

COMPUESTOS DE HETEROARILAMINA Y USOS DE LOS MISMOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] Esta solicitud reivindica la prioridad, en virtud del artículo 35 U.S.C. § 119(e), de las solicitudes de patente provisionales estadounidenses U.S.S.N. 63/520,171, presentada el 17 de agosto de 2023, y U.S.S.N. 63/567,980, presentada el 21 de marzo de 2024, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

ANTECEDENTES

[002] Los canales de potasio dependientes del voltaje, incluidos los canales de potasio dependientes del voltaje Kv7,2 y Kv7,3 (Kv7,2/Kv7,3), son importantes para controlar la excitabilidad neuronal. Kv7,2/Kv7,3 subyacen a la "corriente M" neuronal, llamada así por su caracterización inicial como una corriente neuronal que disminuía en respuesta a agonistas muscarínicos/colinérgicos (véase Brown, D.A. *et al.*, *Nature* (1980), 283:673-676). La corriente M es una corriente hiperpolarizante no inactivante que actúa como freno de la hiperexcitabilidad neuronal. Por consiguiente, una disminución de la corriente M mediada por Kv7,2, por ejemplo, a través de la pérdida de función genética, puede provocar la despolarización neuronal y un aumento de la excitabilidad de la membrana y las neuronas, lo que puede dar lugar a ráfagas de potenciales de acción que se manifiestan, *por ejemplo*, en forma de crisis epilépticas. Por el contrario, un aumento de la corriente M mediada por Kv7,2 puede hiperpolarizar la membrana celular y, por lo tanto, reducir la excitabilidad neuronal y prevenir el inicio y la propagación de ráfagas de potenciales de acción y las convulsiones resultantes. La mejora del estado abierto de los canales Kv7,2/Kv7,3 en las neuronas favorece un estado de reposo hiperpolarizado, lo que reduce los picos rápidos del potencial de acción (*es decir*, la descarga en ráfagas). Esta mejora puede proporcionar un efecto estabilizador sobre las neuronas excitables, especialmente las hiperexcitables, y, por lo tanto, puede ser útil en el tratamiento de ciertos trastornos convulsivos. Esta mejora ha demostrado clínicamente su eficacia en el tratamiento de trastornos convulsivos, como las crisis parciales en adultos con epilepsia, con retigabina (ezogabina), un potenciador conocido de Kv7,2/Kv7,3.

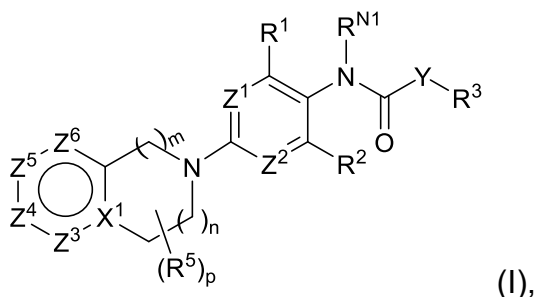
[003] Aunque se han logrado avances significativos en este campo, sigue existiendo una gran necesidad de mejorar los compuestos y métodos para potenciar los canales de potasio dependientes del voltaje, incluidos los canales de potasio dependientes del voltaje Kv7,2/Kv7,3.

Dichos compuestos y métodos pueden utilizarse para tratar enfermedades, trastornos y afecciones en los que está implicada la disfunción de los canales de potasio.

COMPENDIO

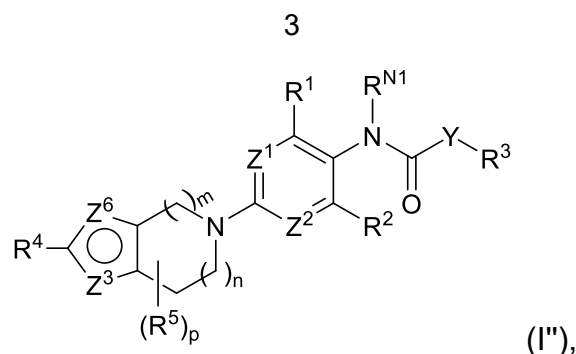
[004] Se proporcionan aquí compuestos, incluyendo compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas aquí (*por ejemplo*, la Fórmula (I)), y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, hidratos, derivados marcados isotópicamente y profármacos de los mismos. Los compuestos aquí descritos pueden actuar como potenciadores de los canales de potasio dependientes del voltaje (*por ejemplo*, los canales de potasio Kv7, como Kv7,2/Kv7,3) y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, trastornos y afecciones (*por ejemplo*, enfermedades, trastornos y afecciones asociados con la disfunción del canal de potasio Kv7). También se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos proporcionados en este documento y kits que los comprenden. Además, la divulgación proporciona métodos para preparar los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento, así como los productos intermedios útiles para ello.

[005] En un aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I):



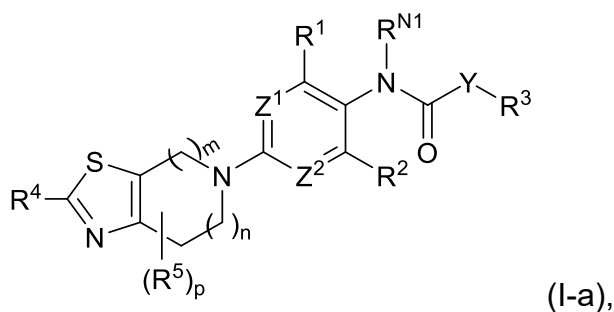
y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos de los mismos, en el que X^1 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Y , R^{N1} , m , n y p son como se definen en este documento.

[006] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I''):



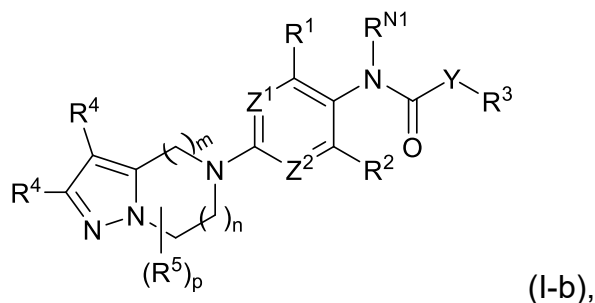
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades de la Fórmula (I''), Z³ es N y Z⁶ es S. En determinadas modalidades de la Fórmula (I''), Z³ es S y Z⁶ es N. En determinadas modalidades de la Fórmula (I''), Z³ es N y Z⁶ es O. En determinadas modalidades de la Fórmula (I''), Z³ es O y Z⁶ es N.

[007] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a):



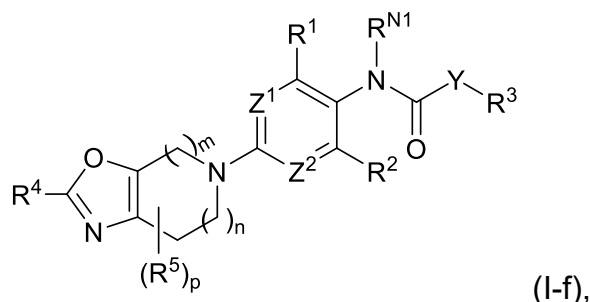
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[008] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-b):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[009] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[010] En determinadas modalidades, por ejemplo, un compuesto divulgado en este documento se selecciona de los enumerados en **las Tablas 1A-1C** (*infra*), y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos de los mismos.

[011] En otro aspecto, se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica proporcionada aquí comprende una cantidad eficaz (*por ejemplo*, una cantidad terapéuticamente eficaz) de un compuesto descrito aquí, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[012] Tal y como se ha descrito, los compuestos y las composiciones farmacéuticas aquí descritos pueden potenciar los canales de potasio dependientes del voltaje (*por ejemplo*, los canales de potasio Kv7,2/Kv7,3) y, por lo tanto, son útiles para tratar y/o prevenir enfermedades, trastornos y afecciones en un sujeto, incluyendo, *por ejemplo*, indicaciones en las que está implicada la disfunción del canal de potasio Kv7.

[013] En otros aspectos, se proporcionan aquí métodos y usos de los compuestos y composiciones farmacéuticas aquí descritos, incluyendo, entre otros, los siguientes:

- (a) Métodos para potenciar un canal de potasio Kv7 (*por ejemplo*, Kv7,2/Kv7,3) en un sujeto que comprenden administrar al sujeto un compuesto divulgado en este

documento, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

(b) Métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociados con la disfunción del canal de potasio Kv7 (por ejemplo, Kv7,2/Kv7,3) en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar al sujeto un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

(c) Método para tratar un trastorno convulsivo, un trastorno depresivo, dolor o anhedonia en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

(d) Métodos para potenciar un canal de potasio Kv7 (por ejemplo, Kv7,2/Kv7,3) en una célula *in vitro*, que comprenden poner en contacto la célula con un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

[014] En otro aspecto, se proporcionan aquí los compuestos descritos en el presente documento, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos, y sus composiciones farmacéuticas, para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. En otro aspecto, se proporcionan aquí los compuestos descritos en el presente documento, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos, y sus composiciones farmacéuticas, para su uso como medicamentos y/o en la preparación de medicamentos.

[015] En otro aspecto, se proporcionan aquí kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una

composición farmacéutica del mismo. Los kits descritos en el presente documento pueden incluir una dosis única o múltiples dosis del compuesto o de la composición farmacéutica del mismo. Los kits descritos en el presente documento son útiles en cualquier método o uso descrito en el presente documento y, opcionalmente, incluyen además instrucciones para el uso del kit (*por ejemplo*, instrucciones para el uso del compuesto o la composición incluidos en el kit).

[016] También se proporcionan aquí métodos para preparar los compuestos descritos en el presente documento, así como sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos de los mismos, y composiciones farmacéuticas de los mismos. También se proporcionan aquí intermedios sintéticos útiles en la preparación de los compuestos y composiciones.

[017] Los detalles de ciertas modalidades de la divulgación se exponen en la Descripción detallada, tal y como se describe a continuación. Otras modalidades de la divulgación serán evidentes a partir de las definiciones, los ejemplos, el resumen y las reivindicaciones.

DEFINICIONES

Definiciones químicas

[018] Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^a Ed., contraportada, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe allí. Además, los principios generales de la química orgánica, así como las fracciones funcionales específicas y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Michael B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry*, 7^a edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2013; Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2018; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3^a edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[019] Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, *pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, por*

ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden presentarse en forma de un enantiómero individual, un diastereómero o un isómero geométrico, o pueden presentarse en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluidas mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros pueden aislarse de mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o bien, los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, SH, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La presente divulgación abarca además compuestos como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, alternativamente, como mezclas de varios isómeros.

[020] Salvo que se indique lo contrario, las fórmulas y estructuras aquí descritas incluyen compuestos que no contienen átomos enriquecidos isotópicamente, así como compuestos que contienen átomos enriquecidos isotópicamente ("derivados marcados isotópicamente"). Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras actuales excepto el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, el reemplazo de ^{19}F por ^{18}F o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la divulgación. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos. En determinadas modalidades, uno o más átomos de hidrógeno de un compuesto se sustituyen por deuterio ("derivados deuterados").

[021] El término "isótopos" se refiere a variantes de un elemento químico concreto, de tal forma que, aunque todos los isótopos de un elemento determinado comparten el mismo número de protones en cada átomo del elemento, esos isótopos difieren en el número de neutrones.

[022] Cuando se enumera un rango de valores ("rango"), este abarca cada valor y subrango dentro del rango. Un rango incluye los valores en los dos extremos del rango, salvo que se indique lo contrario. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" abarca alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ y alquilo C₅₋₆.

[023] El uso de la expresión "al menos un caso" se refiere a 1, 2, 3, 4 o más casos, pero también abarca un rango, *por ejemplo*, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, de 2 a 4, de 2 a 3 o de 3 a 4 casos, ambos inclusive.

[024] El término "alifático" se refiere a los grupos alquilo, alqueno, alquino y carbocíclicos.

5 Del mismo modo, el término "heteroalifático" se refiere a los grupos heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino y heterocíclicos.

[025] El término "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂₀"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₂"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₉"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₇"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), propilo (C₃) (*p. ej.*, *n*-propilo, isopropilo), butilo (C₄) (*p. ej.*, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo), pentilo (C₅) (*p. ej.*, *n*-pentilo, 3-pentanilo, amilo, neopentilo, 3-metil-2-butanilo, *terc*-amilo) y hexilo (C₆) (*p. ej.*, *n*-hexilo). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen *n*-heptilo (C₇), *n*-octilo (C₈), *n*-dodecilo (C₁₂) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquilo es independientemente no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes (*por ejemplo*, halógeno, como F). En determinadas modalidades, el grupo alquilo es un alquilo C₁₋₁₂ no sustituido (tal como alquilo C₁₋₆ no sustituido, *p. ej.*, -CH₃ (Me), etilo no sustituido (Et), propilo no sustituido (Pr, *p. ej.*, *n*-propilo no sustituido (*n*-Pr), isopropilo no sustituido (*i*-Pr)), butilo no sustituido (Bu, *p. ej.*, *n*-butilo no sustituido (*n*-Bu), *terc*-

10

15

20

25

30

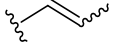
butilo no sustituido (*terc*-Bu o *t*-Bu), *sec*-butilo no sustituido (*sec*-Bu o *s*-Bu), isobutilo no sustituido (*i*-Bu)). En determinadas modalidades, el grupo alquilo es un alquilo C₁₋₁₂ sustituido (tal como alquilo C₁₋₆ sustituido, *por ejemplo*, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ o bencilo (Bn)).

- 5 **[026]** El término "haloalquilo" es un grupo alquilo sustituido, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen independientemente por un halógeno, *por ejemplo*, flúor, bromo, cloro o yodo. "Perhaloalquilo" es un subconjunto de haloalquilo y se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno son sustituidos independientemente por un halógeno, *por ejemplo*, flúor, bromo, cloro o yodo. En algunas modalidades, el resto haloalquilo tiene de 1
- 10 a 20 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₂₀"). En algunas modalidades, el resto haloalquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₁₀"). En algunas modalidades, el resto haloalquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₉"). En algunas modalidades, el resto haloalquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₈"). En algunas modalidades, el resto haloalquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₇"). En algunas modalidades,
- 15 el resto haloalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₆"). En algunas modalidades, el resto haloalquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₅"). En algunas modalidades, el resto haloalquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₄"). En algunas modalidades, el resto haloalquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₃"). En algunas modalidades, el resto haloalquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₂"). En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno de los grupos haloalquilo se sustituyen independientemente por flúor para proporcionar un grupo "perfluoroalquilo". En algunas modalidades, todos los átomos de hidrógeno de los grupos haloalquilo se sustituyen independientemente por cloro para proporcionar un grupo "percloroalquilo". Entre los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃,
- 20 -CFCl₂, -CF₂Cl y similares.

