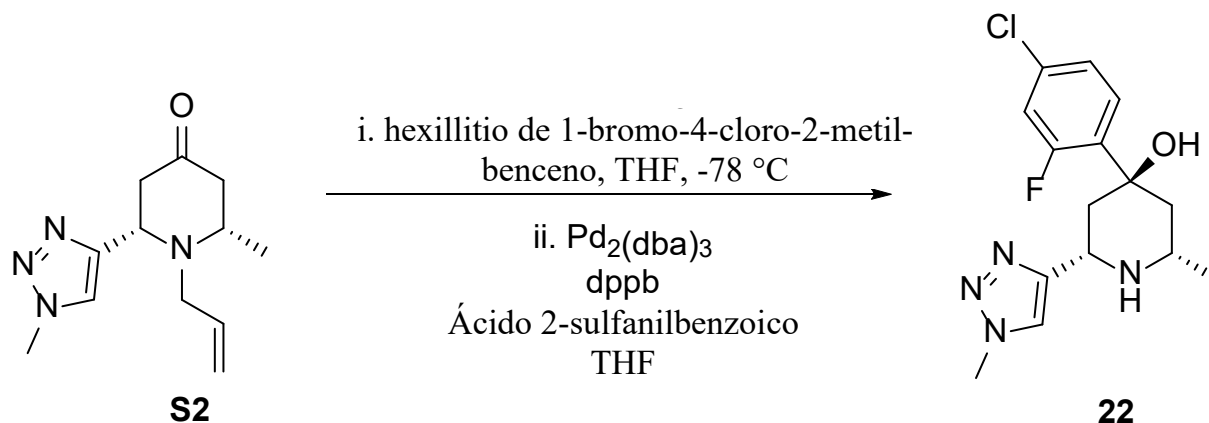
(2S,4S,6S)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**21**)



El compuesto **21** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **17**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionó el Compuesto de título **21** (3,8 mg, 9 %) como un aceite transparente. ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.08 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 21.7, 13.0 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 320,140, encontrado 321,32 (M+H)⁺.

Compuesto 22

(2S,4S,6S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**22**)

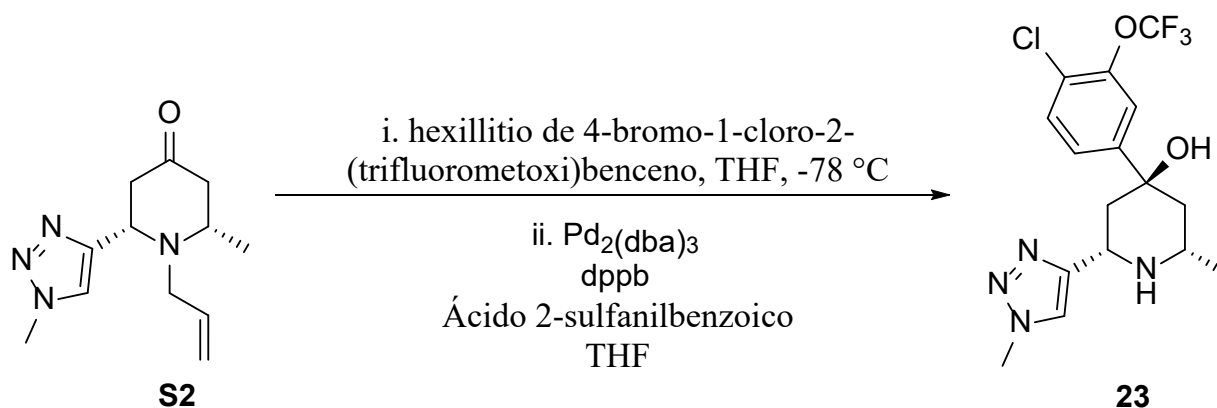


El compuesto **22** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para

el compuesto **17**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionó el Compuesto de título **22** (5,7 mg, 12 %) como un aceite transparente. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 4.99 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.20 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 324,115, encontrado 325,29 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 23

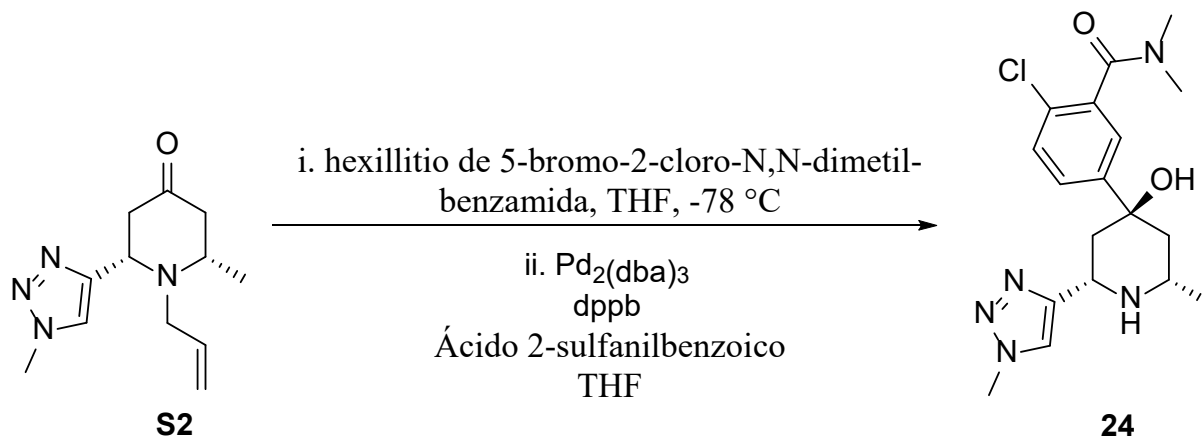
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-2-metil-
6-(1-metiltriazo-4-il)piperidin-4-ol (**23**)



El compuesto **23** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **17**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionó el Compuesto de título **23** (22,3 mg, 44 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.90 (p, J = 7.0, 6.5 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 14.4, 12.6 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 390,107, encontrado 391,22 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 24

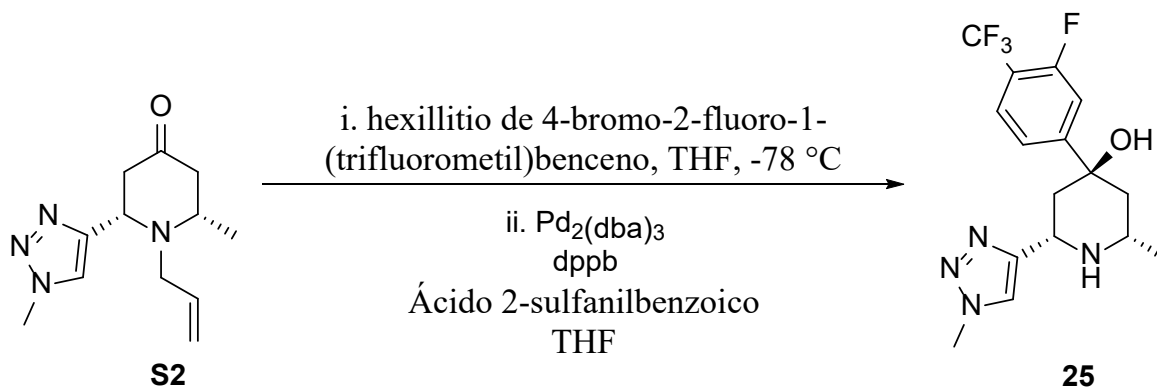
2-cloro-5-[(2S,4S,6S)-4-hidroxi-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-piperidil]-N,N-dimetilbenzamida (24)



El compuesto **24** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **17**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionó el Compuesto de título **24** (3 mg, 6 %) como un aceite transparente. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.06 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 377,162, encontrado 378,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 25

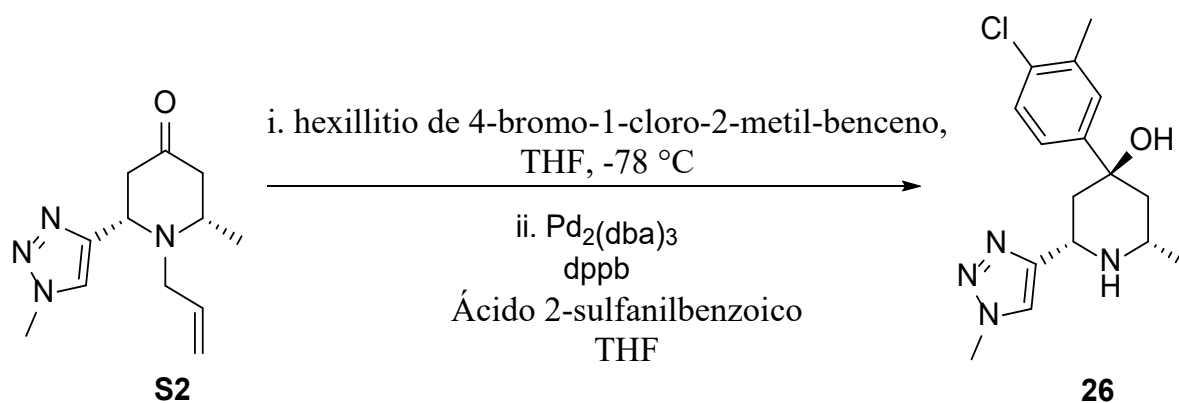
(2S,4S,6S)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (25)



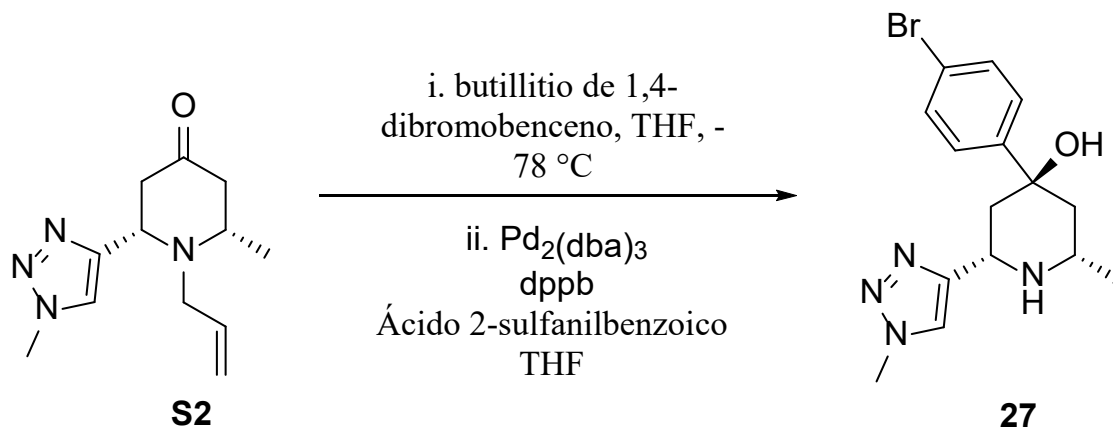
El compuesto **25** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **17**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionó el Compuesto de título **25** (8,4 mg, 17 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.92 (dd, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.24 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 358,142, encontrado 359,29 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 26

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**26**)



El compuesto **26** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **17**. Purificación por HPLC de fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: 5-98 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) proporcionó el Compuesto de título **26** (12,6 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.96 (dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 320,140, encontrado 321,28 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 27*(2S,4R,6S)-4-(4-bromofenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (27)*

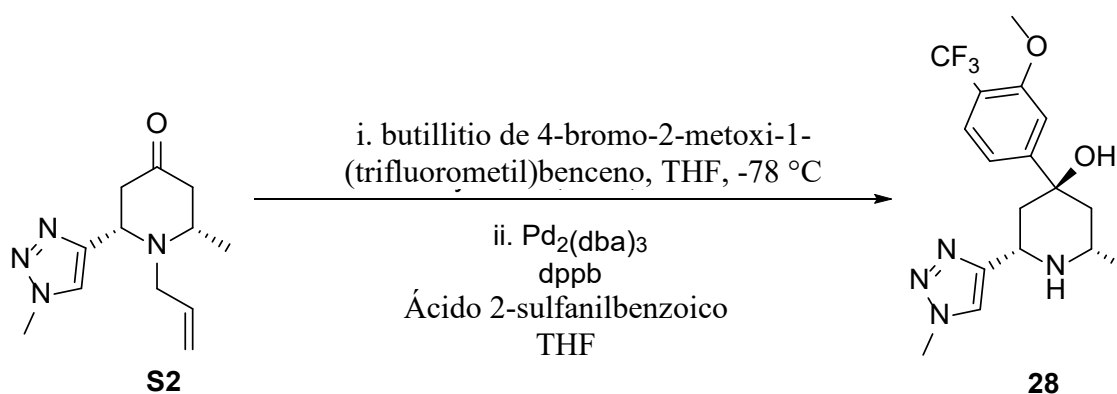
Etapa i: Una mezcla de 1,4-dibromobenceno (120,8 mg, 0,512 mmol) en THF (800 µL) se enfrió hasta -78 °C. En este momento, se añadió butillitio (260 µL de 1,6 M, 0,416 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó a -78 °C por 15 minutos. En este momento, una solución de THF (800 µL) del compuesto **S2** (80 mg, 0,3414 mmol) se añadió gota a gota, y la reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), agua (10 ml), y acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 10 mL), y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta un residuo bruto.

Etapa ii: El intermedio se diluyó con THF (400 µL), y se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (56 mg, 0,363 mmol). En una cámara de seguridad con guantes, se preparó una solución de dppb (4 mg, 0,00938 mmol) y Pd₂(dba)₃ (4 mg, 0,00437 mmol) en THF (400 µL), después de 30 minutos de mezclado, la mezcla marrón claro se añadió a la solución intermedia. Las mezclas se agitaron. Después de 30 minutos, el UPLC indicó una conversión completa. La mezcla se diluyó con TBME (5 ml), seguido de 1 M de HCl (2 x 5 ml). La capa acuosa se retiró y se combinó y luego se ajustó el pH con NaOH acuoso (6 M, 1,7 ml) seguido de cloruro de amonio acuoso saturado para alcanzar el pH ~9. La mezcla se diluyó y se extrajo con TBME (3 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se filtró por un separador de fases y se concentró hasta un residuo bruto, que se purificó por purificación de cromatografía de fase inversa mediante HPLC de fase inversa (Método: Columna Prep C8

Waters XBridge; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua al 5-98% con hidróxido de amonio 10 mM) para proporcionar el Compuesto de título **27** (16,6 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.55 - 7.41 (m, 5H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (dd, J = 12.0, 2.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.01 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 350,0742, encontrado 351,17 ($M+H$) $^+$.