- [027]** El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, que además incluye al menos un heteroátomo (*por ejemplo*, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, boro y fósforo dentro (*por ejemplo*, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En determinadas
- 30 modalidades, el grupo heteroalquilo es un grupo alquilo, que además incluye al menos un

heteroátomo (*por ejemplo*, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de (*por ejemplo*, insertado entre átomos de carbono adyacentes) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En determinadas modalidades, un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₂₀"). En determinadas modalidades, un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₁₂"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 11 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₁₁"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₉"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₈"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 7 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₇"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₆"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₅"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₄"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₃"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₂"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₂₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo

heteroalquilo es independientemente no sustituido (un "heteroalquilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes.

[028] El término "alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₂₀"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 12 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₁₂"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 11 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₁₁"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₉"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₇"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). El enlace doble carbono-carbono o los enlaces dobles carbono-carbono pueden ser internos (como en el 2-butenilo) o terminales (como en el 1-butenilo). Entre los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Entre los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ mencionados anteriormente, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquenilo es independientemente no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En un grupo alquenilo, un doble enlace C=C cuya estereoquímica no está especificada (por ejemplo, -CH=CHCH₃ o ) puede estar en la configuración (E) o (Z).

[029] El término "heteroalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, que además incluye al menos un heteroátomo (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno,

azufre, silicio, boro y fósforo dentro de (*por ejemplo*, insertado entre átomos de carbono adyacentes) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En determinadas modalidades, el grupo heteroalquenilo es un grupo alquenilo, que además incluye al menos un heteroátomo (*por ejemplo*, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno,

5 nitrógeno y azufre dentro de (*por ejemplo*, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En determinadas modalidades, un grupo heteroalquenilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₂₀"). En determinadas modalidades, un grupo heteroalquenilo se refiere a

10 un grupo que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₁₂"). En determinadas modalidades, un grupo heteroalquenilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₁₁"). En determinadas modalidades, un grupo heteroalquenilo se refiere a

15 un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un doble enlace y uno o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₉"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un doble

20 enlace y uno o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₈"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₇"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₆"). En

25 algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₅"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₄"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono, al menos un

30 doble enlace y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₃"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene 2 átomos de carbono, al menos un doble enlace y

1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C₂₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo heteroalquenilo es independientemente no sustituido (un "heteroalquenilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes.

[030] El término "alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono (*por ejemplo*, 1, 2, 3 o 4 enlaces triples) ("alquinilo C₂₋₂₀"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₉"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₇"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). El enlace triple carbono-carbono, o los enlaces triples carbono-carbono, pueden ser internos (como en el 2-butinilo) o terminales (como en el 1-butinilo). Entre los ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ son, entre otros, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-butinilo (C₄) y similares. Entre los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ se incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ mencionados anteriormente, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆) y similares. Otros ejemplos de alquino son heptino (C₇), octino (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquinilo es independientemente no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes.

[031] El término "heteroalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, que además incluye al menos un heteroátomo (*por ejemplo*, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, boro y fósforo dentro de (*por ejemplo*, insertados entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocados en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En

determinadas modalidades, el grupo heteroalquinilo es un grupo alquinilo, que además incluye al menos un heteroátomo (*por ejemplo*, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de (*por ejemplo*, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En determinadas modalidades, un grupo heteroalquinilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₂₋₂₀"). En determinadas modalidades, un grupo heteroalquinilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₂₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₂₋₉"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₂₋₈"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₂₋₇"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₂₋₆"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₂₋₅"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₂₋₄"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₂₋₃"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene 2 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₂"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C₁₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo heteroalquinilo es independientemente no sustituido (un "heteroalquinilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes.

[032] El término "carbocíclico" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₃₋₁₄") y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromáticos. En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₃₋₁₄"). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 3 a 13 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₃₋₁₃"). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₃₋₁₂"). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 3 a 11 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₃₋₁₁"). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₃₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₃₋₈"). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₃₋₇"). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₃₋₆"). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₄₋₆"). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₅₋₆"). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbocíclico C₅₋₁₀"). Los grupos carbociclilo C₃₋₆ ejemplares incluyen ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₈ ejemplares incluyen los grupos carbociclilo C₃₋₆ mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2,2,1]heptanilo (C₇), biciclo[2,2,2]octanilo (C₈) y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₁₀ ejemplares incluyen los grupos carbociclilo C₃₋₈ mencionados anteriormente, así como ciclónonilo (C₉), ciclónonenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4,5]decanilo (C₁₀) y similares. Los grupos carbocíclicos C₃₋₈ ejemplares se incluyen los grupos carbocíclicos C₃₋₁₀ mencionados anteriormente, así como el ciclundecilo (C₁₁), el espiro[5,5]undecanilo (C₁₁), ciclododecilo (C₁₂), ciclododecenilo (C₁₂), ciclotridecano (C₁₃), ciclotetradecano (C₁₄) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas modalidades, el grupo carbocíclico es monocíclico ("carbocíclico monocíclico") o policíclico (*por ejemplo*, que contiene un sistema fuso, puenteado o espiro, como un sistema bicíclico ("carbociclo bicíclico") o un sistema tricíclico ("carbociclo tricíclico")) y puede ser

saturado o contener uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono. "Carbocíclico" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo carbocíclico, tal y como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo carbocíclico, y en tales casos, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos en el sistema de anillos carbocíclicos. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo carbocíclico es independientemente no sustituido (un "carbocíclico no sustituido") o sustituido (un "carbocíclico sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el carbociclo incluye 0, 1 o 2 dobles enlaces C=C en el sistema de anillos carbocíclicos, según lo permita la valencia.

[033] "Cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado. En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₄"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₇"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₄₋₆"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₁₀"). Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ son el ciclopentilo (C₅) y el ciclohexilo (C₆). Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ se incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ mencionados anteriormente, así como el ciclopropilo (C₃) y el ciclobutilo (C₄). Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ se incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ mencionados anteriormente, así como el cicloheptilo (C₇) y el ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo cicloalquilo es independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes.

[034] El término "heterocíclico" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromáticos de 3 a 14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre

5 nitrógeno, oxígeno, azufre, silicio, boro y fósforo ("heterocíclico de 3 a 14 miembros"). En determinadas modalidades, el grupo heterocíclico es un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El punto de unión puede ser un átomo de carbono del anillo o un heteroátomo del anillo del grupo heterocíclico, según lo permita la valencia. Por ejemplo, en los grupos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterocíclico puede ser monocíclico ("heterocíclico monocíclico") o policíclico (*por ejemplo*, un sistema de anillos fusionados, puenteados o espiro, como un sistema bicíclico ("heterocíclico bicíclico") o un sistema tricíclico ("heterocíclico tricíclico")), y puede ser saturado o contener uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono. Los sistemas de anillos policíclicos heterocíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterocíclico" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heterocíclico, tal y como se ha definido anteriormente,
 10 está fusionado con uno o más grupos carbocíclicos, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo carbocíclico o heterocíclico, o sistemas de anillos en los que el anillo heterocíclico, tal y como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo heterocíclico, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de
 15 anillos heterocíclicos. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de heterociclilo es independientemente no sustituida (un "heterociclilo no sustituido") o sustituida (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido, de 3 a 8 miembros, en el que 1, 2 o 3 átomos del sistema del anillo heterocíclico son independientemente oxígeno,
 20 nitrógeno o azufre, según lo permita la valencia.
 25

[035] En algunas modalidades, un grupo heterocíclico es un sistema de anillo no aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterocíclico de 5 a 10 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heterocíclico es
 30 un sistema de anillo no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona

independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterocíclico de 5-8 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heterocíclico es un sistema de anillo no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterocíclico de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

- 10 **[036]** Los grupos heterocíclicos ejemplares de tres miembros que contienen un heteroátomo incluyen azirdinilo, oxirano y tiirano. Los grupos heterocíclicos ejemplares de cuatro miembros que contienen un heteroátomo incluyen azetidino, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidrotiofeno, pirrolidino, dihidropirrolilo y
- 15 pirrolilo-2,5-diona. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen dioxolanilo, oxatolanilo y ditiolanil. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 5 miembros que contienen 3 heteroátomos incluyen triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de seis miembros que contienen un heteroátomo incluyen piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de
- 20 seis miembros que contienen dos heteroátomos incluyen piperazinilo, morfolinilo, ditiánilo y dioxanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de seis miembros que contienen tres heteroátomos incluyen el triazinilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 7 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen azepanilo, oxepanilo y tietepanilo. Los grupos heterocíclicos ejemplares de 8 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen azocanilo, oxecanilo y
- 25 tiocanilo. Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares se incluyen indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftiridinilo, octahidropirrolo[3,2-b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo,
- 30 cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]pirranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-

c]pirranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo y similares.

[037] El término "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o policíclico (*por ejemplo*, bicíclico o tricíclico) (*por ejemplo*, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que tiene entre 6 y 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo C_{6-14} "). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene entre 6 y 10 átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{6-10} "). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo ("arilo C_6 "; *por ejemplo*, fenilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{10} "; *por ejemplo*, naftilo, como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{14} "; *por ejemplo*, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo arilo, tal y como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclicos o heterocíclicos en los que el radical o punto de unión se encuentra en el anillo arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono sigue designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos arilo. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo arilo es independientemente no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes.

[038] El término "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o policíclicos (*por ejemplo*, bicíclicos, tricíclicos) de 5 a 14 miembros sistema de anillos aromáticos $4n+2$ (*por ejemplo*, con 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, silicio, boro y fósforo ("heteroarilo de 5-14 miembros"). En determinadas modalidades, el grupo heteroarilo es un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ monocíclicos o policíclicos (*por ejemplo*, bicíclicos, tricíclicos) de 5 a 14 miembros (*por ejemplo*, con 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente

entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El punto de unión puede ser un átomo de carbono del anillo o un heteroátomo del anillo del grupo heteroarilo, según lo permita la valencia. Por ejemplo, en los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos policíclicos heteroarílicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, tal y como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclicos o heterocíclicos, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heteroarilo.

"Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, tal y como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos policíclicos fusionados (arilo/heteroarilo). Grupos heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (*por ejemplo*, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, *por ejemplo*, el anillo que lleva un heteroátomo (*por ejemplo*, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (*por ejemplo*, 5-indolilo). En determinadas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, de 5 o 6 miembros, en el que 1, 2, 3 o 4 átomos del sistema del anillo heteroarilo son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre. En determinadas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, de 9 o 10 miembros, en el que 1, 2, 3 o 4 átomos del sistema del anillo heteroarilo son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre.

[039] En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4

heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo heteroarilo es independientemente no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes.

[040] Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen pirrolilo, furano y tiofenilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 5 miembros que contienen 3 heteroátomos incluyen triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de cinco miembros que contienen cuatro heteroátomos se incluye el tetrazolilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de seis miembros que contienen un heteroátomo incluyen piridinilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de seis miembros que contienen dos heteroátomos incluyen piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de seis miembros ejemplares que contienen tres o cuatro heteroátomos se incluyen, respectivamente, el triazinilo y el tetrazinilo. Los grupos heteroarilo ejemplares de 7 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilos bicíclicos 5,6 ejemplares se incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilos bicíclicos 6,6 ejemplares se incluyen naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Los grupos heteroarílicos tricíclicos ejemplares se incluyen fenantridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y fenazinilo.

[041] El término "acilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula general $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)OR^{aa}$, $-C(=O)-O-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=S)R^{aa}$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$,

$-C(=S)S(R^{aa})$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})SR^{aa}$ y $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, donde R^{aa} y R^{bb} son como se definen en este documento. Los grupos acilo ejemplares incluyen aldehídos ($-CHO$), ácidos carboxílicos ($-CO_2H$), cetonas, haluros de acilo, ésteres, amidas, iminas, carbonatos, carbamatos y ureas.

- 5 **[042]** El término “halo” o “halógeno” se refiere al flúor (fluoro, $-F$), cloro (cloro, $-Cl$), bromo (bromo, $-Br$) o yodo (yodo, $-I$).

[043] El término “sililo” se refiere al grupo $-Si(R^{aa})_3$, donde R^{aa} es como se define aquí.

- [044]** Un grupo se sustituye opcionalmente a menos que se indique expresamente lo contrario. El término “opcionalmente sustituido” se refiere a estar sustituido o no sustituido. En
- 10 determinadas modalidades, los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos. “Opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo que está sustituido o no sustituido (*por ejemplo*, alquilo “sustituido” o “no sustituido”, alquenilo “sustituido” o “no sustituido”, alquinilo “sustituido” o “no sustituido”, heteroalquilo “sustituido” o “no sustituido”,
- 15 heteroalquenilo “sustituido” o “no sustituido”, heteroalquinilo “sustituido” o “no sustituido”, carbocíclico “sustituido” o “no sustituido”, heterocíclico “sustituido” o “no sustituido”, arilo “sustituido” o “no sustituido” o grupo heteroarilo “sustituido” o “no sustituido”). En general, el término “sustituido” significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo se sustituye por un sustituyente admisible, *por ejemplo*, un sustituyente que, tras la sustitución, da lugar a un
- 20 compuesto estable, *por ejemplo*, un compuesto que no sufre espontáneamente transformaciones tales como reordenamiento, ciclación, eliminación u otras reacciones. A menos que se indique lo contrario, un grupo “sustituido” tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en una estructura determinada, el sustituyente es igual o diferente en cada posición. El término “sustituido” se
- 25 contempla para incluir la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos e incluye cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que dé lugar a la formación de un compuesto estable. La presente divulgación contempla todas y cada una de estas combinaciones con el fin de obtener un compuesto estable. A los efectos de la presente divulgación, los heteroátomos tales como el nitrógeno, el oxígeno y el azufre pueden
- 30 tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado tal y como se describe en

el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé lugar a la formación de un resto estable. Las modalidades descritas en el presente documento no están limitadas en modo alguno por los sustituyentes ejemplares descritos en el mismo.