Compuesto 28

(2*S*,4*R*,6*S*)-4-(4-bromofenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**28**)



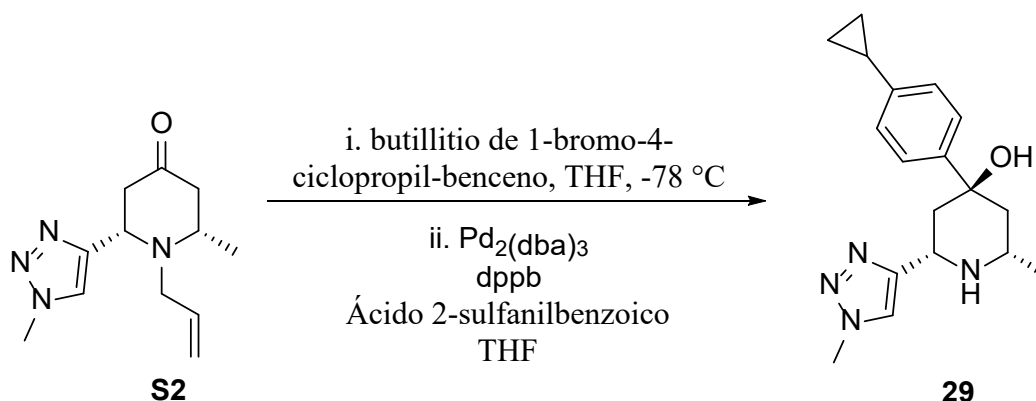
Etapa i: Una mezcla de 4-bromo-2-metoxi-1-(trifluorometil)benceno (220 mg, 0,863 mmol) en THF (1000 μL) se enfrió hasta -78 °C. En este momento, se añadió sec-butil litio (600 μL de 1,4 M, 0,840 mmol), y la mezcla se agitó a esta temperatura por 40 minutos. En este momento, una solución de THF (1000 μL) del compuesto **S2** (100 mg, 0,427 mmol) se añadió durante 30 segundos. La mezcla se agitó después durante 2 minutos, y después se inactivó con 2 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo (4 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 4 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La mezcla se diluyó mínimamente con DCM y se cargó en una columna de gel de sílice para purificación (Gradiente: 0 - 8 % MeOH en DCM). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron y se determinó que eran solo de aproximadamente 80 % de pureza, siendo el resto el material de partida. La mezcla se redisolvió en DCM y se cargó en otra columna de gel de sílice para purificación (0 - 6 % MeOH en DCM). El

producto que contenía fracciones se combinó y se concentró.

Etapa ii: En una cámara de seguridad con guantes, se preparó una solución de dppb (2 mg, 0,004690 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0,002184 mmol) en THF (0,5 ml) y después de 5 minutos de mezclado, la mezcla marrón claro se añadió a una solución del intermedio y ácido 2-sulfanilbenzoico (15 mg, 0,09729 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos. En este momento, las mezclas se diluyeron con TBME (2 ml) y se extrajeron con 1 M de HCl (2 x 1 ml), que después se ajustó al pH a >10 y después se extrajeron con DCM (2 ml). La capa orgánica se pasó con un separador de fases, se concentró hasta un volumen mínimo, y después se diluyó en DCM para purificar el gel de sílice (Gradiente: 0-10 % MeOH en DCM). Las fracciones que contienen el producto se agruparon y se concentraron para producir el Compuesto de título **28** (26 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.93 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.43 (ddd, J = 12.5, 6.5, 3.3 Hz, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.81 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 13.4, 11.4 Hz, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 370,162, encontrado 371,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compuesto 29

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-ciclopropilfenil)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**29**)



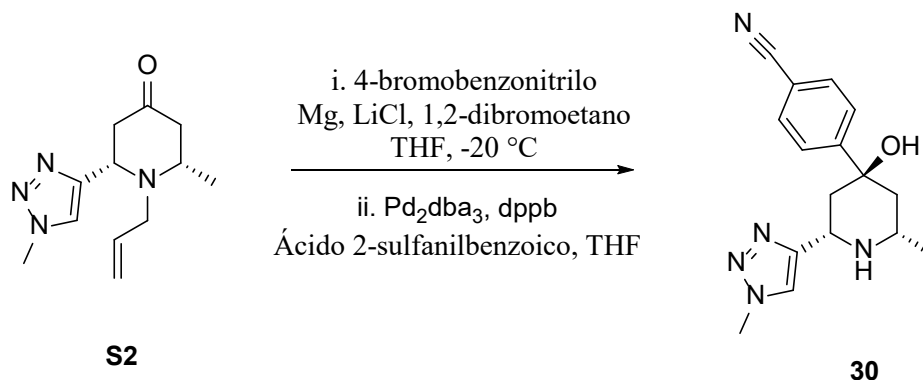
Etapa i: Una mezcla de 1-bromo-4-ciclopropil-benceno (120 mg, 0,609 mmol) en THF (800 μL) se enfrió hasta -78 °C. En este momento, se añadió butillitio (260 μL de 1,6 M, 0,416 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a -78 °C por 10 minutos. A la reacción se añadió

LaCl₃·LiCl (580 µL de 0,6 M, 0,348 mmol), y la reacción se agitó durante 5 minutos. En este momento, una solución de THF (800 µL) del compuesto **S2** (80 mg, 0,341 mmol) se añadió por goteo. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), agua (10 ml), y acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró.

Etapa ii: El intermedio se diluyó con THF (400 µL), y se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (55 mg, 0,357 mmol). En una cámara de seguridad con guantes, se preparó una solución de dppb (4 mg, 0,00938 mmol) y Pd₂(dba)₃ (4 mg, 0,00437 mmol) en THF (400 µl) y después de 30 minutos de mezclado, la mezcla marrón claro se añadió a la solución intermedia. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con TBME (5 ml) seguido de 1 M HCl (2 x 5 ml). La capa acuosa se retiró y se combinó y después se ajustó el pH con NaOH acuoso (6 N, 1,7 ml) seguido de cloruro de amonio acuoso saturado para alcanzar el pH ~9. La mezcla se diluyó y se extrajo con TBME (3 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se filtró por un separador de fases y se concentró hasta un residuo bruto, que se purificó por purificación de cromatografía de fase inversa mediante HPLC de fase inversa (Método: Columna C8 de preparación Waters XBridge; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua al 5-98 % con 10 mM de hidróxido de amonio) para proporcionar el Compuesto de título **29** (19,4 mg, 18 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.47 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.54 (dd, J = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.43 (s, 1H), 2.19 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.68 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.75 - 0.61 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 312,195, encontrado 313,33 (M+H)⁺.

Compuesto 30

4-[(2*S*,4*S*,6*S*)-4-hidroxi-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-piperidil]benzonitrilo (**30**)

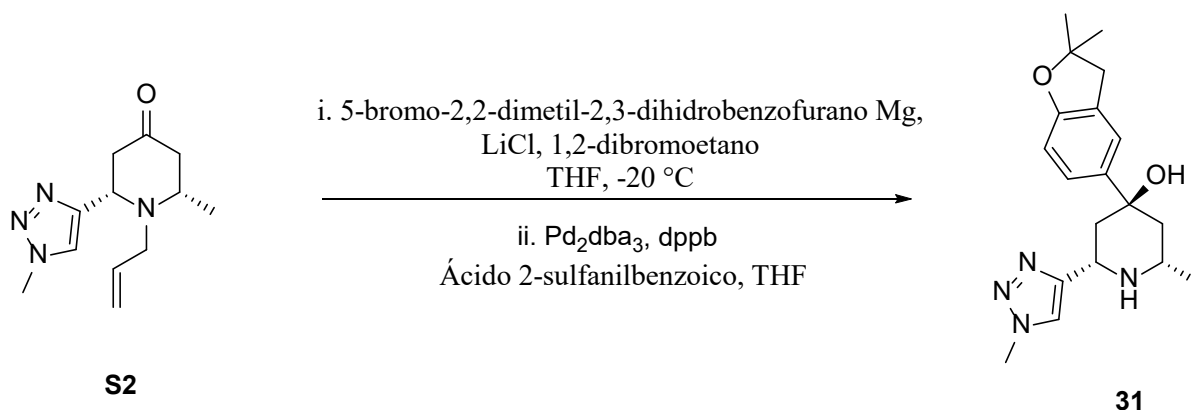


A una mezcla de Mg (17 mg, 699 μ mol) en THF (500 μ L), se añadió LiCl (430 μ L de 0,5 M en THF) una gota de 1,2-dibromoetano, seguido de 4-bromobenzonitrilo (117 mg, 643 μ mol). La mezcla se agitó durante 1 h a rt y después se calentó hasta 40 °C. Después de 1 h, la solución formada se enfrió hasta -20 °C en un baño de hielo seco/acetona y se añadió una solución de (2*S*,6*S*)-1-alil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-4-ona **S2** (50 mg, 213 μ mol) en THF (500 μ L). Después de 5 min, las reacciones se inactivaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml), se diluyeron con TBME (5 ml) y agua (3 ml). La capa orgánica se pasó por un separador de fases y se concentró y diluyó en DMSO (1 ml). Purificación mediante HPLC de fase inversa. Método: Columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrones). Gradiente: MeCN en H₂O con ácido fórmico al 0.2 %. Las fracciones que contienen el producto puro se agruparon, se concentraron, y se diluyeron con THF (500 μ L), en cuyo momento se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (32,9 mg, 0,213 mmol) y la mezcla se evacuó y se rellenó con nitrógeno (3x). En una cámara de seguridad con guantes inerte, se preparó una solución de Pd₂dba₃ (1 mg, 107 μ mol) y DPPB (1 mg, 213 μ mol) en THF (500 μ L) y la mezcla se agitó hasta que se homogeneizó en mayor parte y quedó amarilla-marrón, aproximadamente 5 min. En este momento, una solución de THF (500 μ L) del alcohol terciario y ácido 2-sulfanilbenzoico se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 3 veces y después se agitó a rt. En este momento, se añadió la solución catalizadora y se dejó que la mezcla se continuara agitando en nitrógeno. Después de 1 h,

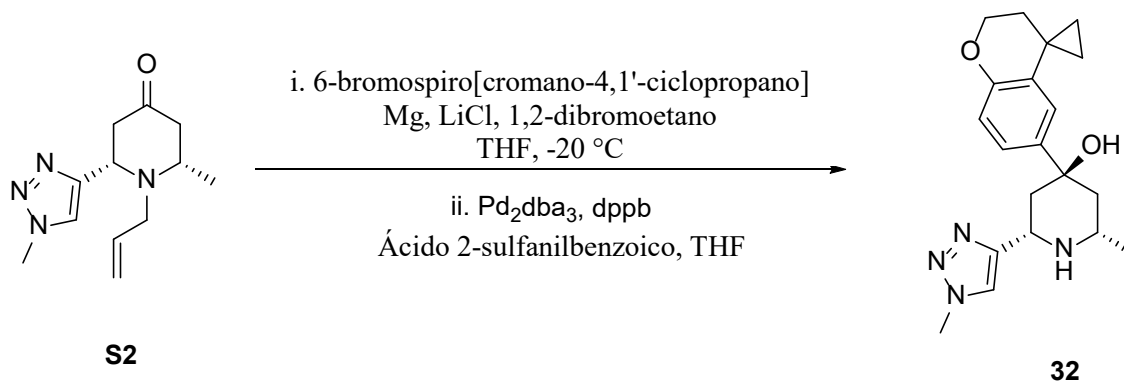
la mezcla se diluyó con TBME (1 ml) y se extrajo con 1 M de HCl (2 x 1 ml) y la capa acuosa se lavó con TBME (2 x 1 ml). Las capas acuosas combinadas se ajustaron al pH 9 con 6 M de NaOH y cloruro de amonio acuoso saturado si era necesario. La capa acuosa turbia se extrajo con TBME (2 x 1 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 ml), se secó con sulfato de magnesio, se pasó por un cartucho de florisil y se lavó con metanol (2 x 1 ml). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron para producir el compuesto de título **30** (2,9 mg, 4 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 4H), 4.47 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 13.6, 11.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 298,08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 31

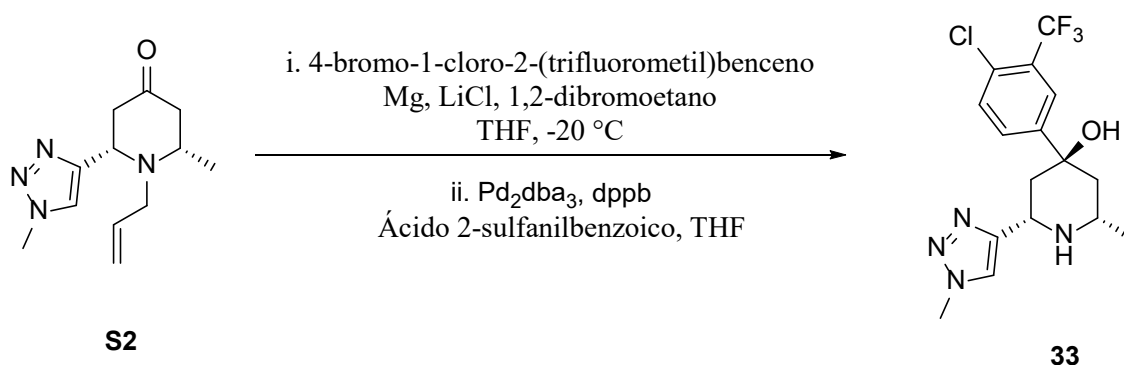
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(2,2-dimetil-3*H*-benzofuran-6-il)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**31**)



El compuesto **31** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **30** con el haluro de arilo adecuado. El Compuesto de título **31** (8,7 mg, 11 %) se aisló como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.83 (s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.98 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 13.7, 11.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 343,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 32*(2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-espiro**[cromano-4,1'-ciclopropano]-7-il-piperidin-4-ol (32)*

El compuesto **32** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **30** con el haluro de arilo adecuado. El Compuesto de título **32** (14,5 mg, 19 %) se aisló como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.82 (s, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.77 (dt, *J* = 13.8, 2.3 Hz, 1H), 1.58 (dd, *J* = 13.7, 11.3 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.88 - 0.77 (m, 2H). LCMS *m/z* 355,14 [M+H]⁺.