[045] Los sustituyentes ejemplares (*p. ej.*, sustituyentes de átomos de carbono) incluyen

5 halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$,
 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$,
 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$,
10 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$,
 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$,
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$,
15 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$,
 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$,
 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, alquilo C_{1-20} , perhaloalquilo C_{1-20} , C_{2-20} alquenilo, alquinilo C_{2-20} ,
heteroalquilo C_{1-20} , heteroalquenilo C_{2-20} , heteroalquinilo C_{2-20} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de
3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo,
alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y
20 heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} , y en el que X^-
es un contraión;

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo $=\text{O}$,
 $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$, o $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

donde:

25 cada instancia de R^{aa} se selecciona, independientemente, de alquilo C_{1-20} ,
perhaloalquilo C_{1-20} , alquenilo C_{2-20} , alquinilo C_{2-20} , heteroalquilo C_{1-20} , heteroalquenilo
 C_{2-20} , heteroalquinilo C_{2-20} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y
heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo
heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada uno de
30 los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,

carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

cada instancia de R^{bb} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, alquilo C_{1-20} , perhaloalquilo C_{1-20} , alquenilo C_{2-20} , alquinilo C_{2-20} , heteroalquilo C_{1-20} , heteroalquenilo C_{2-20} , heteroalquinilo C_{2-20} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterocíclico de 3 a 14 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

cada instancia de R^{cc} se selecciona, de forma independiente, entre hidrógeno, alquilo C_{1-20} , perhaloalquilo C_{1-20} , alquenilo C_{2-20} , alquinilo C_{2-20} , heteroalquilo C_{1-20} , heteroalquenilo C_{2-20} , heteroalquinilo C_{2-20} , carbocíclico C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquino, carbociclo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

cada instancia de R^{dd} se selecciona, independientemente, de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})O^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , C_{1-10} heteroalquilo, heteroalquenilo C_{2-10} , heteroalquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10

miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{dd} geminales se unen para formar =O o =S, y en el que X⁻ es un contraión;

5 cada instancia de R^{ee} se selecciona, de forma independiente, entre alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, heteroalqueno C₂₋₁₀, heteroalquino C₂₋₁₀, carbocíclico C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, 3-10 miembros heterocíclico y 3-10 miembros heteroarilo, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg};

10 cada instancia de R^{ff} se selecciona, de forma independiente, entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, heteroalqueno C₂₋₁₀, heteroalquino C₂₋₁₀, carbocíclico C₃₋₁₀, heterocíclico de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un heterocíclico de 3-10 miembros o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg};

15 cada instancia de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃⁺X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(O-alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -SC alquilo₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)OC alquilo₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂OC alquilo C₁₋₆, -OSO₂alquilo C₁₋₆, -SOC alquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃

$-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$,
 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{OC}_{1-6})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$,
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{OC}_{1-6})_2$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} ,
 alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo C_{1-10} , heteroalquenilo C_{2-10} , heteroalquinilo
 C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10
 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales se pueden unir para formar $=\text{O}$ o $=\text{S}$; y
 cada X^- es un contraión.

[046] En determinadas modalidades, el peso molecular de un sustituyente (*por ejemplo*, un
 sustituyente de átomo de carbono) es inferior a 250, inferior a 200, inferior a 150, inferior a 100
 o inferior a 50 g/mol. En determinadas modalidades, un sustituyente consiste en átomos de
 carbono, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, oxígeno, azufre, nitrógeno y/o silicio. En
 determinadas modalidades, un sustituyente consiste en átomos de carbono, hidrógeno, flúor,
 cloro, bromo, yodo, oxígeno, azufre y/o nitrógeno. En determinadas modalidades, un
 sustituyente consiste en átomos de carbono, hidrógeno, flúor, cloro, bromo y/o yodo. En
 determinadas modalidades, un sustituyente consiste en átomos de carbono, hidrógeno, flúor
 y/o cloro.

[047] En determinadas modalidades, los sustituyentes ejemplares (*p. ej.*, sustituyentes de
 átomos de carbono) incluyen halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3\text{X}^-$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$,
 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$,
 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$,
 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$,
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$,
 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} ,
 alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo C_{1-10} , heteroalquenilo C_{2-10} , heteroalquinilo,
 carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros,
 donde X^- es un contraión;

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo $=\text{O}$,
 $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$, o $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

cada instancia de R^{aa} se selecciona, de forma independiente, entre alquilo C_{1-10} ,

perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, heteroalquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₂₋₁₀, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros;

5 cada instancia de R^{bb} se selecciona, de forma independiente, entre hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(N(R^{cc})₂)₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, heteroalquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterocíclico de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros; y

10 cada instancia de R^{cc} se selecciona, de forma independiente, entre alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₂₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₂₋₁₀, heteroalquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₃₋₁₀, carbociclo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros.

[048] En determinadas modalidades, cada sustituyente del átomo de carbono es independientemente halógeno, sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o no alquilo C₁₋₆, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -NO₂, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂,
 20 -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, o -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂ sustituido. En determinadas modalidades, cada sustituyente de átomo de carbono es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₁₀ sustituido (*p. ej.*, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -NO₂, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa},
 25 -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, donde R^{aa} es hidrógeno, sustituido (*p. ej.*, sustituido con uno o más halógenos) o alquilo C₁₋₆ no sustituido, un grupo protector de oxígeno (*p. ej.*, sililo, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alilo, acetilo, pivaloilo o benzoilo) cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre (*p. ej.*, acetamidometilo, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenilo, 2-piridina-sulfenilo o trifenilmetilo) cuando está unido a un átomo de
 30 azufre; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, sustituido (*p. ej.*, sustituido con uno o más halógenos) o alquilo C₁₋₆ no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno (*p. ej.*, Bn, Boc, Cbz,

Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo o Ts). En determinadas modalidades, cada sustituyente del átomo de carbono es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN o -NO₂. En determinadas modalidades, cada sustituyente del átomo de carbono es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más grupos halógenos) o no sustituido, -OR^{aa}, -SR^{aa}, -N(R^{bb})₂, -CN, -SCN o -NO₂, donde R^{aa} es hidrógeno, sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o alquilo C₁₋₆ no sustituido, un grupo protector de oxígeno (*por ejemplo*, sililo, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alilo, acetilo, pivaloilo o benzoilo) cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre (*por ejemplo*, acetamidometilo, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenilo, 2-piridina-sulfenilo o trifenilmetilo) cuando está unido a un átomo de azufre; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno (*por ejemplo*, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo o Ts).

[049] En determinadas modalidades, cada sustituyente de átomo de nitrógeno está sustituido de forma independiente (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o es un alquilo C₁₋₆ no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂ o un grupo protector de nitrógeno. En determinadas modalidades, cada sustituyente del átomo de nitrógeno está sustituido de forma independiente (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o es un alquilo C₁₋₆ no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂ o un grupo protector de nitrógeno, en el que R^{aa} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En determinadas modalidades, cada sustituyente de átomo de nitrógeno está sustituido de forma independiente (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o es un alquilo C₁₋₆ no sustituido o un grupo protector de nitrógeno.

[050] En determinadas modalidades, el sustituyente presente en el átomo de nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno (también denominado en el presente documento "grupo protector de amino"). Los grupos protectores del nitrógeno incluyen -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa},

$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, alquilo
 C_{1-10} (*por ejemplo*, aralquilo, heteroaralquilo), alquenilo C_{2-20} , alquinilo C_{2-20} , heteroalquilo C_{1-20} ,
 heteroalquenilo C_{2-20} , heteroalquinilo C_{2-20} , carbociclo C_{3-10} , grupos heterocíclicos de 3-14
 5 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo,
 alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbocíclico, heterocíclico, aralquilo,
 arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} , y en los
 que R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son tal y como se definen en el presente documento. Los grupos
 protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos
 10 detalladamente en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3ª
 edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aquí como referencia.

[051] Por ejemplo, en determinadas modalidades, al menos un grupo protector de nitrógeno
 es un grupo amida (*por ejemplo*, un resto que incluye el átomo de nitrógeno al que están unidos
 directamente los grupos protectores de nitrógeno (*por ejemplo*, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$). En ciertas de
 15 dichas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que
 está unido el grupo protector de nitrógeno, se selecciona independientemente del grupo que
 consiste en formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida,
 fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivados de *N*-
 benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida,
 20 acetoacetamida, (*N'*-ditiobenciloxiacilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-
 nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-
 fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinamida,
 derivados de *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida y *o*-(benzoiloximetil)benzamida.

[052] En determinadas modalidades, al menos un grupo protector de nitrógeno es un grupo
 25 carbamato (*por ejemplo*, un resto que incluye el átomo de nitrógeno al que están unidos
 directamente los grupos protectores de nitrógeno (*por ejemplo*, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$). En ciertas de
 estas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que
 está unido el grupo protector de nitrógeno, se selecciona independientemente del grupo que
 consiste en carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc),
 30 carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo,

carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc),
 carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de
 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-
 metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-
 5 dibromoetilo (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de
 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc),
 carbamato de 2-(2- ϕ - y 4- ϕ -piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo,
 carbamato de *t*-butilo (BOC o Boc), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo
 (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), cinamilo carbamato
 10 (Coc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-
 hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-
 metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de
p-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (MsZ),
 carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato
 15 de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-
 ditionil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), 2,4-dimetiltiofenilo carbamato
 (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc),
 carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-
 (dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-benzisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-
 20 cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo,
 carbamato de *o*-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(*o*-
 nitrofenil)metilo, carbamato de *t*-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, carbamato de *p*-cianobencilo,
 carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, ciclopropilmetilo
 carbamato, carbamato de *p*-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de
 25 *o*-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(N,N-
 dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo,
 carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato
 de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato
 de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo,
 30 carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo
 carbamato, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato

de fenilo, carbamato de *p*-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

[053] En determinadas modalidades, al menos un grupo protector de nitrógeno es un grupo sulfonamida (*por ejemplo*, un resto que incluye el átomo de nitrógeno al que están unidos directamente los grupos protectores de nitrógeno (*por ejemplo*, $-S(=O)_2R^{aa}$)). En determinadas modalidades de este tipo, cada grupo protector de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido el grupo protector de nitrógeno, se selecciona independientemente del grupo que consiste en *p*-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β -trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilosulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

[054] En determinadas modalidades, cada grupo protector de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido el grupo protector de nitrógeno, se selecciona independientemente del grupo que consiste en derivados de fenotiazinil-(10)-acilo, derivados de *N'*-*p*-toluenosulfonilaminoacilo, derivados de *N'*-fenilaminotioacilo, derivados de *N*-benzoilfenilalanilo, derivados de *N*-acetilmethionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiassuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 5-sustituida 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenamina, *N*-ferrocenilmetilamino (Fcm), *N*-2-picolilamino *N'*-óxido, *N*-1,1-dimetiltiometilenamina, *N*-bencilidenamina, *N*-*p*-metoxibencilidenamina, *N*-difenilmetilenamina, *N*-[(2-piridil)mesitilo]metilenamina, *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminometilen)amina, *N*-

p-nitrobencilidenamina, *N*-salicilidenamina, *N*-5-clorosalicilidenamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenamina, *N*-ciclohexilidenamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivados de *N*-borano, derivados del ácido *N*-difenilborínico, *N*-[fenil(pentaacilcromo- o tungsteno)acil]amina, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-cinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridinasulfenamida (Npys). En algunas modalidades, dos instancias de un grupo protector de nitrógeno junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos los grupos protectores de nitrógeno son *N,N'*-isopropilidendiamina.

[055] En determinadas modalidades, un grupo protector de nitrógeno es bencilo (Bn), *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), carbobenciloxi (Cbz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo (Ac), benzoílo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), trifenilmetilo (Tr), tosilo (Ts), brosilos (Bs), nosilo (Ns), mesilo (Ms), trifilo (Tf) o dansilo (Ds).

[056] En determinadas modalidades, al menos un grupo protector de nitrógeno es Bn, Boc, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo o Ts.

[057] En determinadas modalidades, cada sustituyente de átomo de oxígeno está sustituido de forma independiente (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o es un alquilo C₁₋₆ no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂ o un grupo protector de oxígeno. En determinadas modalidades, cada sustituyente del átomo de oxígeno está sustituido de forma independiente (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o es un alquilo C₁₋₆ no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂ o un grupo protector de oxígeno, en el que R^{aa} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno; y cada R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En determinadas modalidades, cada sustituyente de átomo de oxígeno está sustituido de forma independiente

(por ejemplo, sustituido con uno o más halógenos) o es un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o un grupo protector de oxígeno.

[058] En determinadas modalidades, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector del oxígeno (también denominado en el presente documento "grupo protector del hidroxilo"). Los grupos protectores de oxígeno incluyen -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa},
 5 -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂,
 -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃⁺X⁻, -P(OR^{cc})₂, -P(OR^{cc})₃⁺X⁻, -P(=O)(R^{aa})₂,
 -P(=O)(OR^{cc})₂ y -P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, donde X⁻, R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en este documento. Los grupos protectores del oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los
 10 descritos detalladamente en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aquí como referencia.

[059] En determinadas modalidades, cada grupo protector de oxígeno, junto con el átomo de oxígeno al que está unido el grupo protector de oxígeno, se selecciona del grupo que consiste en metoxi, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), *t*-butiltiommetilo,
 15 (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM),
 (4-metoxifenoxi)metilo (*p*-AOM), guayacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo,
 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-
 20 metoxitetrahidrotiopiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo S,S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-
 metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-
 cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-
 25 metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo, *o*-
 nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-
 picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo *N*-óxido, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzohidrido, 5-
 dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-
 metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4'-
 30 tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''-

tris(benzoiloxifenil)metilo, 4,4'-Dimetoxi-3''-[N-(imidazolilmetil)]tritol éter (IDTr-OR), 4,4'-
 Dimetoxi-3''-[N-(imidazoliletil)carbamoil]tritol éter (IETr-OR), 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-
 pirenilmetilo, 9-antril, 9-(9-fenil)xantenil, 9-(9-fenil-10-oxo)antril, 1,3-benzoditiolan-2-il,
 5 benzisotiazolil S,S-dióxido, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS),
 dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo
 (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo
 (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPs), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato,
 dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato,
 fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-
 10 (etilenditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantoato, crotonato, 4-
 metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de
 metilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de etilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo
 (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo (Psec),
 carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), carbonato de isobutilo, carbonato de vinilo,
 15 carbonato de alilo, carbonato *de t*-butilo (BOC o Boc), carbonato de *p*-nitrofenilo, carbonato de
 bencilo, carbonato *de p*-metoxibencilo, carbonato de 3,4-dimetoxibencilo, carbonato *de o*-
 nitrobencilo, carbonato de *p*-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-
 naftilo, metil ditiocarbonato, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-
 (dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, carbonato de 2-(metiltiometoxi)etilo
 20 (MTMEC-OR), 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-
 metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-
 dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinoato, (*E*)-2-metil-2-
 butenoato, *o*-(metoxiacil)benzoato, α -naftoato, nitrato, alquilo *N,N,N',N'*-
 tetrametilfosforodiamidato, *N*-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-
 25 dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato
 (Ts).

[060] En determinadas modalidades, un grupo protector de oxígeno es sililo. En determinadas
 modalidades, un grupo protector de oxígeno es *t*-butildifenilsililo (TBDPS), *t*-butildimetilsililo
 (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), trietilsililo (TES), trimetilsililo (TMS),
 30 triisopropilsiloximetilo (TOM), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-
 tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), 2-

metoxi-2-propilo (MOP), 2,2,2-tricloroetoxietilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), tetrahidropirano (THP), tetrahidrofuranilo (THF), *p*-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (Tr), metoxitritilo (MMT), dimetoxitritilo (DMT), alilo, *p*-metoxibencilo (PMB), *t*-butilo, bencilo (Bn), alilo o pivaloilo (Piv).