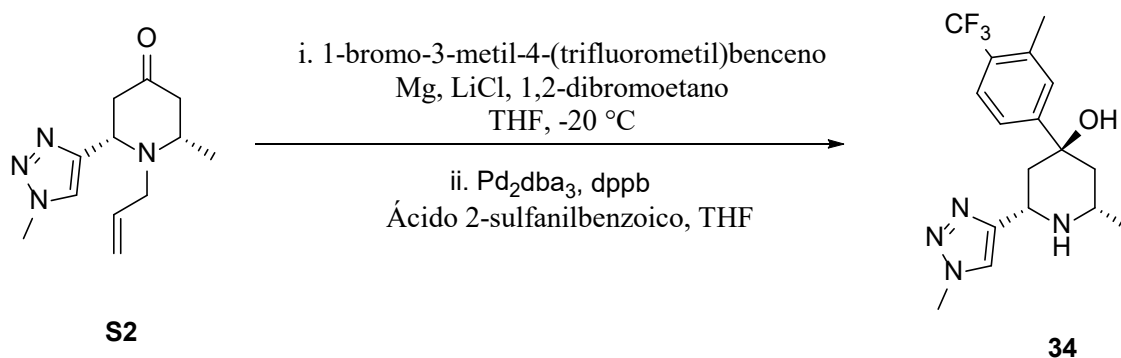
Compuesto 33*(2S,4S,6S)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-metil-6-**(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (33)*

El compuesto **33** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **30** con el haluro de arilo adecuado, con un elaborado modificado y

aislamiento para la etapa final de la siguiente manera: La mezcla de reacción se diluyó con TBME (500 μ L) y se extrajo con 1 M de HCl (3 x 500 μ L). La capa acuosa combinada se envió para purificación en fase inversa para aislar el producto final (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrones). Gradiente: MeCN en H₂O con ácido fórmico al 0,2 %). Las fracciones se concentraron para producir el compuesto de título **33** (sal de ácido fórmico) (2,9 mg, 4 %) como un sólido blanco ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,87 (dt, *J* = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,48 (t, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,23 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,14 - 1,95 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 375,25 [M+H]⁺.

Compuesto 34

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (**34**)

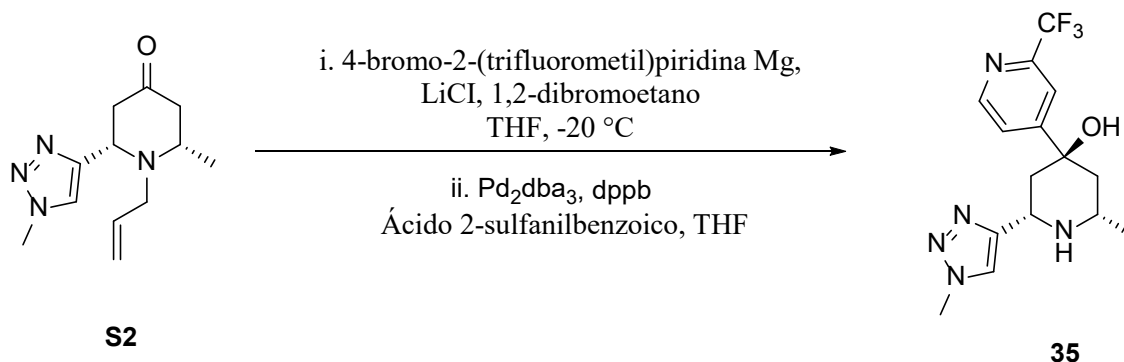


El compuesto **34** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **30** con el haluro de arilo adecuado con la modificación del compuesto **33**.

Las fracciones se concentraron para producir el compuesto de título **34** (sal de ácido fórmico) (19,7 mg, 23 %) como un sólido blanco ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,90 (dd, *J* = 10,3, 5,8 Hz, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 3H), 2,51 - 2,42 (m, 1H), 2,23 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 355,28 [M+H]⁺.

Compuesto 35

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[2-(trifluorometil)-4-piridil]piperidin-4-ol (**35**)

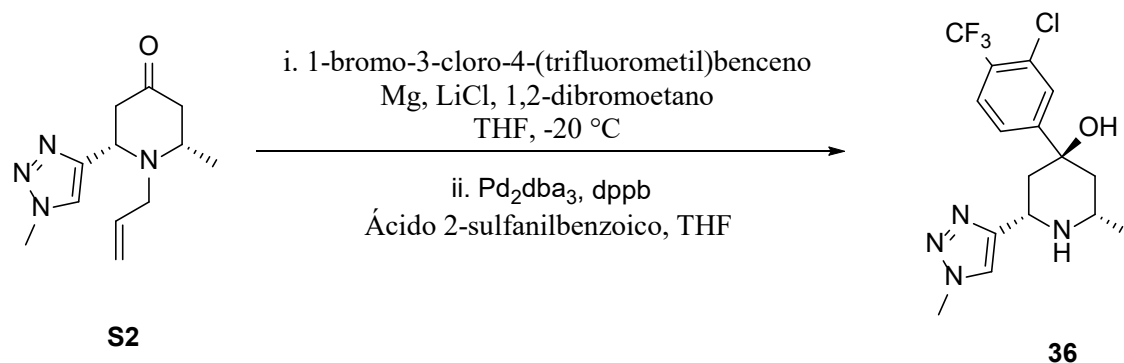


El compuesto **35** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **30** con el haluro de arilo adecuado con la modificación del compuesto **33**.

Las fracciones se concentraron para proporcionar el compuesto de título **35** (16,9 mg, 23 %) como un sólido blanco ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) 8,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 12,6, 3,1 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,98 (ddd, *J* = 11,0, 6,5, 4,1 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 14,5, 12,5 Hz, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,22 - 2,02 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 342,31 [M+H]⁺.

Compuesto 36

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**36**)

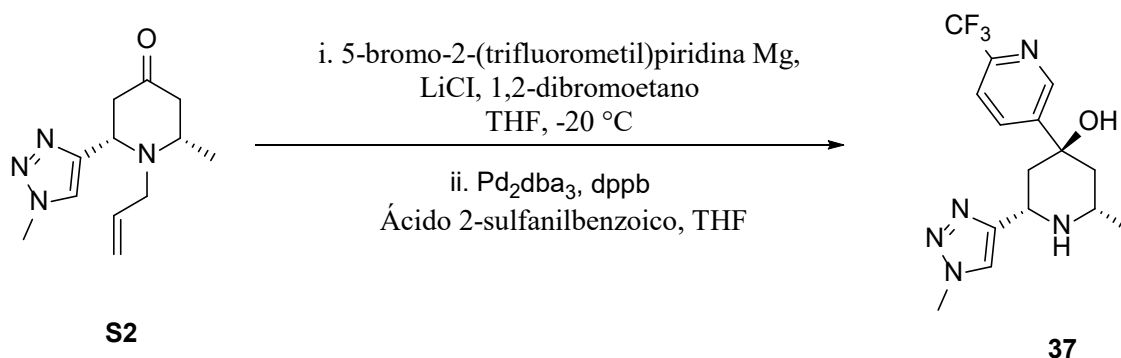


El compuesto **35** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **30** con el haluro de arilo adecuado con la modificación del compuesto **33**. Las fracciones se concentraron para producir el Compuesto de título **36** (19,7 mg, 24 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.11 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (d,

$J = 8.3$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 12.4$, 3.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 2.65 - 2.48 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS m/z 375,29 $[M+H]^+$.

Compuesto 37

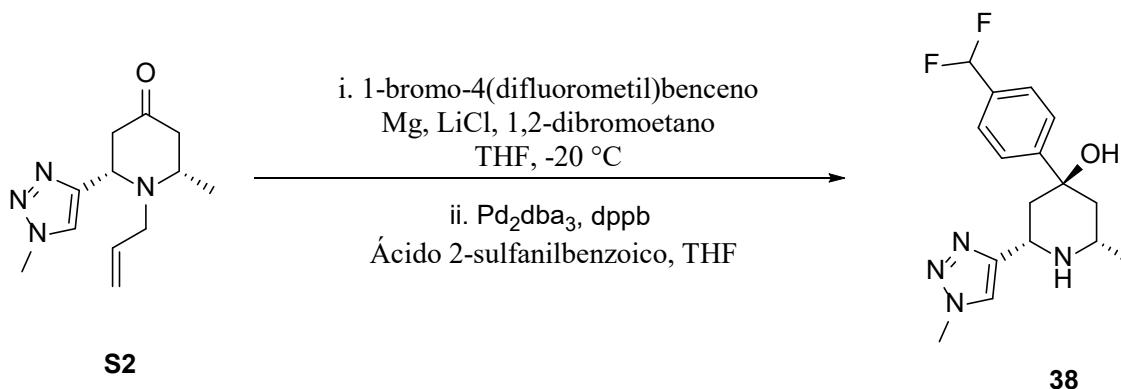
(2*S*,4*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)-3-piridil]piperidin-4-ol (**37**)



El compuesto **37** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **30** con el haluro de arilo adecuado con la modificación del compuesto **33**. Las fracciones se concentraron para producir el compuesto de título **35** (26,5 mg, 24 %) como un sólido blanco ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,93 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 12,6$, 3,2 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,99 (s, 1H), 2,61 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,34 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,14 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS m/z 342,31 $[M+H]^+$.

Compuesto 38

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-(difluorometil)fenil)-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-4-ol (**38**)

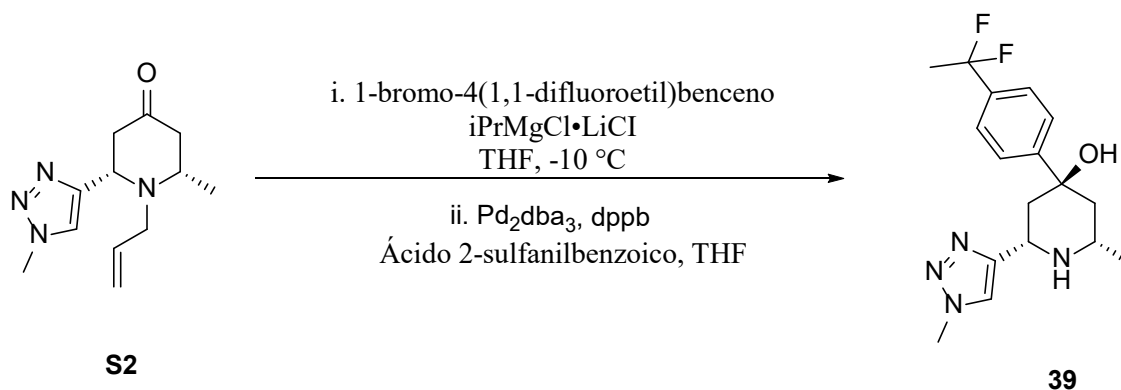


El compuesto **38** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para

el compuesto **30** con el haluro de arilo adecuado con la modificación del compuesto **33**, además el intermedio de alilo no se purificó. Las fracciones se concentraron para producir el Compuesto de título **38** (ácido fórmico) (60 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.69 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 323,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 39

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)-3-piridil]piperidin-4-ol (**39**)

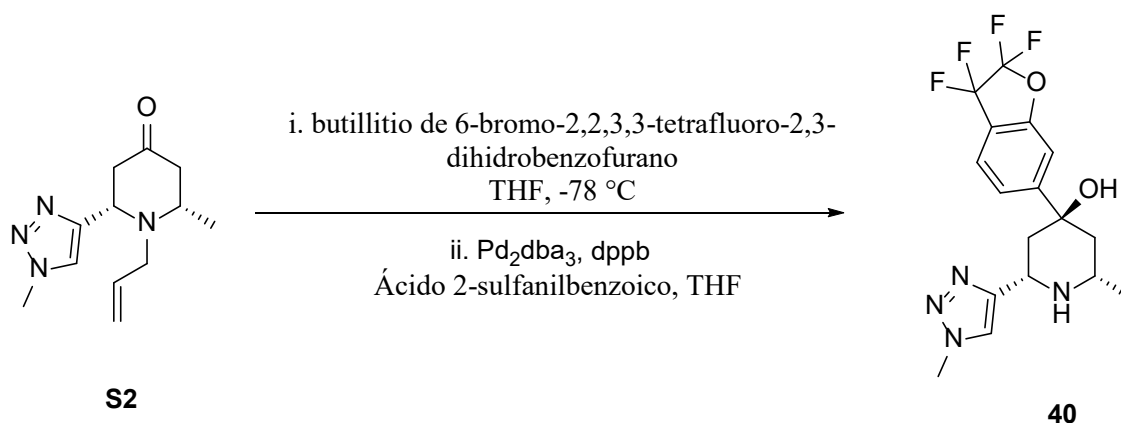


A un vial secado al horno que contenía 1-bromo-4(1,1-difluoroetil)benceno (566 mg, 2,56 mmol) se añadió 2-metiltetrahydrofurano (2,3 ml) seguido de complejo de cloruro de isopropilmagnesio – cloruro de litio (2,3 ml de 1,3 M, 2,99 mmol) y se agitó a rt durante 4 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió hasta $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió **S2** sólido en una porción y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y cloruro de amonio acuoso sat. y después se extrajo con acetato de etilo (2 x). La capa orgánica se pasó por un separador de fases y se concentró. El aceite residual se colocó en una cámara de seguridad con guantes inerte y el vial se cargó con ácido 2-sulfanilbenzoico (53 mg, 0,344 mmol) y se disolvió en THF (300 μL). Un vial separado se cargó con Pd_2dba_3 (3 mg, 3,28 μmol), dppb (3 mg, 7,04 μmol), y THF (300 μL) y después se agitó durante 10 min. Esta solución se añadió a la otra mezcla y la reacción se agitó durante 3 h. En este momento, la mezcla se diluyó con TBME seguido de extracción con 1 M de HCl (2 x). La

capa acuosa se retiró y se combinó y después se ajustó el pH con NaOH acuoso 6 M, seguido de cloruro de amonio acuoso saturado para alcanzar el pH ~9. La mezcla se diluyó y se extrajo con TBME (3 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se filtró por un separador de fases, y se concentró hasta un residuo bruto. Purificación mediante HPLC de fase inversa. (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,2) proporcionó el compuesto de título **39** (31,7 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 4H), 4.35 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.28 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 18.8 Hz, 3H), 1.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.45 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 337,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 40

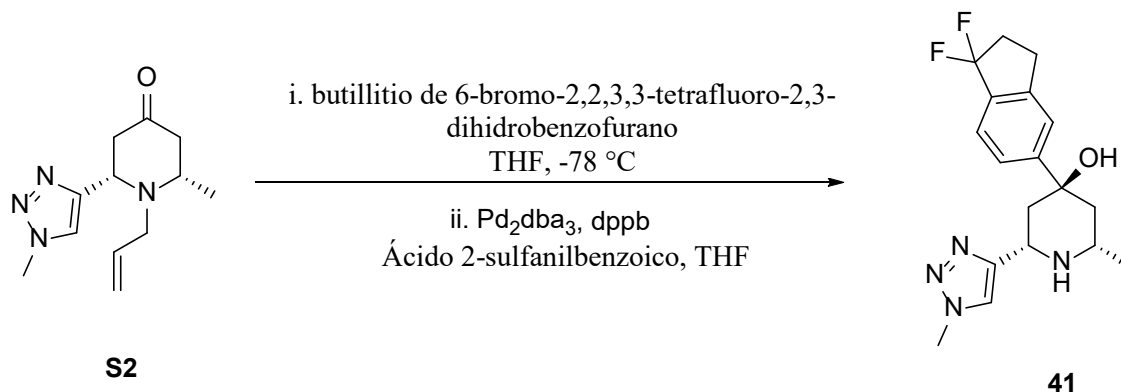
(2*S*,4*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)-3-piridil]piperidin-4-ol (**40**)



El compuesto **40** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **29** con el haluro de arilo adecuado para producir el compuesto de título **40** (16 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.66 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.53 (dd, J = 13.1, 11.0 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 387,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 41

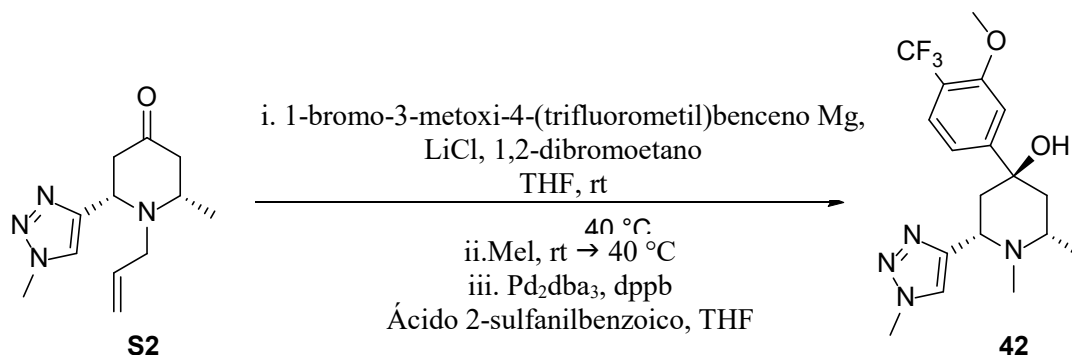
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-4-ol (**41**)



El compuesto **41** se sintetizó a partir del compuesto **S2** siguiendo el método descrito para el compuesto **29** con el haluro de arilo adecuado para producir el compuesto de título **41** (33,2 mg, 31 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (s, 3H), 4.45 (dd, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.38 (ddd, *J* = 9.9, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.03 (tt, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.93 (dt, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 349,31 [M+H]⁺.