- 5 **[061]** En determinadas modalidades, al menos un grupo protector de oxígeno es sililo, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, *t*-Bu, Bn, alilo, acetilo, pivaloilo o benzoilo.

- [062]** En determinadas modalidades, cada sustituyente del átomo de azufre está sustituido de forma independiente (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o es un alquilo C₁₋₆ no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂ o un grupo protector del azufre. En
- 10 determinadas modalidades, cada sustituyente del átomo de azufre está sustituido de forma independiente (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o es un alquilo C₁₋₆ no sustituido, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂ o un grupo protector de azufre, en el que R^{aa} es hidrógeno, sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o alquilo C₁₋₆ no sustituido, o un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno; y cada
- 15 R^{bb} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno. En determinadas modalidades, cada sustituyente del átomo de azufre está sustituido de forma independiente (*por ejemplo*, sustituido con uno o más halógenos) o es un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o un grupo protector del azufre.

- 20 **[063]** En determinadas modalidades, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector del azufre (también denominado "grupo protector del tiol"). En algunas modalidades, cada grupo protector de azufre se selecciona del grupo que consiste en -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃⁺X⁻, -P(OR^{cc})₂,
- 25 -P(OR^{cc})₃⁺X⁻, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, y -P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, en el que R^{aa}, R^{bb}, y R^{cc} se definen en el presente documento. Los grupos protectores del azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos detalladamente en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aquí como referencia.

[064] En determinadas modalidades, un grupo protector del azufre es acetamidometilo, *t*-Bu, 3-nitro-2-piridina sulfenilo, 2-piridina sulfenilo o trifenilmetilo.

[065] Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo con carga negativa asociado a un grupo con carga positiva con el fin de mantener la neutralidad electrónica. Un contraión aniónico puede ser monovalente (*por ejemplo*, incluir una carga negativa formal). Un contraión aniónico también puede ser multivalente (*por ejemplo*, incluir más de una carga negativa formal), como divalente o trivalente. Los contraiones ejemplares incluyen iones haluro (*p. ej.*, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HCO_3^- , HSO_4^- , iones sulfonato (*p. ej.*, metansulfonato, trifluorometanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftaleno-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido etan-1-sulfónico-2-sulfonato y similares), iones carboxilato (*p. ej.*, acetato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato, gluconato y similares), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$, $B(C_6F_5)_4^-$, BPh_4^- , $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, y aniones carborano (*por ejemplo*, $CB_{11}H_{12}^-$ o $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$). Los contraiones ejemplares que pueden ser multivalentes incluyen CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $B_4O_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $S_2O_3^{2-}$, aniones carboxilato (*por ejemplo*, tartrato, citrato, fumarato, maleato, malato, malonato, gluconato, succinato, glutarato, adipato, pimelato, suberato, azelato, sebacato, salicilato, ftalatos, aspartato, glutamato y similares) y carboranos.

[066] Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con más detalle en la Descripción detallada, los Ejemplos y las Reivindicaciones. Las modalidades aquí descritas no están limitadas en modo alguno por la lista ejemplar de sustituyentes anterior.

Otras definiciones

[067] Las siguientes definiciones son términos más generales utilizados en la presente solicitud.

[068] Tal como se utiliza en este documento, el término "sal" se refiere a todas y cada una de las sales y abarca las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluyen compuestos iónicos que resultan de la reacción de neutralización de un ácido y una base. Una sal está compuesta de uno o más cationes (iones con carga positiva) y uno o más aniones (iones negativos) de modo que la sal es eléctricamente neutra (sin carga neta). Las sales de los compuestos de la presente divulgación incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases

inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos conocidos en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yoduro de hidrógeno, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, hipurato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales incluyen cationes de amonio, amonio cuaternario y amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

[069] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, según el criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y que presentan una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.* describen detalladamente las sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporado aquí como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente descripción incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos conocidos en la técnica tales como el

intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yoduro de hidrógeno, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(C_{1-4} \text{alquilo})_4^-$. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

[070] Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de los enlaces de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

[071] Los "estereoisómeros" que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible que haya un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación *R* y *S* de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de ellos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

[072] El término "tautómeros" o "tautomérico" se refiere a dos o más compuestos interconvertibles resultantes de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio de valencia (*por ejemplo*, un enlace simple a un enlace doble, un enlace triple a un enlace simple, o viceversa). La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, como la temperatura, el disolvente y el pH. Las tautomerizaciones (*es decir*, la reacción que produce un par tautomérico) pueden catalizarse mediante un ácido o una base. Entre las tautomerizaciones más representativas se incluyen las tautomerizaciones de ceto a enol, de amida a imida, de lactama a lactima, de enamina a imina y de enamina a (otra enamina diferente).

[073] El término "solvato" se refiere a las formas de un compuesto, incluidas sus sales, que están asociadas a un disolvente, normalmente mediante una reacción de solvolisis. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, metanol, etanol, ácido acético, DMSO, THF, éter dietílico y similares. Los compuestos descritos en este documento pueden prepararse, *por ejemplo*, en forma cristalina, y pueden solvatarse. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables y además incluyen solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos en fase solución como los aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

[074] El término "hidrato" se refiere a un solvato en el que el compuesto está asociado con agua. Normalmente, el número de moléculas de agua contenidas en un hidrato de un compuesto está en una relación definida con el número de moléculas del compuesto en el hidrato. Por lo tanto, un hidrato de un compuesto puede representarse, por ejemplo, mediante la fórmula general $R \times x \text{ H}_2\text{O}$, donde R es el compuesto y x es un número mayor que 0. Un compuesto dado puede formar más de un tipo de hidrato, incluyendo, *p. ej.*, monohidratos (x es 1), hidratos inferiores (x es un número mayor que 0 y menor que 1, *p. ej.*, hemihidratos ($R \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$)) y polihidratos (x es un número mayor que 1, *p. ej.*, dihidratos ($R \times 2 \text{ H}_2\text{O}$) y hexahidratos ($R \times 6 \text{ H}_2\text{O}$)).

[075] El término "profármacos" se refiere a compuestos que tienen grupos escindibles y se convierten por solvólisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos descritos en este

documento, que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Véase, *por ejemplo*, Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985. Los profármacos incluyen derivados de ácido tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido original con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácido, o anhídridos mixtos. Los ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos derivados de grupos ácidos colgantes de los compuestos descritos en este documento son profármacos particulares. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble, tales como ésteres de (aciloxi)alquilo o ésteres de ((alcoxycarbonil)oxi)alquilo. Otros derivados de los compuestos descritos en este documento tienen actividad tanto en su forma ácida como en su forma derivada de ácido, pero en la forma sensible al ácido a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el sujeto.

[076] A lo largo de la presente divulgación, las referencias a “el compuesto” y “un compuesto” proporcionadas en este documento pretenden abarcar el compuesto o grupo de compuestos, y también las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos de los mismos. También se incluyen derivados marcados isotópicamente.

[077] Los términos “composición” y “formulación” se utilizan indistintamente.

[078] Un "sujeto" al que se contempla la administración se refiere a un ser humano (*es decir*, hombre o mujer de cualquier grupo de edad, *p. ej.*, sujeto pediátrico (*p. ej.*, lactante, niño o adolescente) o sujeto adulto (*p. ej.*, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) o animal no humano. En determinadas modalidades, el animal no humano es un mamífero (*p. ej.*, primate (*p. ej.*, mono cynomolgus o mono rhesus), mamífero comercialmente relevante (*p. ej.*, ganado vacuno, cerdo, caballo, oveja, cabra, gato o perro) o ave (*p. ej.*, ave comercialmente relevante, como pollo, pato, ganso o pavo)). En determinadas modalidades, el animal no humano es un pez, un reptil o un anfibio. El animal no humano puede ser macho o hembra en cualquier etapa de desarrollo. El animal no humano puede ser un animal transgénico o modificado genéticamente. El término "paciente" se refiere a un sujeto humano que necesita tratamiento para una enfermedad, trastorno o afección.

[079] El término “administrar”, “administrando” o “administración” se refiere a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar, proporcionar o introducir de otro modo un compuesto descrito en este documento, o una composición del mismo, en, hacia o sobre un sujeto.

[080] Los términos “tratamiento”, “tratar” y “tratando” se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad descrita en este documento. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado u observado uno o más signos o síntomas de la enfermedad. En otras modalidades, el tratamiento puede administrarse en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un sujeto susceptible antes de la aparición de los síntomas (*por ejemplo*, en vista de un historial de síntomas y/o en vista de la exposición a un patógeno). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para retrasar o prevenir la recurrencia.

[081] El término “prevenir”, “prevenir” o “prevención” se refiere a un tratamiento profiláctico de un sujeto que no padece ni padeció una enfermedad, pero está en riesgo de desarrollarla, o que padeció una enfermedad, no padece la enfermedad, pero está en riesgo de regresión de la enfermedad. En determinadas modalidades, el sujeto tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad o un mayor riesgo de regresión de la enfermedad que un miembro sano promedio de una población.

[082] Los términos “afección”, “enfermedad” y “trastorno” se utilizan indistintamente.

[083] Una “cantidad efectiva” de un compuesto descrito en este documento se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Una cantidad efectiva de un compuesto descrito en este documento puede variar dependiendo de factores tales como el punto final biológico deseado, la gravedad de los efectos secundarios, la enfermedad o trastorno, la identidad, la farmacocinética y la farmacodinamia del compuesto particular, la condición que se está tratando, el modo, la vía y la frecuencia de administración deseada o requerida, la especie, la edad y la salud o condición general del sujeto. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz es un tratamiento profiláctico. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz es la cantidad de un compuesto descrito en este documento en una dosis

única. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz son las cantidades combinadas de un compuesto descrito en la presente en múltiples dosis. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para potenciar un canal de potasio Kv7 (*por ejemplo*, en un sujeto o en una célula *in vitro*).

- 5 **[084]** Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio
- 10 terapéutico en el tratamiento de la afección. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia en general, reduce o evita los síntomas, signos o causas de la afección, y/o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. En determinadas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para tratar una enfermedad, trastorno o afección (*por ejemplo*, una enfermedad, trastorno o
- 15 afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7) en un sujeto. En determinadas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para potenciar un canal de potasio Kv7 en un sujeto.

- [085]** Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento es una cantidad suficiente para prevenir una afección, o uno o más síntomas
- 20 asociados con la afección, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la afección. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede comprender una cantidad que mejora la profilaxis general o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico. En determinadas
- 25 modalidades, una cantidad profilácticamente eficaz es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección (*por ejemplo*, una enfermedad, trastorno o afección asociada con disfunción de canales de potasio Kv7) en un sujeto. En determinadas modalidades, una cantidad profilácticamente eficaz es una cantidad suficiente para potenciar un canal de potasio Kv7 en un sujeto.

[086] Los "canales de potasio dependientes del voltaje" (VGKC) son canales transmembranales específicos para el potasio y sensibles a los cambios de voltaje en el potencial de membrana de una célula. Durante los potenciales de acción, desempeñan un papel importante en el retorno de la célula despolarizada a un estado de reposo. En los VGKC, las subunidades alfa forman el poro de conductancia real. Según la homología de secuencia de los núcleos transmembrana hidrofóbicos, las subunidades alfa de los canales de potasio dependientes de voltaje se agrupan en 12 familias (Kv1-12), de las cuales Kv7 es una familia. La familia Kv7 de canales de potasio dependientes de voltaje consta de cinco miembros (Kv7,1-7,5) que están codificados por los genes *KCNQ1-5*, respectivamente. De los cinco, Kv7,2/Kv7,3 es el heterotetrámero activo que es la principal corriente Kv7 activa en las neuronas (corriente M). Un canal de potasio Kv7 puede ser un miembro seleccionado entre Kv7,1, Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y/o Kv7,5.

[087] "Potenciador del canal de potasio" y "abridor del canal de potasio" se utilizan indistintamente y se refieren a un agente que restaura, mejora o aumenta la actividad de un canal de potasio (*por ejemplo*, canal de potasio dependiente de voltaje, *por ejemplo*, canal de potasio Kv7), por ejemplo, al facilitar la transmisión de iones a través del canal de potasio. "Potenciación", "potenciación" y similares, a los efectos de esta divulgación, se refieren a restaurar, mejorar o aumentar la actividad o el efecto de un canal de potasio.

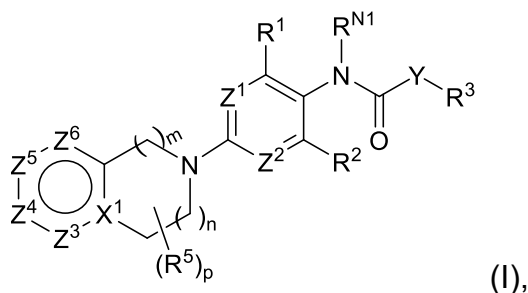
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS MODALIDADES

[088] Se proporcionan aquí compuestos, incluyendo compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas aquí (*por ejemplo*, la Fórmula (I)), y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, hidratos, derivados marcados isotópicamente y profármacos de los mismos. Los compuestos aquí descritos pueden actuar como potenciadores de los canales de potasio dependientes del voltaje (*por ejemplo*, los canales de potasio Kv7, como Kv7,2/Kv7,3) y, por lo tanto, pueden utilizarse en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, trastornos y afecciones (*por ejemplo*, enfermedades, trastornos y afecciones asociados con la disfunción del canal de potasio Kv7). También se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos proporcionados en este documento y kits que los comprenden. Además, la divulgación proporciona métodos para

preparar los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento, así como los productos intermedios útiles para ello.

Compuestos

[089] Se proporcionan aquí compuestos de Fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos de los mismos, en los que:

X^1 es C o N;

Z^3 , Z^4 y Z^6 son cada uno independientemente CR^4 , N, NR^N , S u O;

Z^5 es un enlace, CR^4 , N, NR^N , S u O;

siempre que al menos uno de Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 sea N, NR^N , S u O, y no más de uno de Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 sea S u O;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂, -SR^S, -S(=O)₂R^{S1} o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

R^3 es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-7 miembros o -(CR'R'')_w-Ar¹, en el que el alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido; w es 0, 1 o 2; Ar¹ es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido;

Y es un enlace, -CR'R''-, -O-, o -NR^Y-;

R^Y es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o un grupo protector de nitrógeno, o R^Y y R³ se unen junto con los átomos intermedios para formar heterociclilo de 3-7 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido;

Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente CR^Z o N;

cada instancia de R^Z es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

5 cada instancia de R^4 es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

10 cada instancia de R^5 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , o dos R^5 unidos al mismo átomo de carbono se unen junto con los átomos intermedios para formar cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo de 3-7 miembros, o dos R^5 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

15 p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, según lo permita la valencia;

m es 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

20 cada instancia de R' es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo de 3-7 miembros, cada instancia de R" es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , -OR^O o -N(R^N)₂, o R' y R" unidos al mismo átomo de carbono se unen con los átomos intermedios para formar un grupo cicloalquilo C_{3-7} o un grupo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está sustituido opcionalmente de forma independiente, o R' y R" unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O;

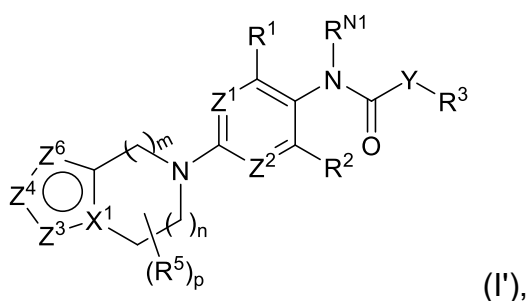
25 cada instancia de R^{N1} y R^N es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , acilo C_{1-6} o un grupo protector de nitrógeno, o dos R^N unidos al mismo átomo de nitrógeno se unen con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está independientemente sustituido opcionalmente;

30 cada instancia de R^O es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C_{1-6} o un grupo protector de oxígeno, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

cada instancia de R^S es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C_{1-6} o un grupo protector de azufre, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente; y

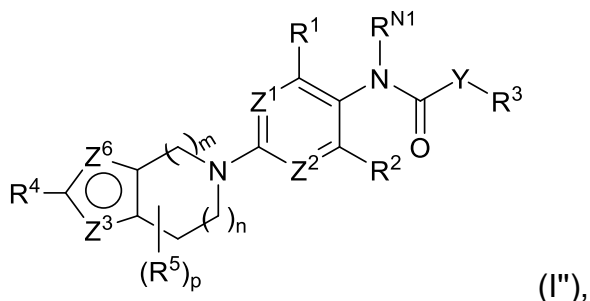
- 5 cada instancia de R^{S1} es independientemente un grupo alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente.

[090] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I'):



- 10 o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[091] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I''):



- 15 o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades de la Fórmula (I''):

Z^3 es N y Z^6 es S;

Z^3 es S y Z^6 es N;

Z^3 es N y Z^6 es O; o

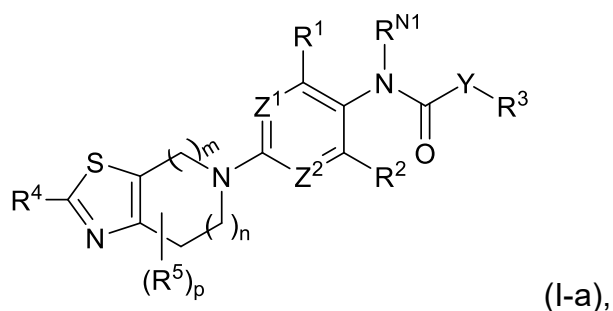
- 20 Z^3 es O y Z^6 es N.

[092] En determinadas modalidades de la fórmula (I''), Z^3 es N y Z^6 es S, o Z^3 es S y Z^6 es N. En determinadas modalidades de la fórmula (I''), Z^3 es N y Z^6 es S. En determinadas modalidades de la fórmula (I''), Z^3 es S y Z^6 es N.

[093] En determinadas modalidades de la fórmula (I''), Z^3 es N y Z^6 es O, o Z^3 es O y Z^6 es N.

5 **[094]** En determinadas modalidades de la fórmula (I''), Z^3 es N y Z^6 es O. En determinadas modalidades de la fórmula (I''), Z^3 es O y Z^6 es N.

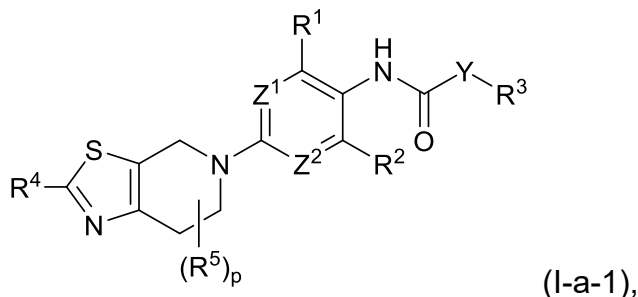
[094] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

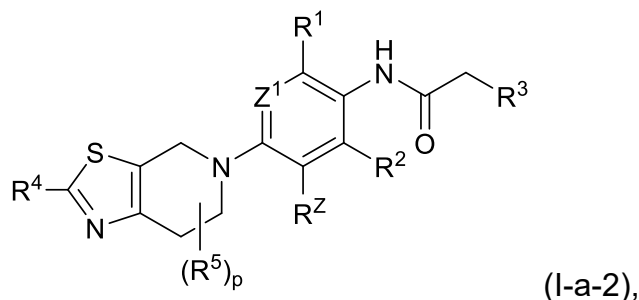
10

[095] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-1):



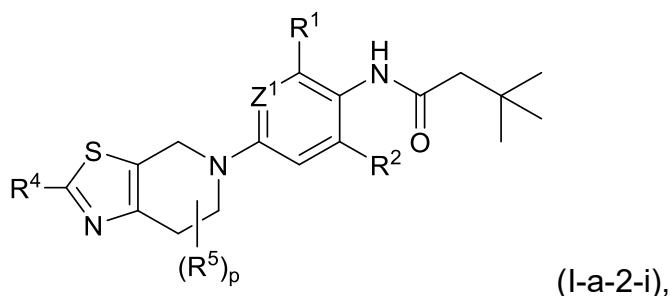
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

15 **[096]** En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-2):



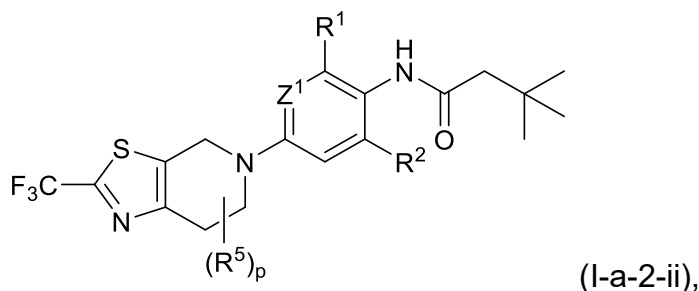
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[097] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-a-2-i):



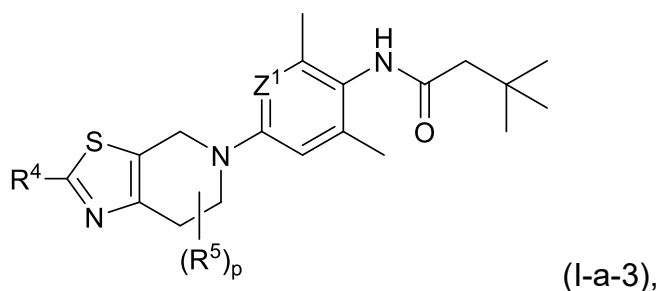
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, Z^1 es CR^2 . En determinadas modalidades, Z^1 es CH. En determinadas modalidades, Z^1 es N. En determinadas modalidades, R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 y R^2 son metilo. En determinadas modalidades, R^1 es halógeno y R^2 es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es F y R^2 es metilo. En determinadas modalidades, R^2 es halógeno y R^1 es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es F y R^1 es metilo. En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_{3-6} no sustituido y R^2 es un alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, y R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, y R^1 y R^2 son metilo. En determinadas modalidades, Z^1 es N, R^1 es halógeno y R^2 es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, Z^1 es N, R^1 es F y R^2 es metilo. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, R^1 es alquilo C_{1-3} no sustituido y R^2 es halógeno. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, R^1 es metilo y R^2 es F. En determinadas modalidades, Z^1 es N, R^1 es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido y R^2 es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, Z^1 es N, R^1 es ciclopropilo y R^2 es metilo.

[098] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-2-ii):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, Z^1 es CR^2 . En determinadas modalidades, Z^1 es CH. En determinadas modalidades, Z^1 es N. En determinadas modalidades, R^1 y R^2 son, independientemente, alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 y R^2 son metilo. En determinadas modalidades, R^1 es halógeno y R^2 es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es F y R^2 es metilo. En determinadas modalidades, R^2 es halógeno y R^1 es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es F y R^1 es metilo. En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_{3-6} no sustituido y R^2 es un alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, y R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, y R^1 y R^2 son metilo. En determinadas modalidades, Z^1 es N, R^1 es halógeno y R^2 es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, Z^1 es N, R^1 es F y R^2 es metilo. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, R^1 es alquilo C_{1-3} no sustituido y R^2 es halógeno. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, R^1 es metilo y R^2 es F. En determinadas modalidades, Z^1 es N, R^1 es cicloalquilo C_{3-6} no sustituido y R^2 es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, Z^1 es N, R^1 es ciclopropilo y R^2 es metilo.

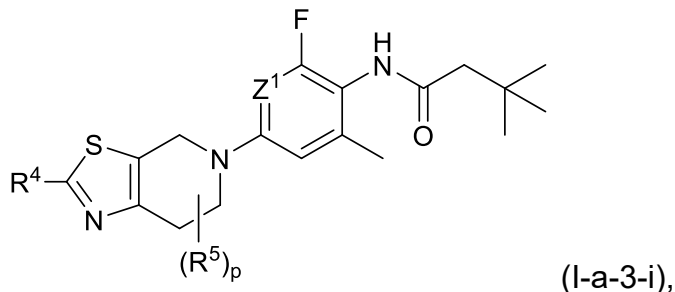
[099] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-3):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o

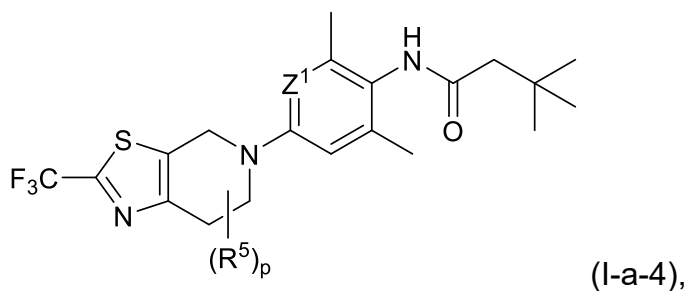
un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0100] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-3-i):



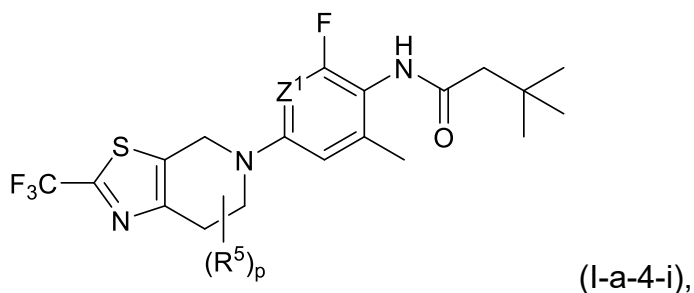
5 o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0101] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-4):



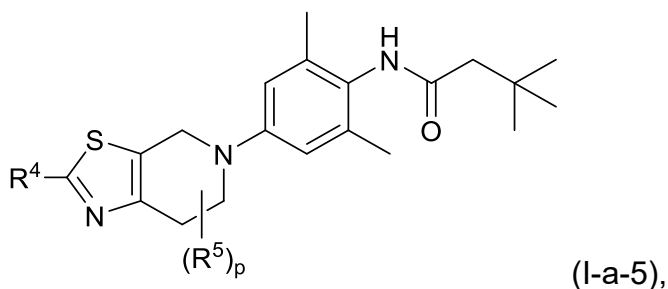
10 o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0102] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-4-i):



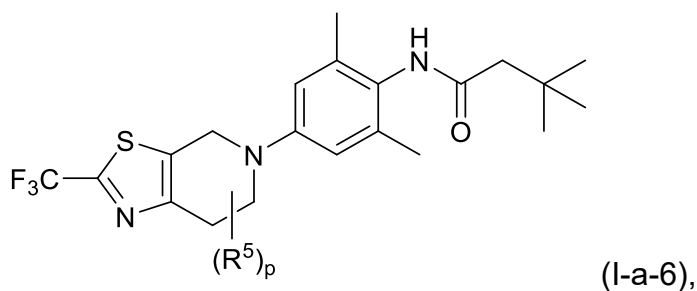
15 o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0103] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-5):



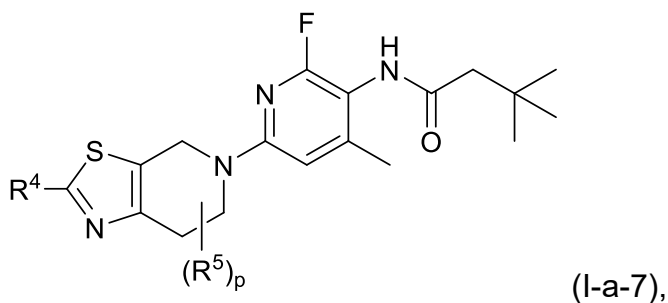
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0104] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-6):



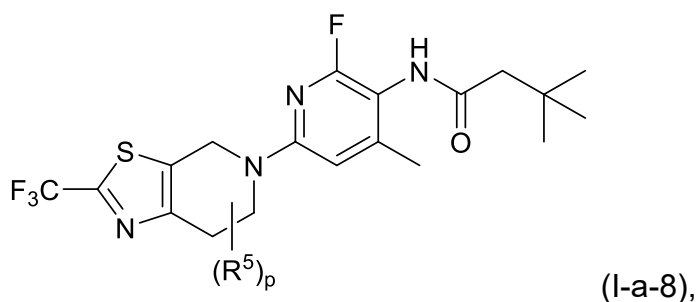
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0105] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-7):



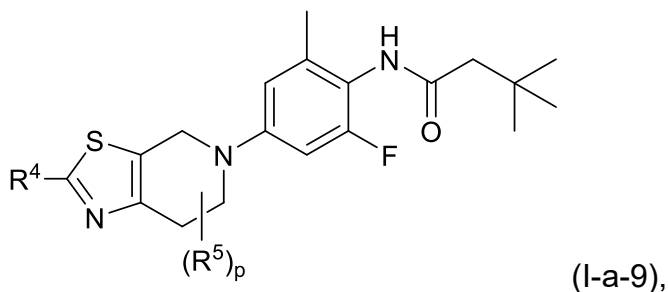
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0106] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a-8):



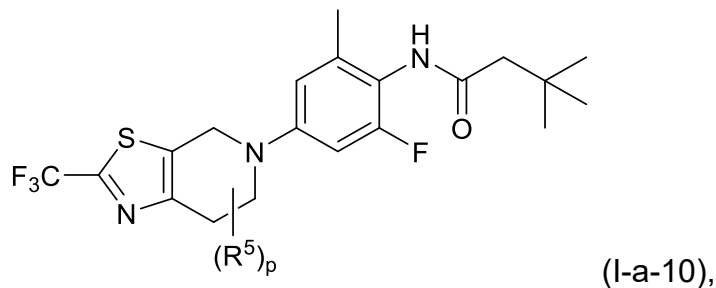
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0107] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-a-9):