Compuesto 42

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dimetil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**42**)

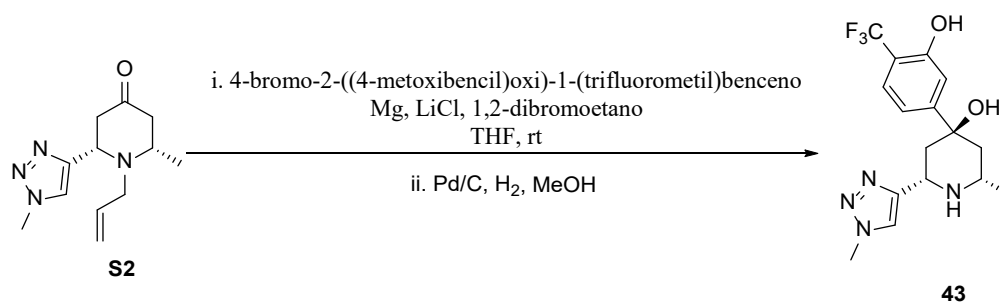


A una mezcla de Mg (17 mg, 699 μmol) en THF (500 μl), LiCl (430 ul de 0,5 M en THF) se añadió 1,2-dibromoetano, seguido de 1-bromo-3-metoxi-4-(trifluorometil)benceno (165 mg,

647 μmol). La mezcla se agitó durante 1 h a rt y luego se calentó hasta 40 °C. Después de 1 h, se añadió el compuesto **S2** (50 mg, 209 μmol) como una solución en THF (500 μl) a rt. En este momento, se añadió Mel (60 μl , 964 μmol) y se agitó la reacción. Después de 25 min, la reacción se calentó hasta 40 °C. La reacción se agitó durante 18 h. En este momento, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml) y DCM (3 ml). Las capas se separaron por fases y la capa acuosa se lavó con DCM adicional (3 ml). La capa orgánica combinada se concentró y se diluyó mínimamente en DCM para cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:DCM al 0-10 %). Las fracciones que contienen producto se agruparon y concentraron. Al aceite crudo y al ácido 2-sulfanilbenzoico (10 mg, 65 μmol) en una cámara de seguridad con guantes inerte se cargó THF (125 μl) seguido de una solución de THF (125 μl) de Pd_2dba_3 (0,25 mg, 0,261 μmol)/DPPB (aproximadamente 0,25 mg, 0,523 μmol). La mezcla se selló y se retiró de la caja de seguridad con guantes y se agitó durante 1 h. En este momento, la mezcla se diluyó con TBME (500 μl) y HCl 1 M (500 μl). La capa orgánica se extrajo con 2 porciones adicionales de HCl 1 M (2 x 500 ml). La capa acuosa combinada se ajustó por pH con at. NaOH y cloruro de amonio acuoso saturado a un pH de ~9. La capa acuosa se extrajo con TBME (3 x 500 μl), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir el compuesto de título **42** (12,2 mg, 15 %). ^1H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,28 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (dt, J = 13,8, 3,2 Hz, 1H), 1,76 (dt, J = 13,8, 2,9 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS m/z 385,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

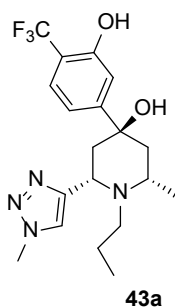
Compuesto 43

(2S,4S,6S)-4-[3-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (43)



A una mezcla de LiCl (28 mg, 661 μmol) y virutas de Mg (15 mg, 617 μmol) se añadió 1,2-dibromoetano (1 μL , 11,6 μmol) seguido de THF (1000 μL). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. En este momento, se consumió todo el magnesio sólido. La solución se enfrió hasta -20 $^{\circ}\text{C}$ y a la solución se añadió una solución de piperidona **S2** (50 mg, 209 μmol) en THF (500 μL). Después de 5 min, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso sat. (10 ml) y TBME (10 ml). Las capas se separaron por fases y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El aceite bruto se disolvió en DCM (1 ml) y se cargó en una columna de gel de sílice para purificación (0-10 % MeOH:DCM). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y concentraron. Al aceite purificado se añadió Pd/C (50 mg de 2,5 % p/p, 11,8 μmol) seguido de MeOH (1 ml), y la mezcla se agitó en 40 psig de hidrógeno durante 21 h. En este momento, la mezcla se pasó por un filtro de membrana de 0,45 micrones, se enjuagó con metanol (0,5 ml) y se concentró. El concentrado bruto se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (Método: columna Waters Sunfire C18 (30 x 150 mm, 5 micrones). Gradiente: MeCN en H₂O con ácido fórmico al 0,2 %). El Compuesto de título **43** (5,5 mg, 7 %) se aisló como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.08 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.05 - 3.80 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 357,31 [M+H]⁺.

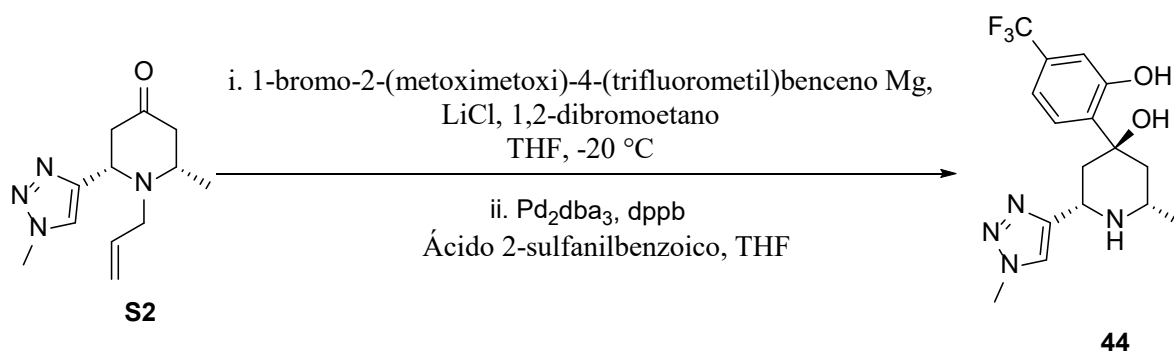
El proceso de producción del Compuesto 33 también produce el Compuesto 33a



En algunas modalidades, el Compuesto 33a se excluye específicamente de las fórmulas de esta descripción por disposición.

Compuesto 44

(2S,4S,6S)-4-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (44)

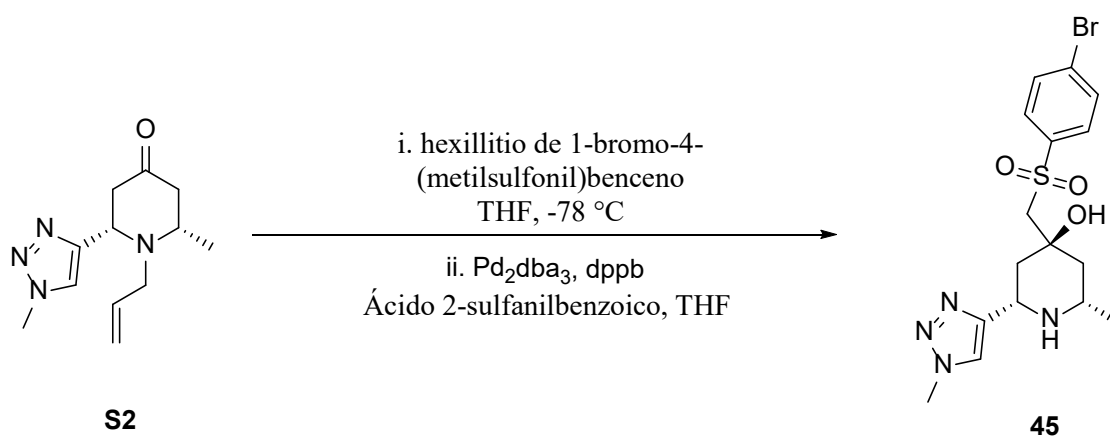


A una mezcla de LiCl (28 mg, 661 μmol) y virutas de Mg (15 mg, 617 μmol) se añadió 1,2-dibromoetano (1 μL , 11,6 μmol) seguido de THF (1000 μL). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. En este momento, se consumió todo el magnesio sólido. La solución se enfrió hasta -20 $^{\circ}\text{C}$ y a la solución se añadió una solución de **S2** (50 mg, 209 μmol) en THF (500 μL). Después de 5 min, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y TBME (10 ml). Las capas se separaron por fases y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. En este momento, el aceite bruto se absorbió en HCl acuoso (1000 μL de 37 % p/p, 12,18 mmol)/MeOH (1 ml), que después se calentó a 50 $^{\circ}\text{C}$ (3:15). Después de 45 min, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y TBME (10 ml). La capa orgánica se extrajo con 1 M HCl (3 x 5 mL). La capa acuosa combinada se ajustó con pH con 6 M ac. NaOH a un pH ~8 y extraído con DCM (3 x 15

ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Al aceite residual se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (16 mg, 104 μmol) y en una cámara de seguridad con guantes inerte se cargó THF (250 μL) seguido de una solución THF (250 μL) de Pd_2dba_3 (0,5 mg, 0,546 μmol)/DPPB (0,5 mg, 1,17 μmol). La mezcla se agitó durante 1 h, en cuyo momento la mezcla se diluyó con TBME (500 μL) y se extrajo con 1 M de HCl (3 x 500 μL). La capa acuosa se purificó después directamente por HPLC de fase inversa. Método: Columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrones). Gradiente: MeCN en H_2O con ácido fórmico al 0.2 %. El compuesto de título **44** sal de ácido fórmico (15,7 mg, 18 %) se aisló como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 14.5, 12.2 Hz, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS m/z 357,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 45

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(((4-bromofenil)sulfonil)metil)-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-*il*)piperidin-4-ol (**45**)

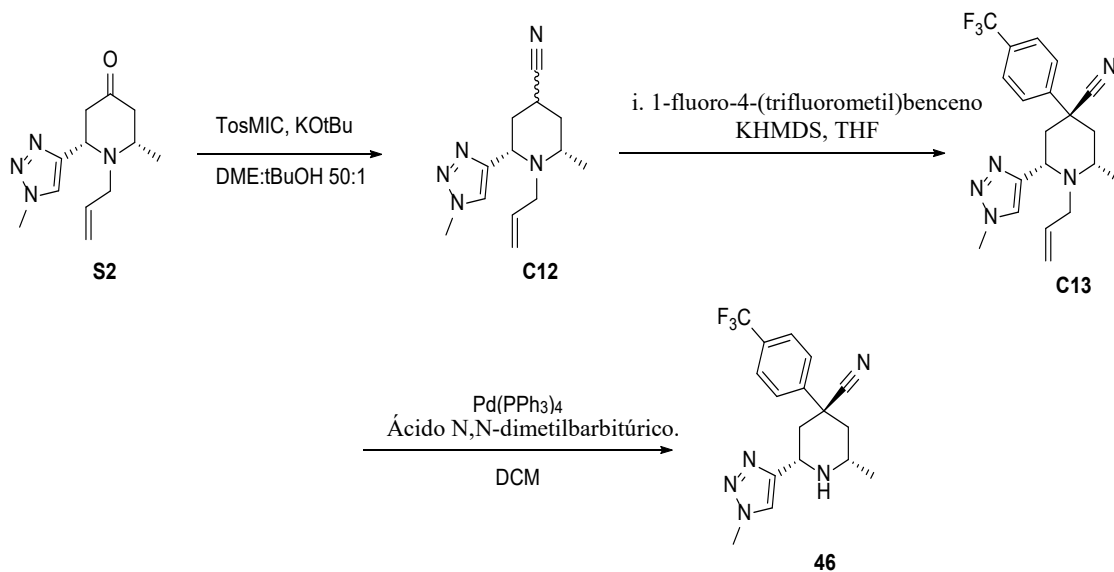


A una mezcla de 1-bromo-4-metilsulfonil-benceno (150 mg, 638 μmol) en THF (1 ml) enfriado a -78 °C se añadió una solución de hexano de hexillitio (280 μL de 2,3 M, 644 μmol). Después de 5 min, se añadió una solución de piperidona **S2** (50 mg, 213 μmol) en THF (500 μL) y la mezcla se dejó calentar hasta rt. En este momento, la mezcla se inactivó

con cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml). La mezcla bruta se calentó hasta rt, se diluyó con TBME (5 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica combinada se eliminó y se lavó con salmuera (5ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y concentró. A esta mezcla bruta se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (33 mg, 214 μmol), en cuyo momento la reacción se transfirió a una cámara de seguridad con guantes inerte, cuando se añadió THF (0,5 ml) y una solución de THF (0,5 ml) de Pd_2dba_3 (1 mg, 1,09 μmol)/dppb (1 mg, 2,35 μmol). La reacción se agitó durante 1 h, en cuyo momento la mezcla se diluyó con TBME (500 μl) y se extrajo con 1 N HCl (3 x 500 μl). Las capas acuosas se combinaron y se purificaron por HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrones). Gradiente: MeCN en H_2O con ácido fórmico al 0,2 %). El compuesto de título **45** (4,9 mg, 5 %) se aisló como un aceite transparente. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 4H), 4.16 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 14.5, 12.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS m/z 428,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Compuesto 46