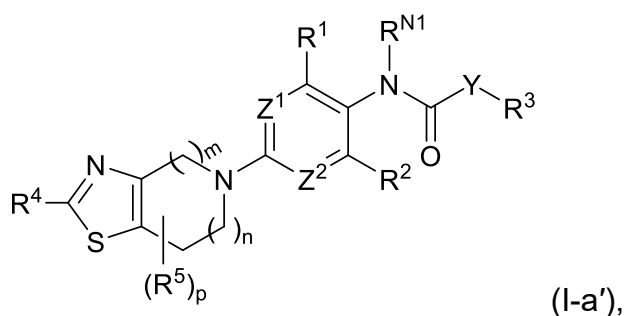
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0108] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-a-10):



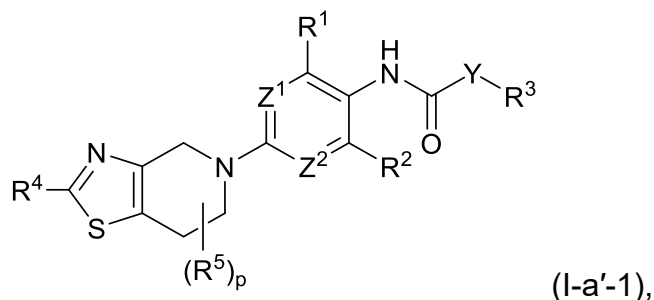
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0109] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a'):



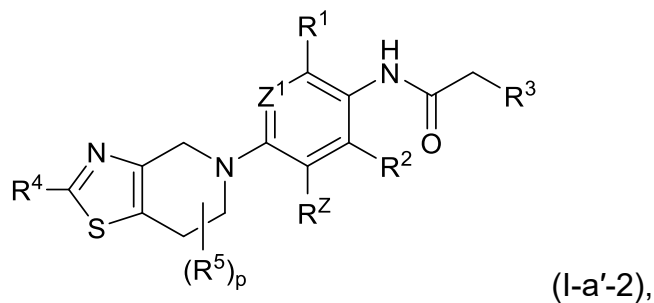
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0110] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-a'-1):



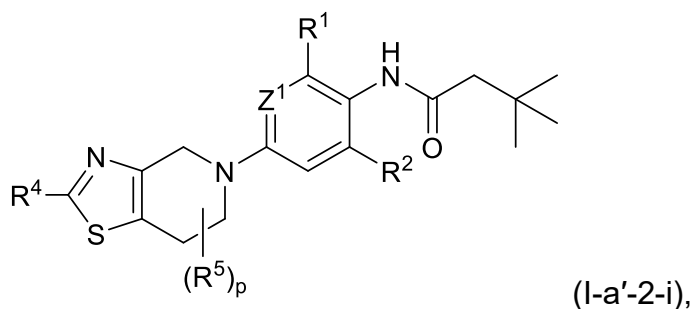
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0111] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-a'-2):



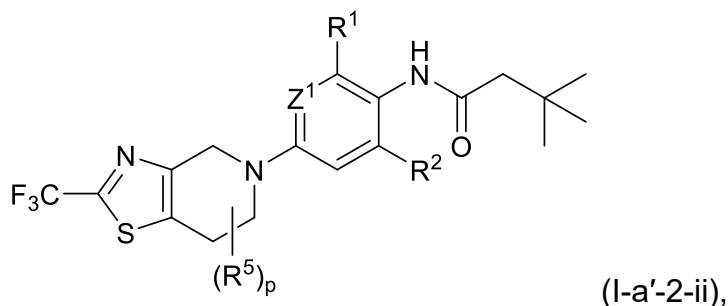
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0112] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-a'-2-i):



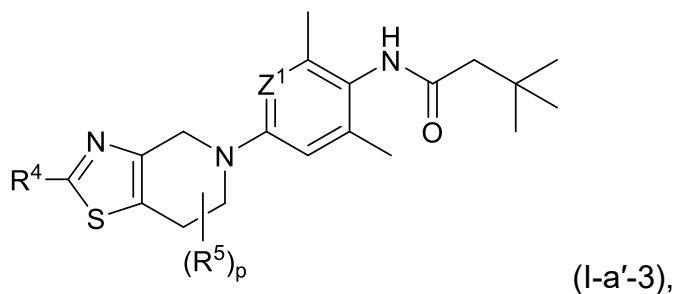
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0113] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-a'-2-ii):



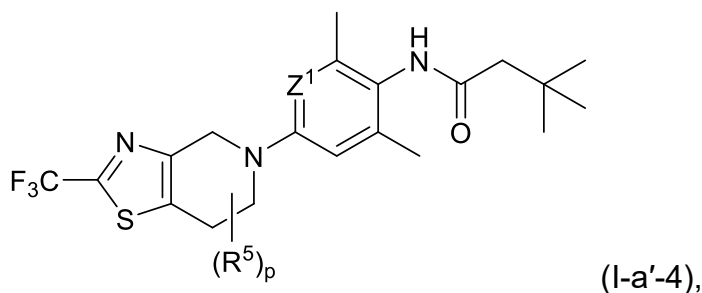
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0114] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a'-3):



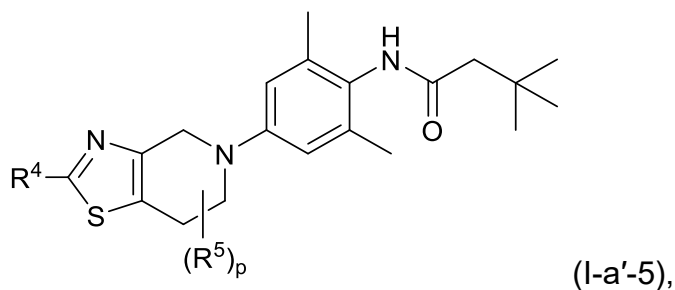
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0115] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a'-4):



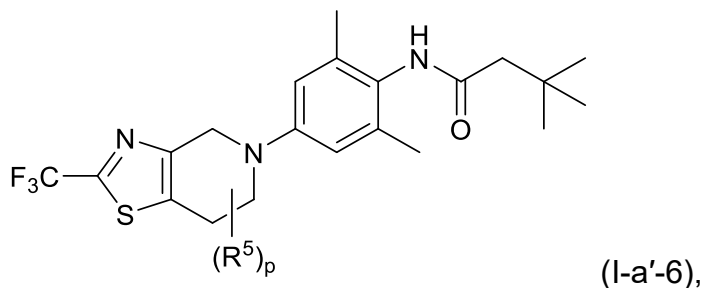
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0116] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-a'-5):



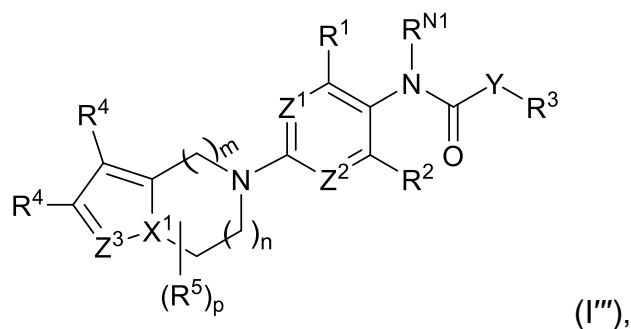
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0117] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-a'-6):



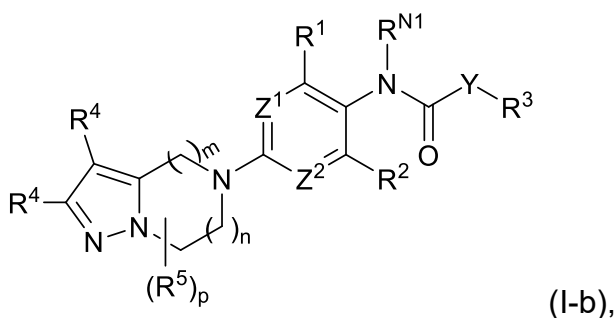
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0118] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I'''):



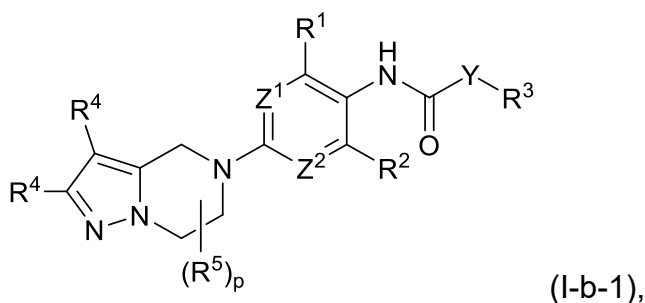
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0119] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-b):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

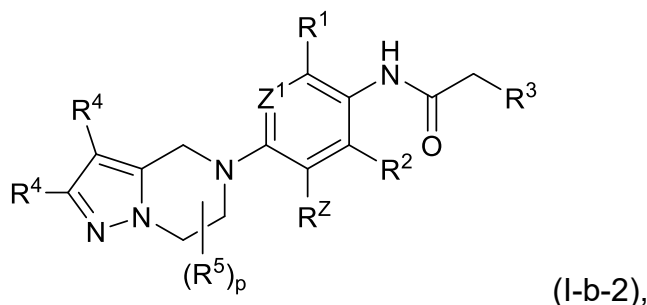
[0120] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-b-1):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

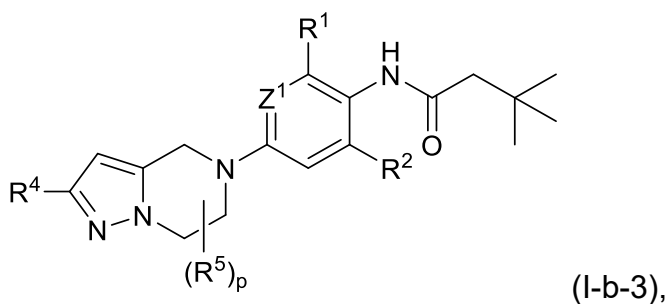
[0121] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-b-2):

57



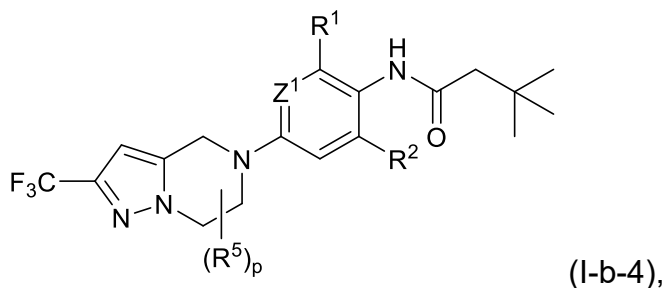
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0122] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-b-3):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, Z¹ es CR². En determinadas modalidades, Z¹ es CH. En determinadas modalidades, R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₃ no sustituido. En determinadas modalidades, R¹ y R² son metilo. En determinadas modalidades, Z¹ es CH, y R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₃ no sustituido. En determinadas modalidades, Z¹ es CH, y R¹ y R² son metilo.

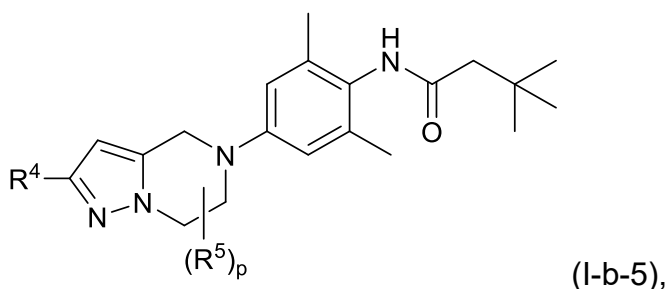
[0123] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-b-4):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o

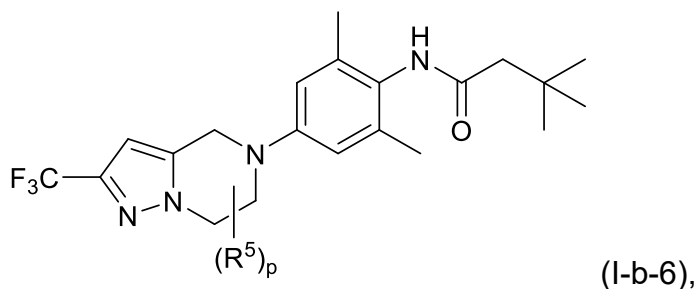
un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, Z^1 es CR^2 . En determinadas modalidades, Z^1 es CH. En determinadas modalidades, R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 y R^2 son metilo. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, y R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, y R^1 y R^2 son metilo.

[0124] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-b-5):



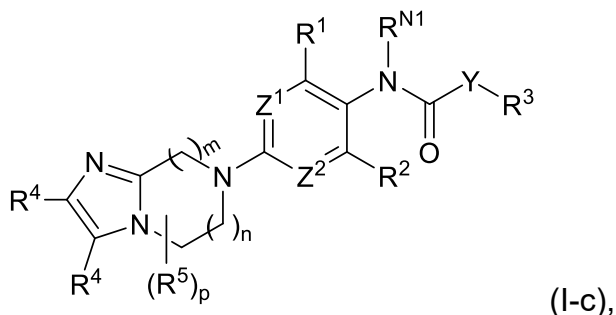
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0125] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-b-6):



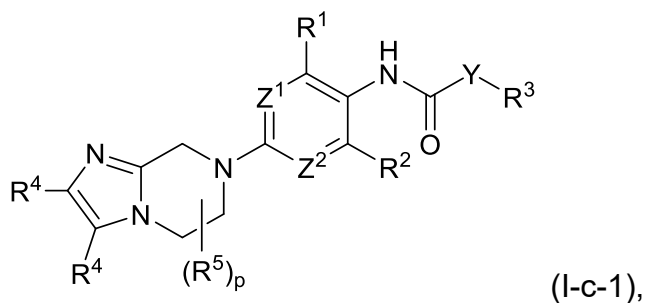
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0126] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-c):



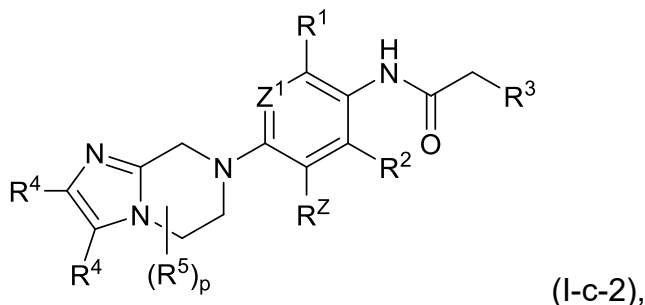
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0127] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-c-1):