(2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-4-carbonitrilo (**46**)



*Etapla 1. Síntesis de (2S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-4-carbonitrilo (**C12**)*

A una solución de piperidona **S2** (150 mg, 0,608 mmol) en DME (5 ml)/tBuOH (0,1 ml) se añadió t-BuOK por goteo en THF (1,25 ml de 1 M, 1,2500 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (10 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con sulfato de sodio y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-15 % en DCM) produjo el compuesto de título **C12** (111 mg, 59 %) como un sólido naranja claro.¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,02 - 5,77 (m, 2H), 5,19 - 4,98 (m, 3H), 4,19 - 4,02 (m, 5H), 3,85 (dd, *J* = 11,6, 2,7 Hz, 1H), 3,39 - 3,25 (m, 2H), 3,10 - 2,94 (m, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 2,20 (br dd, *J* = 13,0, 3,0 Hz, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 2H), 1,93 (q, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 4H). LCMS *m/z* 246,2 [M+H]⁺

*Etapa 2. Síntesis de (2S,4S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonitrilo (**C13**)*

A una solución de piperidina **C12** (85 mg, 0,3461 mmol) y 1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (78 mg, 0,06 ml, 0,473 mmol) en THF recién destilado (2 ml) a temperatura ambiente se añadió KHMDS por goteo en THF (0,5 ml de 1 M, 0,500 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas antes de la adición de agua (5 ml) y se alcanzaron pocas gotas de solución saturada de NH₄Cl hasta pH 8-9. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), la fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Columna 40 g Combiflash Isco, gradiente: 0-15 % MeOH en DCM) produjo (2S,4S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonitrilo (94 mg, 70 %) como un sólido amarillo pegajoso. LCMS *m/z* 390,2 [M+H]⁺

*Etapa 3. Síntesis de (2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonitrilo (**46**)*

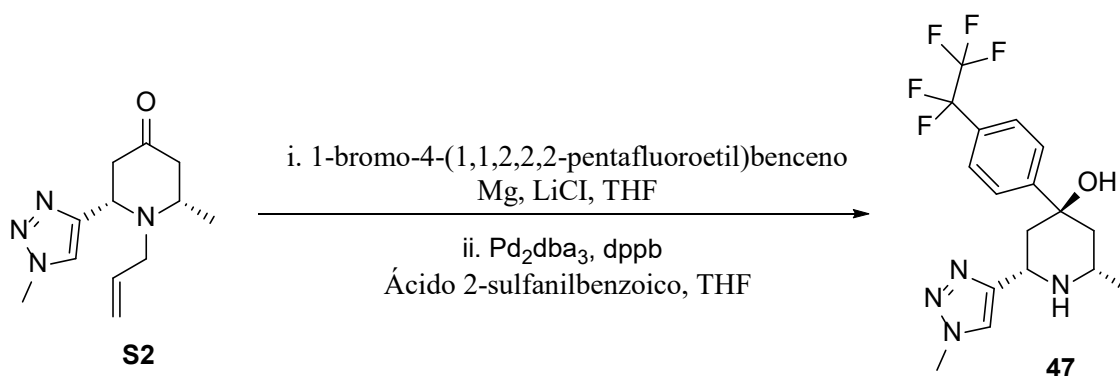
A una solución de (2S,4S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonitrilo (73 mg, 0,1873 mmol) y ácido *N,N*-

dimetilbarbitúrico (40 mg, 0,2408 mmol) en DCM (2 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,0171 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y después el residuo se disolvió con una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico (10 ml). La fase acuosa se lavó con MTBE (3 x 10 ml) después el pH se ajustó a 8-9 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1M. La solución acuosa se extrajo después con MeTHF (3 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio y el solvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (columna: C18; gradiente: 5 % de MeCN en amortiguador básico (NH₄CO₃/NH₄OH 0,1M) seguido de 5-100 % de MeCN en agua) produjo, después de la liofilización durante toda la noche, el compuesto de título **46** (48 mg, 73 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 4H), 4.25 (br d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.70 (m, 1H), 2.40 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.19 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.99 (br t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.65 (br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61.12 (s, 3F). LCMS *m/z* 350,2 [M+H]⁺

Compuesto 47

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)fenil]piperidin-4-ol (**47**)

fenil]piperidin-4-ol (**47**)



A un vial secado en el horno que contenía magnesio (12 mg, 0,4559 mmol) se añadió 1-bromo-4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benceno (106 mg, 0,3854 mmol) como una solución con LiCl (1,4 ml de 0,285 M, 0,3990 mmol) en THF. La reacción se agitó a temperatura

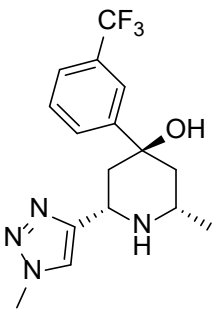
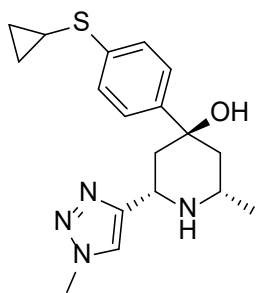
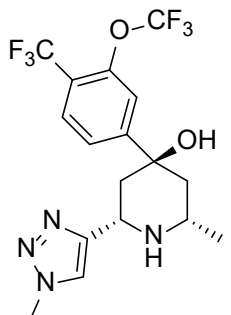
ambiente durante la noche. En este momento, la mezcla se enfrió hasta -15 °C y se añadió piperidona **S2** (46 mg, 0,196 mmol) como una solución en THF (300 µL) y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua, y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM adicional, y la capa orgánica combinada se filtró por un separador de fases y se concentró, al que se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (32 mg, 0,208 mmol). En una cámara de seguridad con guantes inerte, se añadió a la mezcla una solución de Pd₂(dba)₃ (1,9 mg, 0,00208 mmol) y dppb (1,9 mg, 0,00446 mmol) en THF (950 µL). La solución marrón resultante se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con TBME seguido de extracción con 1 N HCl (2 x 10 ml). La capa acuosa se retiró y se combinó y después se ajustó el pH con NaOH acuoso 6 N, seguido de cloruro de amonio acuoso saturado para alcanzar el pH ~9. La mezcla se diluyó y se extrajo con TBME (3 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se filtró por un separador de fases, y se concentró hasta un residuo bruto. El residuo se diluyó con DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa. (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,2 %) para producir el compuesto de título **47** (29,8 mg, 39 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (dd, *J* = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.51 - 3.32 (m, 1H), 2.10 (dd, *J* = 13.4, 11.7 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -84,07 (t, *J* = 2,3 Hz), -113,29 (d, *J* = 2,4 Hz). LCMS *m/z* 391,28 [M+H]⁺

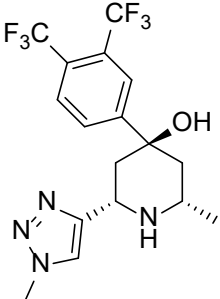
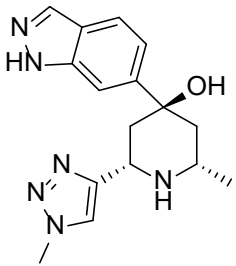
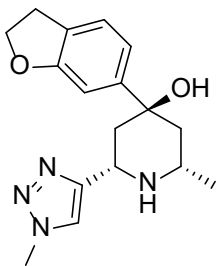
Compuestos 48- 59

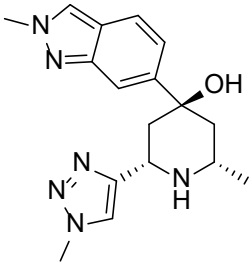
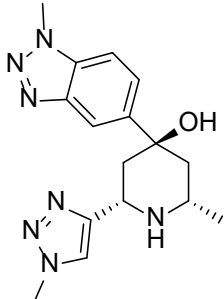
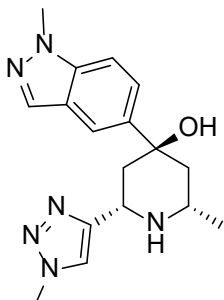
Los compuestos **48-59** se prepararon a partir de piperidona **S2** y el haluro relevante como se describe para el compuesto **47**. Los haluros se obtuvieron de fuentes comerciales.

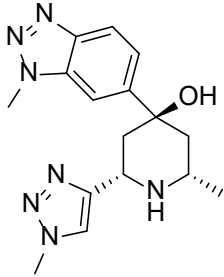
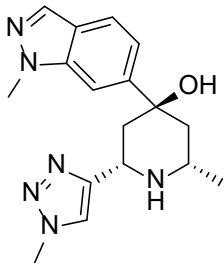
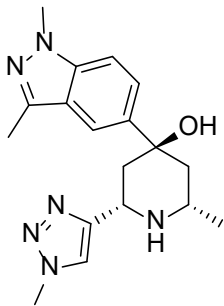
Método de preparación, estructura y datos fisicoquímicos para los Compuestos 48-

59.

Producto	Piperidona y haluro	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 48 	S2; 1-bromo-3-(trifluorometil)bencen o	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 4.95 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.89 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS m/z 391.280 (M+H)$^+$
Compuesto 49 	S2; 1-bromo-4-ciclopropilsulfanil-benceno	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.00 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.60 (dt, J = 6.5, 4.4 Hz, 2H); LCMS m/z 345.29 [M+H]$^+$
Compuesto 50 	S2; 4-bromo-2-(trifluorometoxi)-1-(trifluorometil)bencen o	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.88 - 3.67 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 2.19 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS m/z 425.29 [M+H]$^+$

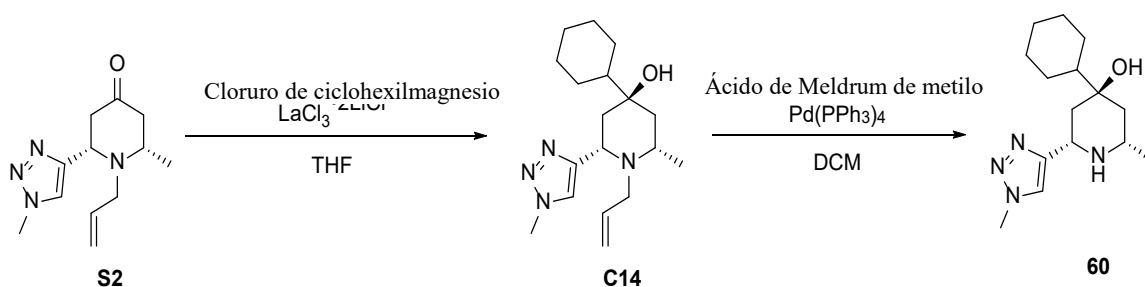
Producto	Piperidona y haluro	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 51 	S2; 4-bromo-1,2-bis(trifluorometil)benceno	^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 3H), 4.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 2.61 - 2.41 (m, 1H), 2.23 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.40 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 3H); LCMS m/z 409.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 52 	S2; 6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol	^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 2.43 - 1.76 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS m/z 313.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 53 	S2; 6-bromo-2,3-dihidrobenzofurano	^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.89 (dp, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 3.18 (td, J = 8.7, 1.1 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 14.5, 12.5 Hz, 1H), 2.26 - 1.95 (m, 3H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS m/z 315.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Compuesto 54	S2;	LCMS m/z 327,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Producto	Piperidona y haluro	¹H NMR; LCMS m/z [M+H]⁺
	6-bromo-2-metil-2H-indazol	
Compuesto 55 	S2; 5-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol	LCMS m/z 328,39 [M+H] ⁺
Compuesto 56 	S2; 5-bromo-1-metil-1H-indazol	¹ H NMR (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 27.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, <i>J</i> = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 5.02 (dd, <i>J</i> = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 14.4, 12.6 Hz, 1H), 2.31 (ddd, <i>J</i> = 14.5, 3.2, 1.9 Hz, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H) ; LCMS m/z 327.36 [M+H] ⁺
Compuesto 57	S2;	LCMS m/z 328,31 [M+H] ⁺

Producto	Piperidona y haluro	¹H NMR; LCMS m/z [M+H]⁺
	6-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol	
Compuesto 58 	S2; 6-bromo-1-metil-1H-indazol	¹ H NMR (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, <i>J</i> = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 2.71 (dd, <i>J</i> = 14.5, 12.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.07 (m, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 327.36 [M+H] ⁺
Compuesto 59 	S2; 5-bromo-1,3-dimetil-1H-indazol	LCMS <i>m/z</i> 341,36 [M+H] ⁺

Compuesto 60

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-ciclohexil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (**60**)



Etapas 1: Síntesis de (2S,4S,6S)-1-alil-4-ciclohexil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (C14)

En un matraz lavado con nitrógeno, secado a llama, equipado con un tabique y una barra agitadora magnética se colocó solución de complejo bis(cloruro de litio) de cloruro de lantano(III) (0,8 ml de 0,6 M, 0,480 mmol). En otro matraz lavado con nitrógeno, secado a llama, se colocó piperidona **S2** (102,3 mg, 0,437 mmol). El sólido se transfirió al matraz que contenía lantano mediante el uso de THF anhidro (3 ml) como solvente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y el cloruro de ciclohexilmagnesio (0,5 ml de 1 M, 0,500 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: 0-100 % de MeCN en amortiguador básico (NH₄HCO₃/NH₄OH 0,1 M)) para proporcionar, después de liofilizar durante toda la noche el compuesto de título **C14** (53,3 mg, 36 %) como un sólido blanco. LCMS *m/z* 319,3 [M+H]⁺

Etapas 2: Síntesis de (2S,4S,6S)-4-ciclohexil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)piperidin-4-ol (60)

La piperidina **C14** (53,3 mg, 0,159 mmol), el ácido de Meldrum de metilo (44,2 mg, 0,2711 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (22,5 mg, 0,0191 mmol) se colocaron en nitrógeno, seguido de la adición de DCM (8 ml). La solución amarilla se agitó después a temperatura ambiente por 2 horas. Luego la mezcla se secó al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C18, 30g. Gradiente: 0-100 % de MeCN en amortiguador básico (NH₄HCO₃/NH₄OH 0,1 M)) proporcionó, después de la liofilización, el compuesto de título

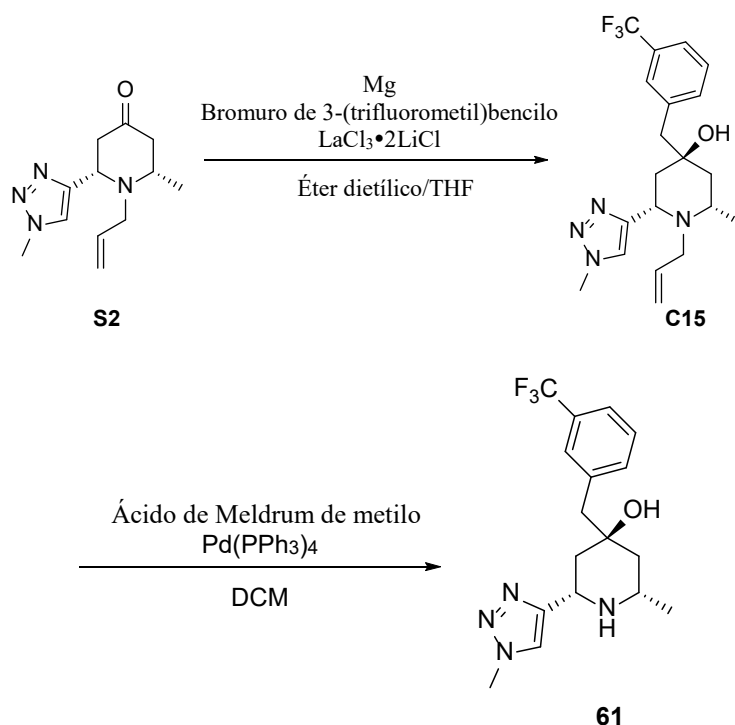
60 (31,9 mg, 70 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 4.11 (br d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.82 - 1.57 (m, 6H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.21 - 0.90 (m, 10H).

LCMS m/z 279,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Compuesto 61

(2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[[3-(trifluorometil)fenil] metil]piperidin-4-ol

(61)



Etapa 1: Síntesis de (2S,4S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-4-ol (C15)

En un matraz lavado con nitrógeno, secado a llama, equipado con un tabique y una barra agitadora magnética se colocó magnesio (147 mg, 6,065 mmol) y una pequeña cantidad de yodo en éter dietílico (8 ml). La solución se agitó durante 15 minutos. Después se añadió bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo (1,064 g, 0,68 ml, 4,45 mmol) por goteo. La solución se calentó a 40 °C hasta que se observó la ebullición. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se obtuvo una solución verde de Grignard (8 ml, 0,56 M). En un matraz lavado con nitrógeno, secado con llama, equipado con un

tabique y una barra agitadora magnética se colocó piperidona **S2** (125 mg, 0,535 mmol) en THF (3 ml). Después se añadió la solución del complejo de bis(cloruro de litio) y cloruro de lantano(III) (0,8 ml de 0,6 M, 0,480 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se enfrió hasta 0 °C y la Grignard preparada previamente (2 ml, 1,12 mmol, 2 eq) se añadió por goteo, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. La reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C18. Gradiente: 0-100 % de MeCN en amortiguador básico (NH₄HCO₃/NH₄OH 0,1 M)) para proporcionar, después de liofilizar durante toda la noche el compuesto de título **C15** (37,3 mg, 17 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 6.06 - 5.95 (m, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 16.0, 7.1 Hz, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 3H), 2.89 (dq, J = 11.7, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H overlapped with water), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -62.53 (s, 3F). LCMS m/z 395,2 [M+H]⁺

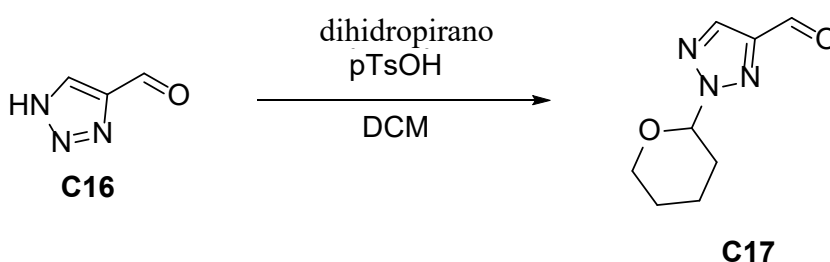
*Etapa 2: Síntesis de (2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-4-ol (**61**)*

La piperidina **C15** (37,3 mg, 0,0898 mmol), el ácido de Meldrum de metilo (54,5 mg, 0,334 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (17,3 mg, 0,0147 mmol) se colocaron en nitrógeno, después se añadió CH₂Cl₂ (6 ml). La solución amarilla se agitó después a rt por 2 horas. Después la mezcla se secó al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C18, 30g. Gradiente: 0-100 % de MeCN en amortiguador básico (NH₄HCO₃/NH₄OH 0,1 M)) seguido de otra purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C18, 15,5 g. Gradiente: 0-100 % de MeCN en agua) seguido de otra purificación en cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: C18. Gradiente 0-95 % acetonitrilo en agua ácida (ácido fórmico 0,1 M)) para proporcionar el producto como una sal. En este momento, el producto se obtuvo como una base libre mediante purificación en cromatografía de fase inversa (Columna: C18, 15,5 g. Gradiente: 0-100 % de MeCN en amortiguador básico

($\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_4\text{OH}$ 0,1 M)), para proporcionar, después de liofilizar el compuesto de título **61** (10 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 4H), 4.43 (s, 1H), 4.08 (br d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.04 (br s, 1H), 1.62 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.05 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,81 (s, 3F); LCMS m/z 355,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación de C17

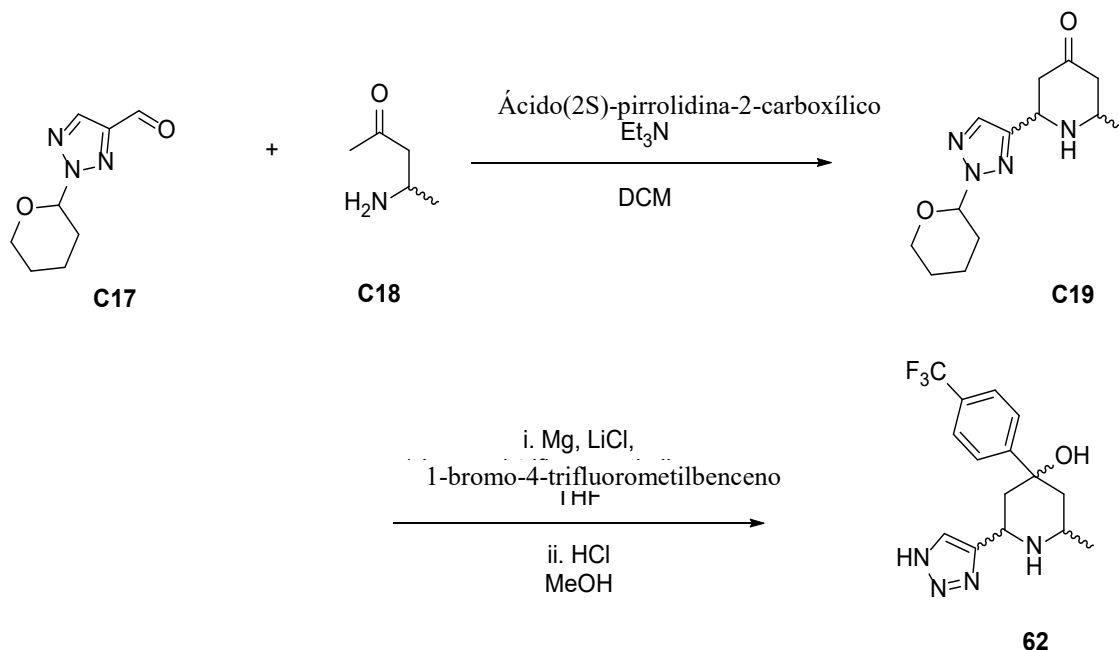
2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (C17)



1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (**C16**) se obtuvo de fuentes comerciales. A una mezcla de **C16** (1 g, 10,30 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1000 μL , 10,96 mmol) en DCM (20 ml) enfriado a 0 °C se añadió p-TsOH·H₂O (100 mg, 0,526 mmol). La mezcla se calentó hasta rt y se agitó (1:30). Después de 10 minutos, apareció un color púrpura brillante y los sólidos comenzaron a disolverse. La mezcla se agitó durante 3 h. En este momento, la mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso sat. (5 ml), se agitó, y se separó por fases. La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 5 ml). La capa orgánica combinada se concentró y se diluyó en DCM mínimo para purificación en gel de sílice (0-50 % EtOAc:heptano). Se aislaron dos regioisómeros, solo se mantuvo el mayor. El compuesto de título **C17** (1094 mg, 57 %) se aisló como un aceite transparente. ^1H NMR (300 MHz, $\text{Cloroformo}-d$) δ 10.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.83 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 1H), 2.56 - 2.35 (m, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 1.94 - 1.63 (m, 3H). LCMS m/z 181,73 $[\text{M}+\text{H}]^+$

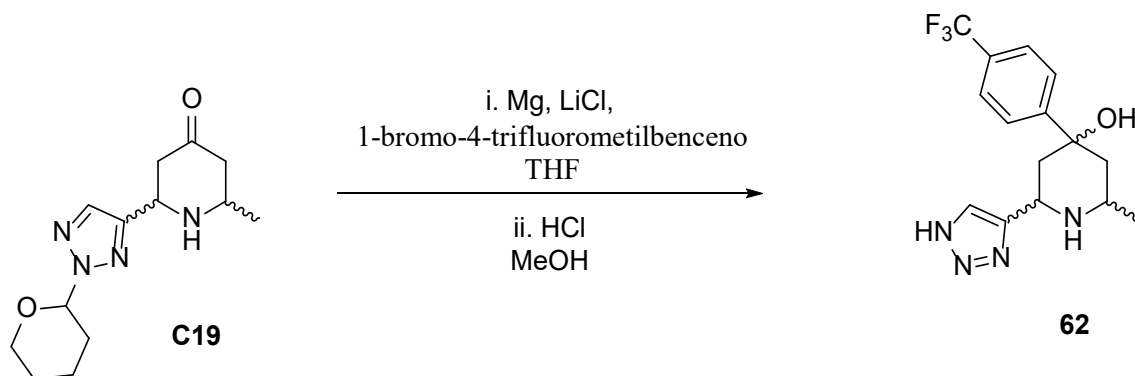
Compuesto 62

2-metil-6-(1H-triazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (62)

*Etapas 1: Síntesis de 2-metil-6-(1-tetrahidropiran-2-il)triazol-4-il)piperidin-4-ona (C19)*

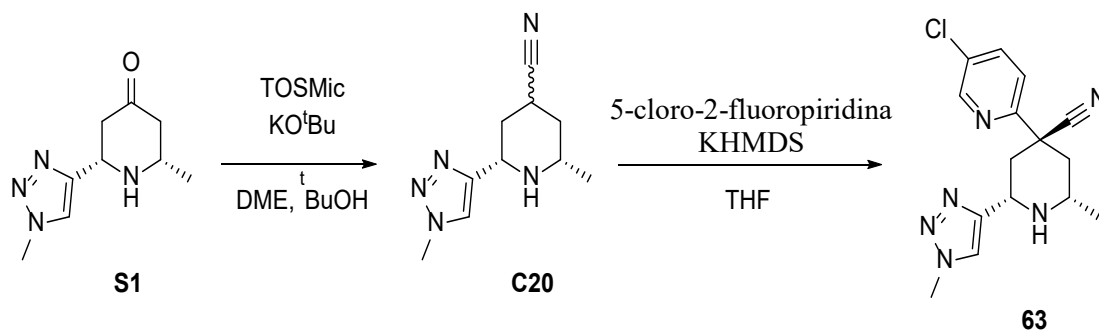
El intermedio **C18** (sal de clorhidrato de 4-aminopentano-2-ona) se obtuvo de fuentes comerciales. La cetona **C18** (sal de clorhidrato) (250 mg, 1,817 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla se añadió el compuesto **S9** (346 mg, 1,910 mmol), Et₃N (270 µl, 1,937 mmol) seguido de ácido (2S)-pirrolidina-2-carboxílico (45 mg, 0,391 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C. Después de 1,5 h, la reacción se calentó hasta rt y se agitó. Después de 20 h, la mezcla se concentró, se disolvió en DCM (10 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se secó, se disolvió mínimamente en DCM, y se cargó en una columna de gel de sílice para purificación (0-10 % MeOH:DCM). Las fracciones que contienen el producto (visualizado por KMnO₄) se agruparon y se concentraron para producir el Compuesto de título **C19** (313 mg, 65 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.64 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 4.25 (ddd, J = 11.3, 3.9, 1.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.76 (ddd, J = 11.6, 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (dq, J = 12.3, 6.2, 2.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.52 -

2.35 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 3H), 1.82 - 1.64 (m, 3H), 1.29 (dd, $J = 6.2$, 0.6 Hz, 3H),



Etapa 3: Síntesis de 2-metil-6-(1H-triazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol (62**)**

A una mezcla de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (200 mg, 0,8889 mmol), LiCl (37 mg, 0,8728 mmol), y Mg (21 mg, 0,8640 mmol) se añadió THF (1 ml) y la mezcla se sonicó hasta que se observó el inicio de Grignard. En este momento, la solución marrón oscuro se enfrió hasta -10 °C, en cuyo momento se añadió una solución de THF (1 ml) de piperidona **C19** (100 mg, 0,329 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y después se inactivó con agua (4 ml) y TBME (4 ml). La capa orgánica se retiró, se concentró, y se diluyó en DCM mínimo para purificación de gel de sílice (0-10 % MeOH:DCM, 1 % en peso de modificador de amoníaco). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron. Al residuo se añadió MeOH (0,2 ml) y se añadió HCl (25 µL de 4 M, 0,1000 mmol) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a rt. Después de 1 h, la mezcla se concentró y se rediluyó en TBME y agua (1 ml cada una). La capa orgánica se lavó con 1 N HCl (1 ml) y la capa acuosa combinada se purificó por HPLC de fase inversa (Método: columna C18 Waters Sunfire (30 x 150 mm, 5 micrones). Gradiente: MeCN en H₂O con ácido fórmico al 0,2 %). El título de Compuesto **62** sal de ácido fórmico (13,7 mg, 10 %) se aisló como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, Metanol-d₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.04 (dd, $J = 12.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.93 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 14.4, 12.5$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 14.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS m/z 327,27 [M+H]⁺

Compuesto 63*(2S,4S,6S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)**piperidina-4-carbonitrilo*

Etapas 1: Síntesis de (2S,6S)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-4-carbonitrilo (C20)

A una solución de piperidona **S1** (5 g, 24,97 mmol) y TOSMic (5,12 g, 26,22 mmol) en DME (150 ml)/*t*BuOH (5 ml) enfriado a 0 °C se añadió KO^tBu (6 g, 53,47 mmol) en cuatro porciones. La reacción después se dejó calentar hasta rt y se agitó, en cuyo momento un sólido marrón-amarillo comenzó a precipitarse intensamente. Después de 15 min, la reacción se filtró y se enjuagó con DME adicional (3 x 5 ml). El filtrado se concentró y se particionó entre agua (100 ml) y DCM (100 ml). Se añadió cloruro de amonio acuoso sat. (25 ml) para reducir el pH a aproximadamente 9, lo que resulta en una capa orgánica lechosa. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM adicional (2 x 150 ml). La capa acuosa se diluyó después con salmuera (100 ml) seguida de cloruro de sodio (~3 g) para resaturar la mezcla. Esta capa salada se extrajo además con DCM (3 x 150 ml). La capa orgánica agrupada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido naranja se diluyó con DCM (30 ml) y aproximadamente 75 ml de TBME, lo que causó una precipitación inmediata. La suspensión se sonizó durante 5 minutos y después se filtró y se enjuagó con TBME adicional para producir el compuesto de título **C20** (2,82 g, 55 %) como un sólido amarillo, mezcla 4:1 de diastereómeros de nitrilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 3.80 (dd, *J* = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 2.99 (tt, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 11.0, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 2.39

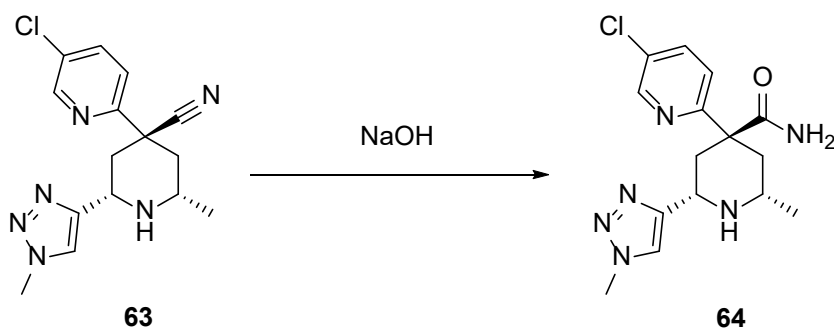
(s, 1H), 2.23 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 1H), 1.66 - 1.37 (m, 1H), 1.34 - 1.11 (m, 1H), 1.04 (dd, $J = 6.3, 5.1$ Hz, 3H).