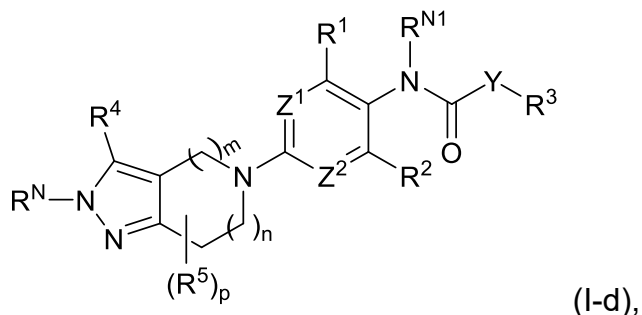
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0128] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-c-2):



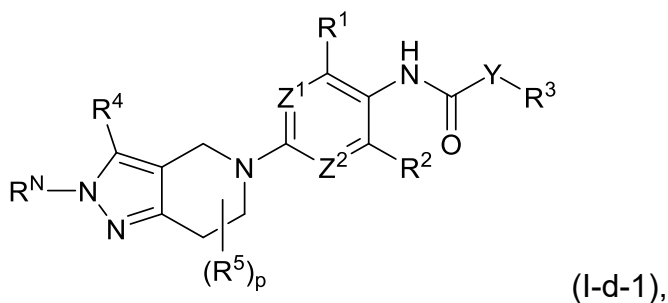
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0129] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-d):



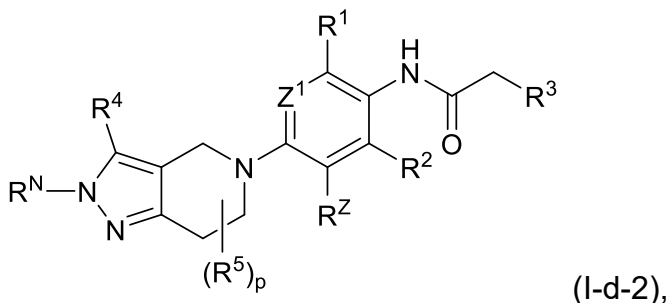
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0130] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-d-1):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

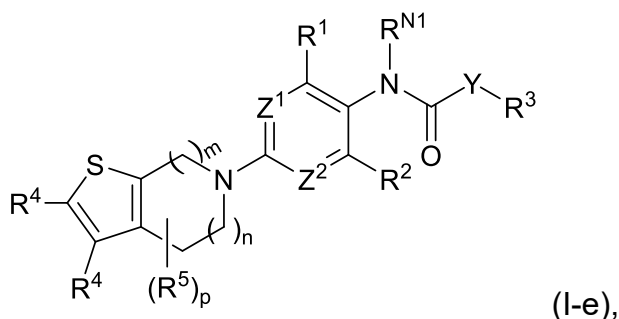
[0131] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-d-2):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

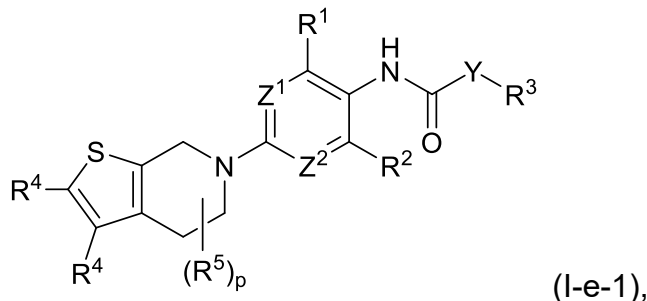
[0132] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-e):

61



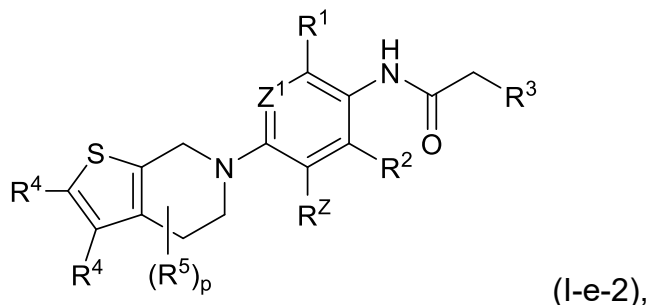
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0133] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de Fórmula (I-e-1):



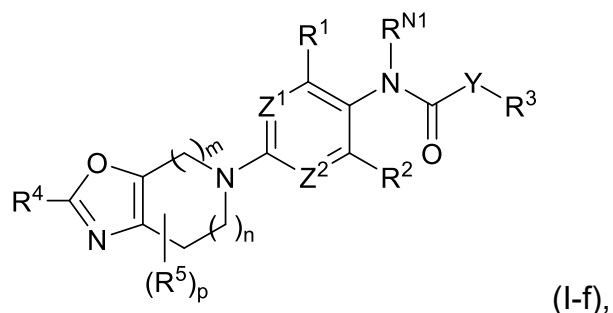
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0134] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-e-2):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

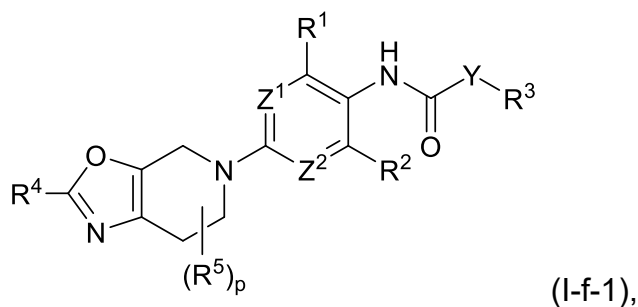
[0135] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0136] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f-

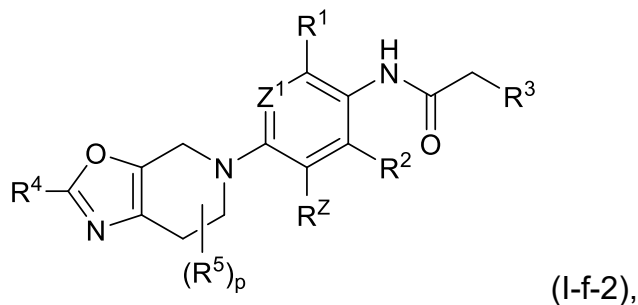
5 1):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0137] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f-

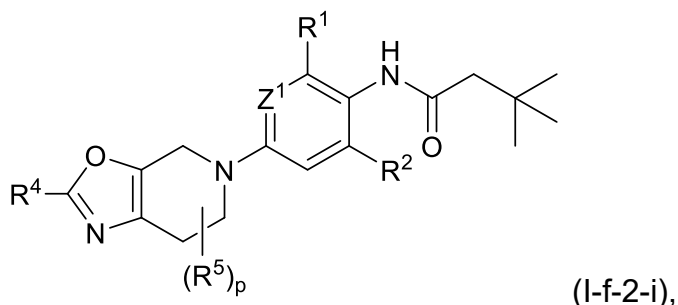
10 2):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

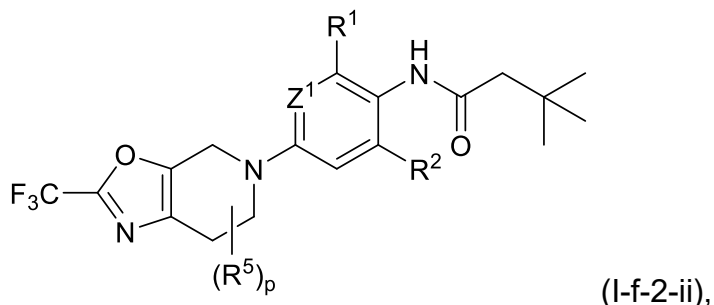
[0138] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f-

15 2-i):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, Z¹ es CR². En determinadas modalidades, Z¹ es CH. En determinadas modalidades, R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₃ no sustituido. En determinadas modalidades, R¹ y R² son metilo. En determinadas modalidades, R¹ y R² son independientemente halógenos. En determinadas modalidades, R¹ es Cl y R² es F. En determinadas modalidades, Z¹ es CH, y R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₃ no sustituido. En determinadas modalidades, Z¹ es CH, y R¹ y R² son metilo. En determinadas modalidades, Z¹ es CH, y R¹ y R² son independientemente halógeno. En determinadas modalidades, Z¹ es CH, R¹ es Cl y R² es F.

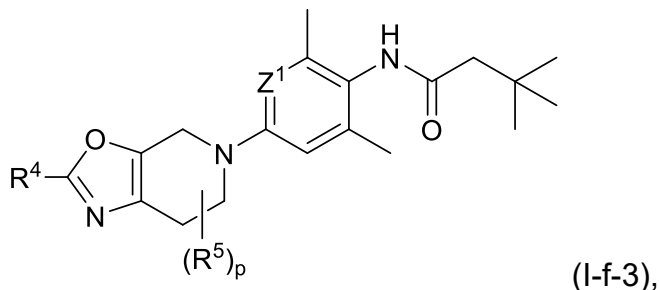
[0139] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f-2-ii):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, Z¹ es CR². En determinadas modalidades, Z¹ es CH. En determinadas modalidades, R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₃ no sustituido. En determinadas modalidades, R¹ y R² son metilo. En determinadas modalidades, R¹ y R² son independientemente halógenos. En determinadas modalidades, R¹ es Cl y R² es F. En determinadas modalidades, Z¹ es CH, y R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₃ no sustituido. En determinadas modalidades, Z¹ es CH, y R¹ y R² son metilo. En determinadas modalidades, Z¹ es CH, y R¹ y R² son

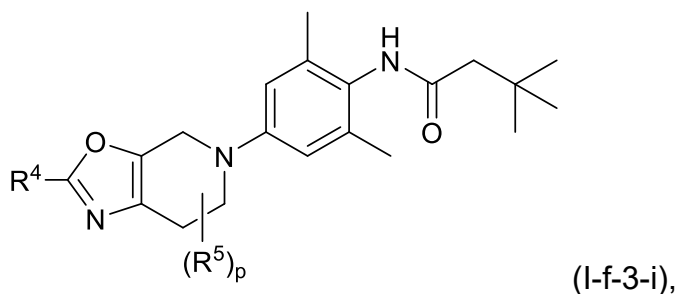
independientemente halógeno. En determinadas modalidades, Z^1 es CH, R^1 es Cl y R^2 es F.

[0140] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f-3):



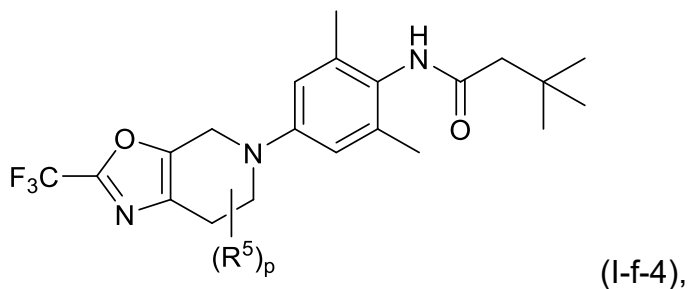
5 o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0141] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f-3-i):



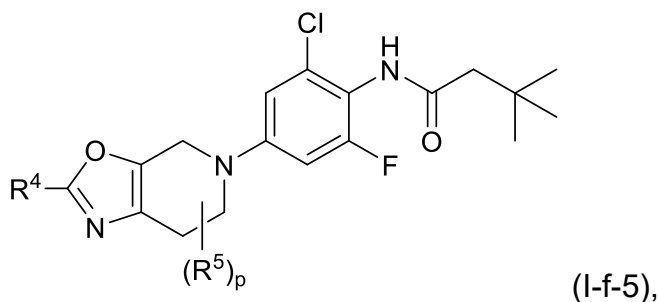
10 o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0142] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f-4):



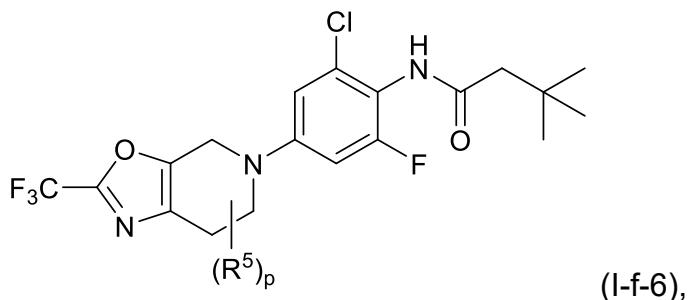
15 o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0143] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f-5):



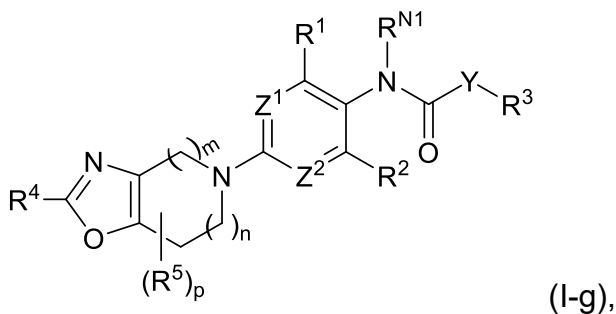
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0144] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-f-6):



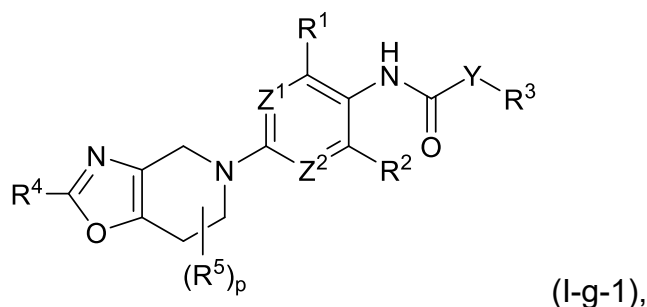
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0145] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-g):



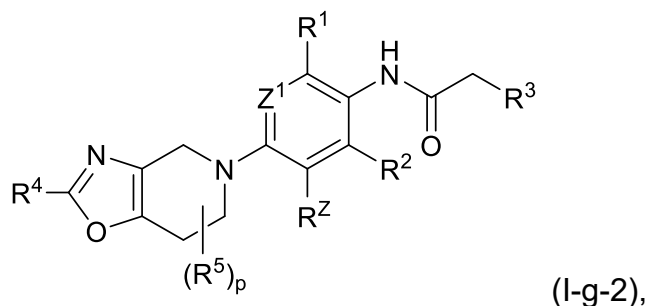
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0146] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-g-1):



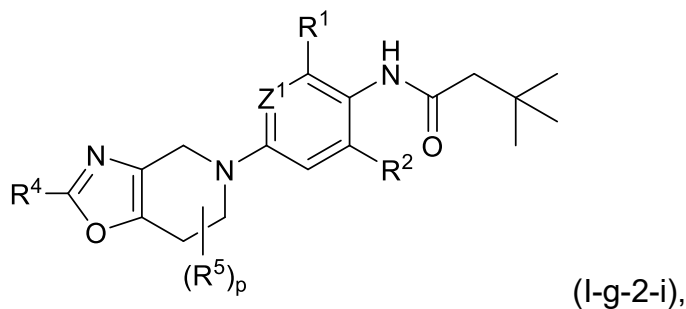
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0147] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-g-2):