*Etapa 2: Síntesis de (2S,4S,6S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-4-carbonitrilo (**63**)*

A una mezcla de 5-cloro-2-fluoro-piridina (863 mg, 6,561 mmol) y piperidina **C20** (1 g, 4,87 mmol) en THF (15 ml) enfriado a 0 °C se añadió KHMDS (9,8 ml de 1 M en THF, 9,80 mmol) durante 3 min. Tras la finalización de la adición, se añadieron agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml cada uno) seguido de TBME (30 ml). Se retiró la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con TBME adicional (30 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite bruto se disolvió mínimamente en DCM y se cargó en una columna de gel de sílice para purificación (0-10 % MeOH:DCM). Las fracciones que contienen el producto se agruparon y se concentraron para producir el Compuesto de título **63** (1,31 g, 80 %) como un vidrio marrón. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8.40 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.24 (dq, $J = 12.5, 6.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.12 (dd, $J = 13.2, 11.6$ Hz, 1H), 1.98 (dt, $J = 13.2, 2.3$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 13.2, 11.4$ Hz, 2H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). LCMS m/z 317,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Compuesto 64

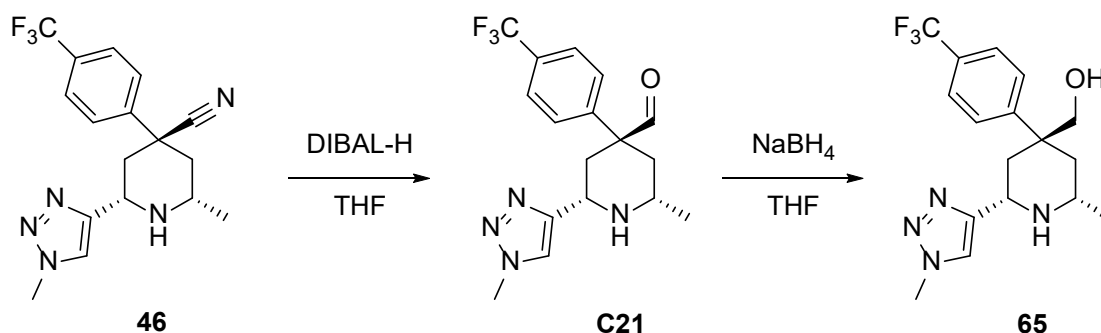
(2S,4S,6S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-4-carboxamida



A un recipiente a presión se añadió compuesto **63** (50 mg, 0,158 mmol) y NaOH acuoso (1 ml de 2 M, 2,00 mmol). La mezcla bifásica se calentó hasta 140 °C y se agitó durante 90 min. En este momento, la mezcla se ajustó con pH con ~500 uL 2 N HCl a un pH de aproximadamente 10, en cuyo momento la mezcla se extrajo con DCM (2 x 1 ml). La capa orgánica combinada se concentró para producir el compuesto de título **64** (23 mg, 43 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.32 (dd, *J* = 11.8, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.27 - 3.09 (m, 1H), 2.94 (dt, *J* = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 2.69 (dt, *J* = 13.4, 2.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.4, 11.8 Hz, 1H), 1.42 (dd, *J* = 13.3, 11.3 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). LCMS *m/z* 335,07 [M+H]⁺

Compuesto 65

((2*S*,4*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)metanol

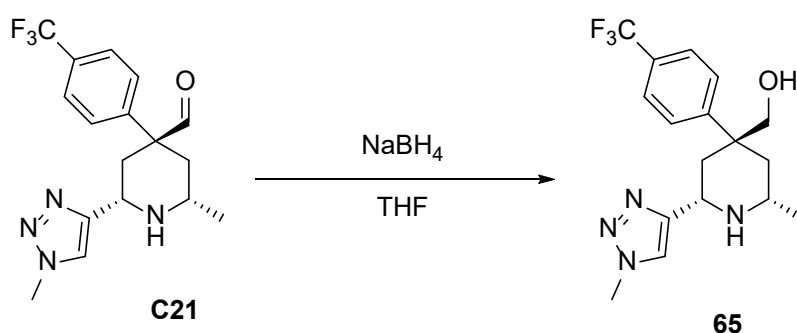


*Etapas 1: Síntesis de ((2*S*,4*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbaldehído (C21)*

A una solución de THF (1 ml) de piperidina **46** (50 mg, 0,1431 mmol) enfriada hasta -78 °C se añadió diisobutilaluminio (290 µL de 1 M, 0,290 mmol) por goteo y la mezcla se agitó a -78 °C. Después de 90 min, la mezcla de reacción se calentó hasta -35 °C. Después de 40 min a esta temperatura, la mezcla se enfrió hasta -78 °C nuevamente y se añadió diisobutilaluminio adicional (290 µL de 1 M, 0,290 mmol) por goteo y la mezcla se continuó revolviendo a esta temperatura, y después se dejó calentar hasta rt durante 18 h. En este momento, la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se inactivó con 15 % de ácido cítrico (1 ml).

Se añadió TBME (3 ml) y se filtró la suspensión resultante. Se extrajo la capa acuosa con TBME (2 x 1 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir el compuesto de título **C21** (45 mg, 86 %) como un aceite transparente. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.02 (dtd, J = 12.3, 6.2, 2.4 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 13.2, 2.5 Hz, 1H), 2.57 (dt, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J = 13.1, 12.0, 1.1 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -62,71. LCMS m/z 353,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2: Síntesis de ((2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)metanol (65)

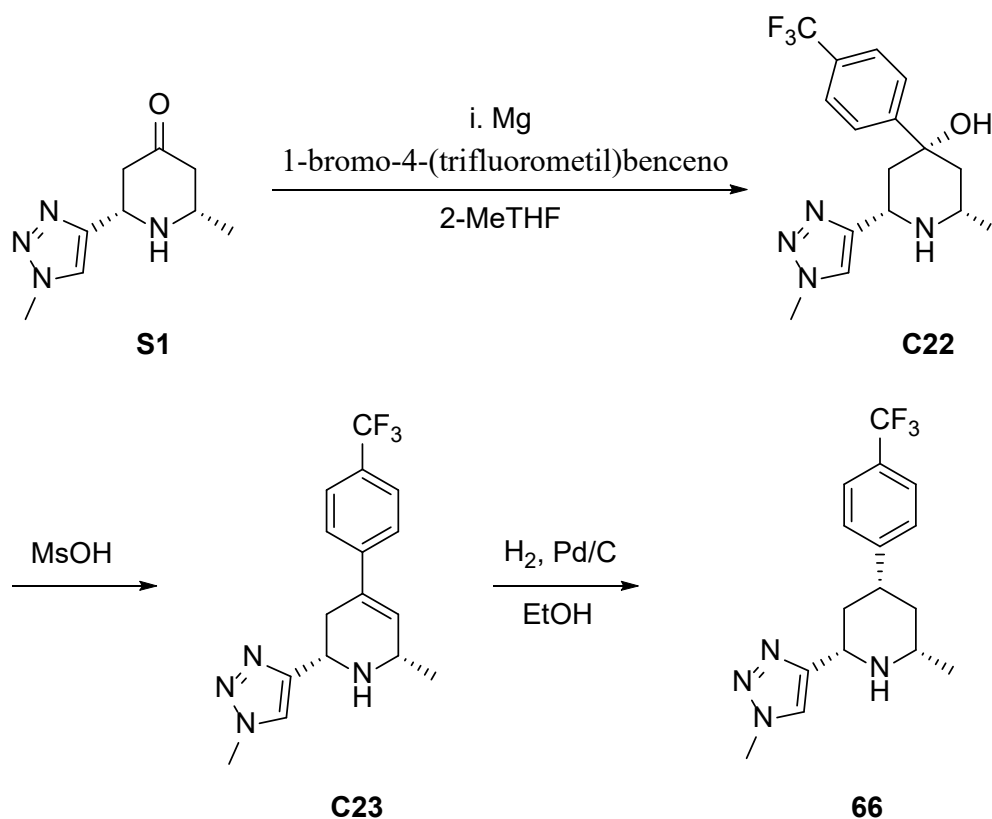


A una mezcla de aldehído **C21** (22 mg, 0,0624 mmol) en THF (1 ml) se añadió NaBH_4 (10 mg, 0,264 mmol) Después de 1 h, la reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso sat. (1 ml) y TBME (1 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche. En este momento, se retiró la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con TBME adicional (1 ml). La capa orgánica combinada se concentró y se diluyó en MeOH para purificación en fase inversa (Método: Columna de preparación CSH C18 OBD Waters XSelect; 30 x 150 mm, 5 micrones. Gradiente: acetonitrilo en agua con hidróxido de amonio 10 mM). La fracción que contiene el producto se concentró para producir el Compuesto de título **65** (11,5 mg, 48 %) se aisló como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 4H), 4.29 (dd, J = 12.2, 2.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.22 (dq, J = 12.4, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.56 (dt, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 1.73

(dd, $J = 13.4, 12.3$ Hz, 1H), 1.38 (dd, $J = 13.5, 11.7$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, Metanol- d_4) δ -63,91. LCMS m/z 355,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Compuesto 66

(2S,4R,6S)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina



*Etapas 1: Síntesis de (2S,4R,6S)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ol (**C22**)*

A una suspensión de Mg (4,8 g, 197,5 mmol) en 2-MeTHF (400 ml) en nitrógeno se añadió 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (27,9 ml, 199,3 mmol) seguido de yodo (180 mg, 0,709 mmol). La mezcla se calentó después hasta 45 °C hasta que no se observó evidencia de magnesio sólido. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se agitó durante toda la noche. En este momento, la mezcla se sonicó en un baño ultrasónico a 30 °C durante un breve tiempo y después la mezcla se enfrió hasta -10 °C. Se añadió piperidona **S1** (15 g, 77,23 mmol) en porciones durante 20 min, manteniendo una temperatura interna por debajo de -5 °C. Al finalizar la adición, se añadió 2-MeTHF (50 ml) adicional. Después de 15 min, la

mezcla se diluyó con agua (100 ml), cloruro de amonio acuoso sat. (100 ml), y la sustancia bifásica formada se diluyó con EtOAc (250 ml). Las capas formadas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (100 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La mezcla bruta se diluyó con DCM y se cargó en una columna de gel de sílice para purificación (100 % EtOAc – 2 % Et₃N:8 % MeOH:90 % EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron y se enviaron para purificación de SFC (columna DAICEL CHIRALPAK® AD-H 20x250 mm, 40 % MeOH:CO₂, 75 ml/min velocidad de flujo). Las fracciones que contienen el producto se agruparon y se concentraron para producir el Compuesto de título **C22** (1,53 g, 6 %) como un vidrio naranja. LCMS m/z 340,10 [M+H]⁺

Etapa 2: Síntesis de (2S,6S)-6-metil-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (C23)

A una mezcla de piperidina **C22** (100 mg, 0,294 mmol) en DCM (2 ml) se añadió MsOH (60 µL, 0,925 mmol), que causó inmediatamente la precipitación. La suspensión se calentó hasta el reflujo durante 10 min, en cuyo momento se añadió MeOH (0,5 ml). La suspensión delgada se agitó a reflujo durante 4 h. En este momento, se añadió MsOH (500 µL, 7,71 mmol), lo que resultó en una solución transparente. Después de agitar durante la noche, la reacción se calentó hasta 70 °C abierta al aire. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se diluyó con DCM (8 ml) y la mezcla aceitada se añadió por goteo a bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se pasó por un separador de fases, se concentró hasta un volumen mínimo y se cargó en una columna de gel de sílice para purificación (0-10 % MeOH:DCM). La fracción que contiene el producto se concentró para producir el Compuesto de título **C23** (55 mg, 58 %) como un aceite transparente. LCMS m/z 323,19 [M+H]⁺

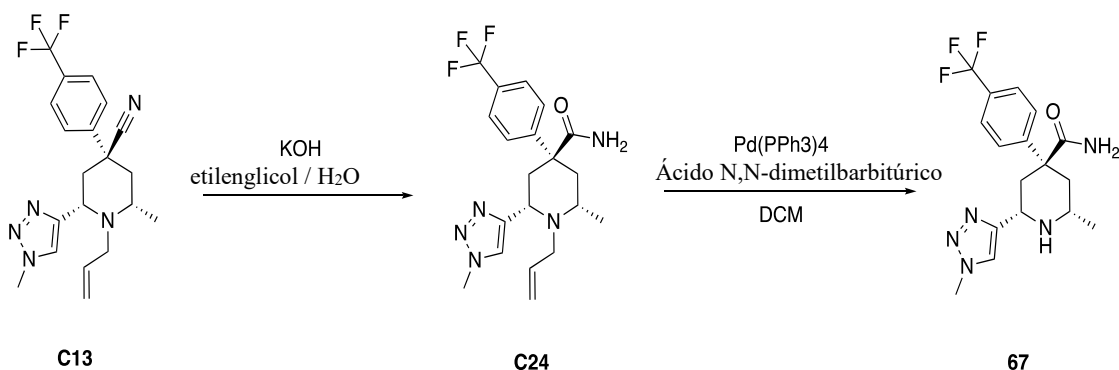
Etapa 3: Síntesis de (2S,4R,6S)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina (66)

A una solución de alqueno **C23** (55 mg, 0,171 mmol) a partir de la primera etapa se añadió Pd/C (30 mg, 0,0141 mmol) seguido de etanol (2 ml). La mezcla se purgó a presión con

nitrógeno de 60 psig (5x) e hidrógeno de 50 psig (3x) y se agitó en hidrógeno de 50 psig (5:00). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla se purgó una vez más con nitrógeno de 60 psig (5x), se filtró con Celite®, se enjuagó con etanol adicional (~3 ml) y se concentró. La mezcla bruta se disolvió en DCM mínimo y se cargó en una columna de gel de sílice para purificación (0-25 % MeOH:DCM, 1 % de modificador de NH₃). Dos fracciones que contenían producto se mantuvieron separadas y se evaluaron mediante ¹H RMN. Se encontró que la primera fracción contenía el compuesto de título **66** (12,6 mg, 13 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.91 (ddt, *J* = 12.9, 4.2, 2.2 Hz, 1H), 1.71 (td, *J* = 12.6, 11.5 Hz, 1H), 1.39 (td, *J* = 12.6, 11.0 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS *m/z* 325,26 [M+H]⁺

Compuesto 67

(2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carboxamida (**67**)



Etapla 1: Preparación de (2*S*,4*S*,6*S*)-1-alil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-carboxamida (C24**)**

A una solución de (2*S*,4*S*,6*S*)-1-alil-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonitrilo **C13** (120 mg, 0,3041 mmol) en etilenglicol (3 ml)/agua (0,3 ml) se añadió KOH (400 mg, 7,1294 mmol). La reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó a esta temperatura por 6 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y se cargó directamente en la columna C18. Purificación por cromatografía de fase inversa (columna: C18; gradiente: 0-100 % MeCN en agua) producido, después de la liofilización durante toda la noche, (2S,4S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4 (trifluorometil)fenil]piperidina-4-carboxamida (105 mg, 84 %) como un polvo blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.89 (ddt, J = 17.1, 10.4, 6.5 Hz, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.19 (br dd, J = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 2.83 (br dd, J = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 1.80 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.50 (br t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-d₆) δ -60,87 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 407,1933, encontrado 408,2 (M+1)⁺

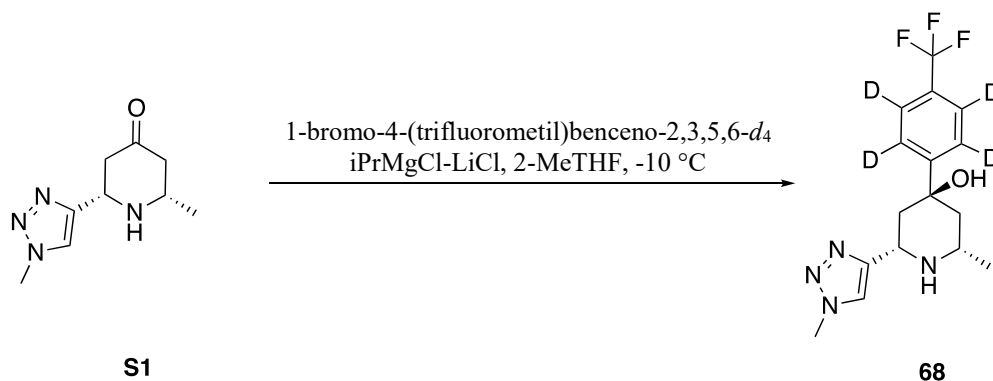
Etapla 2: Síntesis de (2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carboxamida (67)

A una solución de (2S,4S,6S)-1-alil-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4 (trifluorometil)fenil]piperidina-4-carboxamida **C24** (103 mg, 0,2515 mmol) y ácido N,N-dimetilbarbitúrico (54 mg, 0,3251 mmol) en DCM (2 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0,0257 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas. El solvente se retiró en vacío y después el residuo se disolvió con una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico (10 ml). La fase acuosa se lavó con MTBE (3 x 10 ml) después el pH se ajustó a 8-9 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1M. La solución acuosa se extrajo después con MeTHF (3 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio y el solvente se eliminó al vacío. Purificación por cromatografía de fase inversa (columna: C18; gradiente: 5-100 % MeCN en agua) producido, después de la liofilización durante toda la noche, (2S,4S,6S)-2-metil-6-(1-metiltriazol-4-il)-4-[4 (trifluorometil)fenil]piperidina-4-carboxamida **67** (50 mg, 54 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.70 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.85 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.59 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 1.50 (br t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.22 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -60.84 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 367,162,

encontrado 368,2 (M+1)⁺.

Compuesto 68

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-metil-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil-2,3,5,6-*d*₄)piperidin-4-ol (**68**)



anteriormente.

Ejemplo 2. Ensayo de citotoxicidad MultiTox-Fluor Multiplex para detectar y medir las propiedades del inhibidor de APOL1

El ensayo de citotoxicidad MultiTox-Fluor Multiplex es un ensayo de fluorescencia homogéneo, de adición de reactivo único que mide la cantidad de células vivas y muertas simultáneamente en los pocillos de cultivo. El ensayo mide la viabilidad celular y la citotoxicidad mediante la detección de dos actividades distintas de proteasa. La actividad de la proteasa en células vivas se restringe a células viables intactas y se mide mediante el uso de un sustrato fluorogénico de péptido glucil-fenilalanilamino fluorocumarina (GF-AFC) permeable a las células. El sustrato ingresa en células intactas, donde se escinde para generar una señal fluorescente proporcional a la cantidad de células vivas. Este marcador de actividad de la proteasa en células vivas se vuelve inactivo ante la pérdida de integridad de la membrana y la filtración en el medio de cultivo circundante. Un segundo sustrato de péptido fluorogénico impermeable a las células (sustrato de bis-AAF-R110) se usa para medir la proteasa de células muertas que se ha liberado de las células que han perdido la integridad de la membrana. Se utiliza una proporción de células muertas a células vivas para normalizar los datos.

Brevemente, las líneas celulares transgénicas de APOL1 T-REx-HEK293 inducibles por tet se incubaron con 50 ng/ml de tet para inducir APOL1 en presencia de 3-(2-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il)-N-((3S,4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-il)propenamida en 10,03, 3,24, 1,13, 0,356, 0,129, 0,042, 0,129, 0,0045, 0,0015, 0,0005 μ M en duplicado por 24 horas en una incubadora de 37 °C humidificada. El reactivo MultiTox se añadió a cada pocillo y se volvió a colocar en la incubadora durante 30 minutos más. La placa se leyó en el lector de placas EnVision. Se usó una relación de células muertas a células vivas para normalizar, y los datos se importaron, analizaron y ajustaron mediante el uso del software Genedata Screener (Basilea, Suiza). Los datos se normalizaron mediante el uso del porcentaje de control, sin tet (100 % de viabilidad) y 50 ng/ml tratados con tet (0 % de viabilidad), y se

ajustaron mediante Smart Fit. A continuación, se describen los reactivos, los métodos y el protocolo completo para el ensayo MultiTox.

Reactivo	Número de catálogo	Distribuidor
384 pocillos, transparentes, con fondo plano, tratados con cultivo tisular, revestimiento de poli-D lisina	356663	Corning (Corning, NY)
Placas de polipropileno con fondo redondo de 384 pocillos	3656	CoStar (Corning, NY)
Tapas de placa universales	250002	Thermo Fisher (Waltham)
Puntas de 30 µl de Axygen para pocillo Bravo 384	VT-384-31UL-R-S	Corning (Corning, NY)
Ensayo de citotoxicidad MultiTox-Fluor Multiplex	G9202	Promega (Madison, WI)
Matraz de 225 cm ² , cuello en ángulo, tratado, tapa ventilada	431082	Corning (Corning, NY)
Solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (DPBS), sin calcio ni magnesio	14190-136	Thermo Fisher (Waltham)
Medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM),	11960-077	Thermo Fisher (Waltham)

Reactivo	Número de catálogo	Distribuidor
glucosa alta, sin		
glutamina, sin piruvato de sodio		
Suero bovino fetal (FBS), sin tetraciclina, de origen estadounidense	631368	Takara (Kusatsu, Japón)
L-glutamina, 200 mM	25030-081	Thermo Fisher (Waltham)
Penicilina-estreptomicina, 10 000 unidades/ml	15140-122	Thermo Fisher (Waltham)
Blasticidina S HCl, 10 mg/ml	A11139-03	Thermo Fisher (Waltham)
Clorhidrato de tetraciclina	T7660 -5G	Sigma (St. Louis, MO)
Diclorhidrato de puromicina, 10 mg/ml	A11138-03	Thermo Fisher (Waltham)
Tripsina-EDTA	25300-054	Thermo Fisher (Waltham)

Instrumento	Modelo	Proveedor	Ubicación
Bravo	16050-101	Agilent Technologies	Santa Clara, CA
Combi Multidrop	N/A	Thermo Scientific	Waltham, MA
EnVision	N/A	PerkinElmer	Waltham, MA

Protocolo de ensayo multitox

Las estirpes celulares de riñón embrionario humano (HEK293) que contienen un sistema de expresión inducible por tet (T-REx™; Invitrogen, Carlsbad, CA) y sitio de virus adenoasociado 1 pAAVS1-Puro-APOL1 G0 o pAAVS1-Puro-APOL1 G1 o pAAVS1-Puro-APOL1 G2 Clones G0 DC2.13, G1 DC3.25, y G2 DC4.44 se cultivó en un matraz T-225 a ~90 % de confluencia en medios de cultivo celular (DMEM, 10 % de FBS libre de Tet, 2 mM de L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina-streptomicina, 5 µg/mL de blasticidina S HCl, 1 µg/mL de dihidroclorhidrato de puromicina). Las células se lavaron con DPBS y después se tripsinizaron para disociarse del matraz. Los medios se usaron para inactivar la tripsina, las células se sedimentaron después a 200 g y se resuspendieron en medios de ensayo de células frescas (DMEM, FBS sin Tet al 2 %, L-glutamina 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina-estreptomicina). Las células se contaron y se diluyeron a $1,17 \times 10^6$ células/ml. Se dispensaron 20 µl de células (23 400/pocillo) en cada pocillo de una placa recubierta con poli-D-lisina de 384 pocillos mediante el uso del dispensador Multidrop. Las placas se incubaron después a temperatura ambiente durante una hora. La tetraciclina es necesaria para inducir la expresión de APOL1. Se diluyó 1 mg/ml de solución madre tet en agua a 250 ng/ml (5X) en medios de ensayo celular. Se dispensó 60 µl de medios de ensayo celular (sin control tet) en las columnas 1 y 24, y se dispensó 60 µl de tet 5X en la placa inferior 384-PP-redondo en las columnas 2 a 23 con el dispensador Multidrop.

Las placas listas para el ensayo del archivo de compuestos global (Global Compound Archive) se ordenaron mediante el uso de la plantilla 384_APOL1Cell_DR10n2_50uM_v3. Los compuestos se dispensaron a 200 nL en DMSO. La concentración superior final fue de 10 µM con una dilución de 10 puntos 3 veces por duplicado en el ensayo MultiTox. Se transfirieron 20 µl de la placa tet 5X al ARP y se mezclaron, después 5 µl de tet 5X y los compuestos se transfirieron a la placa celular y se mezclaron mediante el uso del Bravo. La placa celular se colocó en la incubadora de CO₂ al 5 % a 37 °C humidificada durante 24 horas.

El ensayo de citotoxicidad MultiTox-Fluor Multiplex se realizó de acuerdo con el protocolo del fabricante. Después de que las células se incubaron con tet y compuesto durante 24 horas, se añadieron 25 μ L de reactivo MultiTox 1x a cada pocillo mediante el uso del dispensador Multidrop; las placas se colocaron en un agitador de placas (600 rpm) durante 2 minutos, después se centrifugaron brevemente y se volvieron a colocar en la incubadora a 37 °C durante 30 minutos. La viabilidad celular (excitación: 400 nm, emisión: 486 nm) y la citotoxicidad (excitación: 485 nm, emisión: 535 nm) se leyeron mediante el uso del lector de placas EnVision. Se informó una proporción de células muertas (citotoxicidad) con respecto a células vivas (viabilidad). Los datos se exportaron y analizaron en Genedata. Los datos se normalizaron mediante el uso del porcentaje de control, sin tet (100 % de viabilidad) y 50 ng/ml tratados con tet (0 % de viabilidad), y se ajustaron mediante el uso de los ajustes de Smart Fit en Genedata.

Datos de potencia para los compuestos 1 a 29

Los compuestos de la Fórmula I son útiles como inhibidores de la actividad del APOL1. La Tabla 6 a continuación ilustra la CI_{50} de los Compuestos 1 a 68 mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente. Los procedimientos anteriores también pueden usarse para determinar la potencia de los Compuestos I5 a I295, y Compuesto I296. En la tabla siguiente, se aplican los siguientes significados. Para IP_{50} (es decir, CI_{50} para la proliferación celular), “+++” significa ≤ 50 nM; “++” significa entre 50 nM y 500 nM; “+” significa ≥ 500 nM. RND = 100 % de inhibición a 10 μ m. ND = No determinado.

Datos de potencia para los compuestos 1 a 68

Compuesto núm.	IP₅₀ (nM)	Compuesto núm.	IP₅₀ (nM)	Compuesto núm.	IP₅₀ (nM)
1	+	24	++	47	+++
2	++	25	+++	48	++
3	++	26	+++	49	++
4	+++	27	+++	50	+++
5	++	28	+++	51	+++
6	++	29	+++	52	+++
7	+	30	++	53	+
8	+++	31	+	54	+
9	++	32	++	55	+
10	++	33	+++	56	+
11	++	34	+++	57	+
12	++	35	+	58	+++
13	+++	36	+++	59	++
14	++	37	++	60	+
15	+	38	+++	61	+
16	+++	39	+++	62	+++
17	++	40	+++	63	+
18	++	41	RND	64	+
19	+++	42	++	65	++
20	+	43	+++	66	++
21	++	44	++	67	++
22	+++	45	+	68	ND
23	+++	46	++		

Otras modalidades

Esta descripción proporciona meramente modalidades ilustrativas no limitantes de la materia descrita. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente, a partir de la descripción y reivindicaciones, que se pueden realizar diversos cambios, modificaciones y variaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción, tal como se define en las siguientes reivindicaciones.