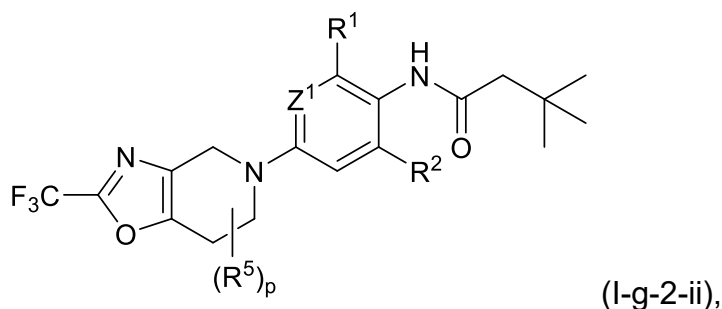
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0148] En determinadas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) tiene la fórmula (I-g-2-i):



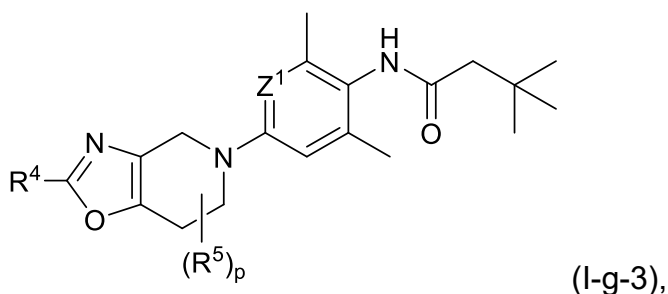
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0149] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-g-2-ii):



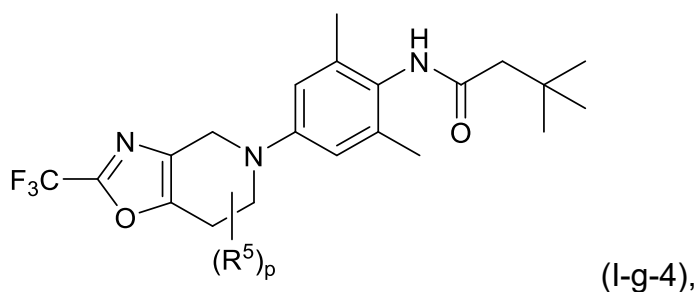
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0150] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-g-3):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

[0151] En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es de Fórmula (I-g-4):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

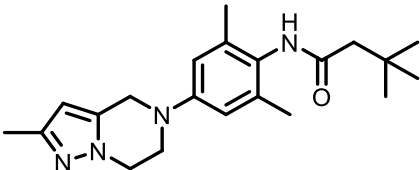
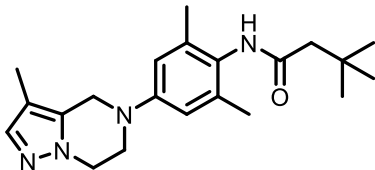
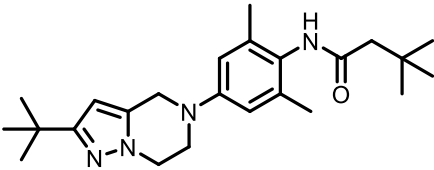
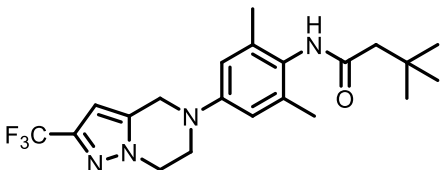
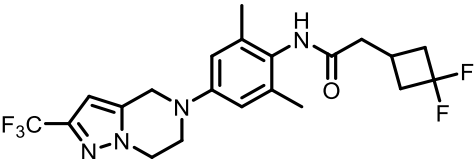
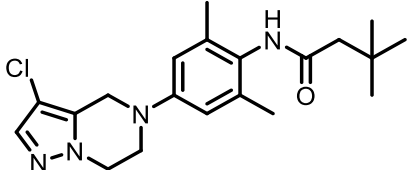
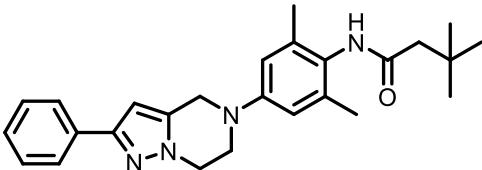
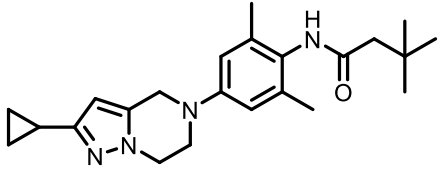
[0152] En determinadas modalidades, un compuesto proporcionado en este documento es un compuesto de Fórmula (I) o cualquier subgénero o especie del mismo, o una sal, estereoisómero, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente es un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier especie de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o tautómero del mismo farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, un compuesto proporcionado aquí es un compuesto de Fórmula (I) o cualquier subgénero o especie del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas modalidades, un compuesto proporcionado aquí es un compuesto de Fórmula (I) o cualquier subgénero o especie del mismo, como base libre.

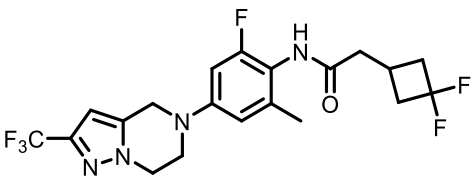
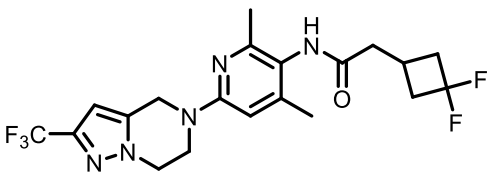
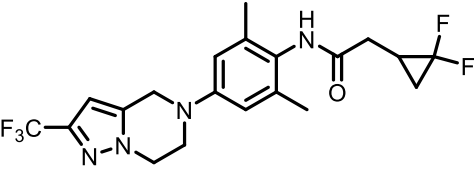
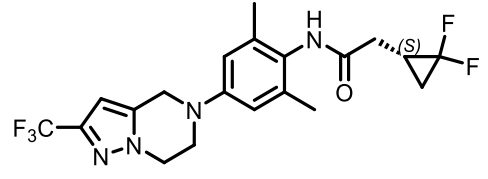
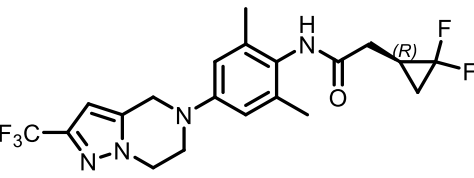
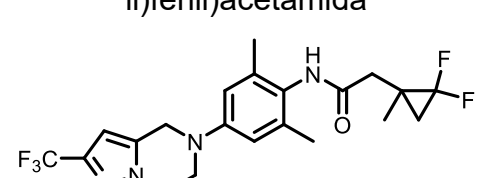
[0153] En determinadas modalidades, un compuesto proporcionado aquí es un derivado marcado isotópicamente de un compuesto de Fórmula (I) o cualquier subgénero o especie del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas modalidades, un compuesto proporcionado aquí es un derivado deuterado de un compuesto de Fórmula (I) o cualquier subgénero o especie del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

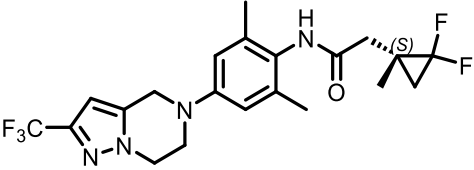
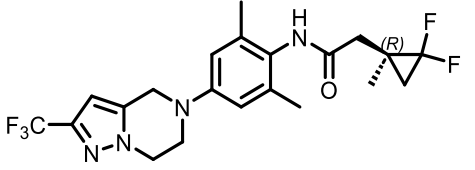
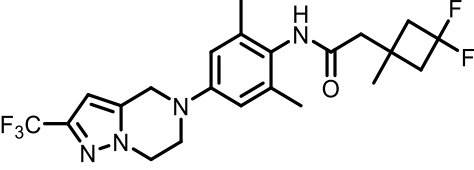
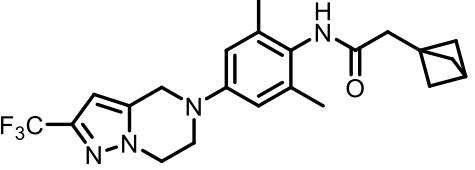
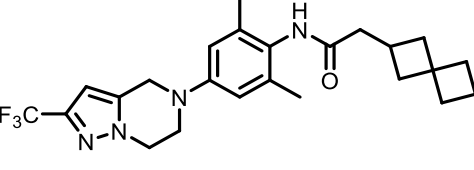
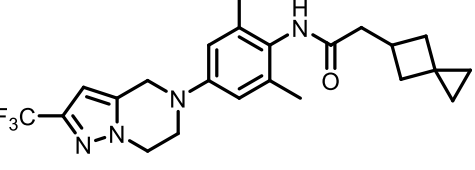
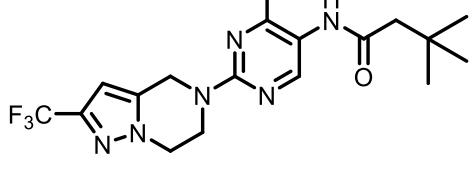
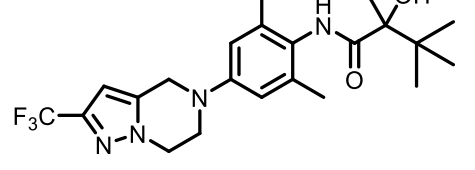
[0154] En los diversos aspectos y modalidades descritos en el presente documento, se entiende que la referencia expresa a un compuesto de la Fórmula (I) se refiere alternativamente a un compuesto de cualquier subgénero o especie descritos, por ejemplo, a un compuesto de cualquiera de las **Tablas 1A-1C**.

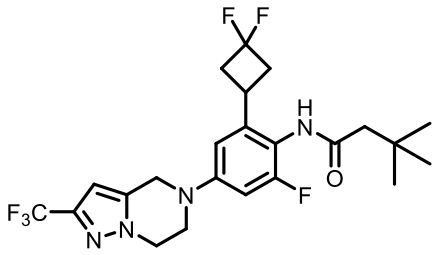
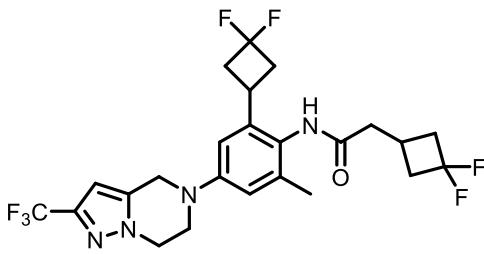
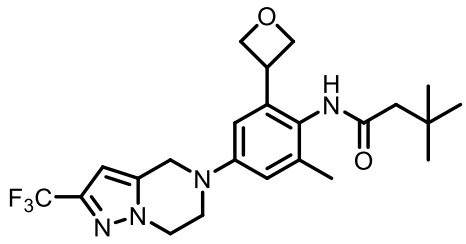
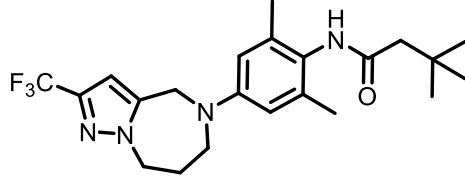
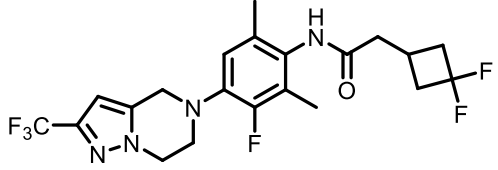
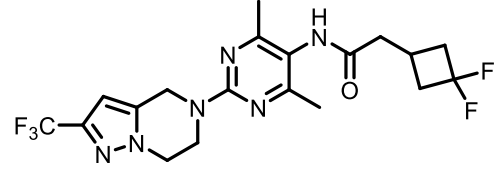
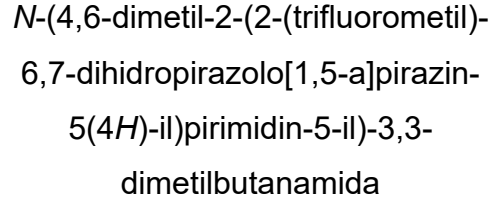
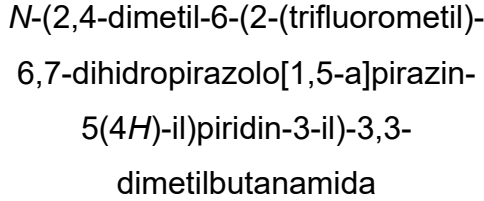
[0155] En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1A**, y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos de los mismos. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1A**, y sus sales, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1A** y sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1A** (en forma de base libre).

Tabla 1A

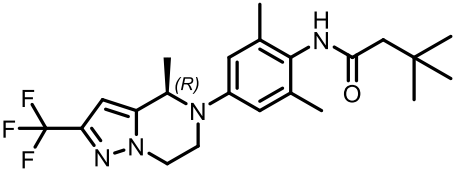
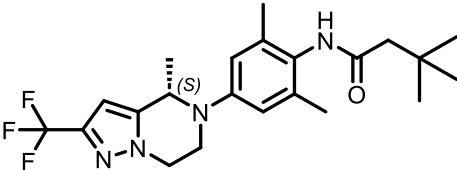
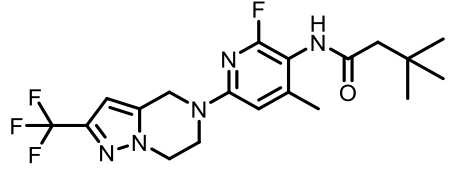
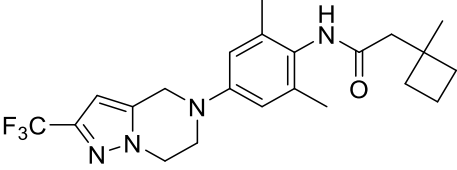
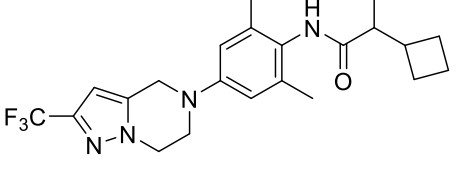
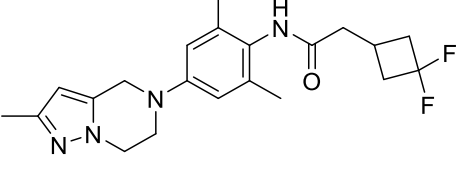
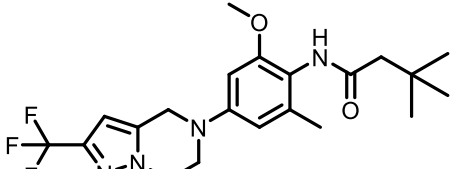
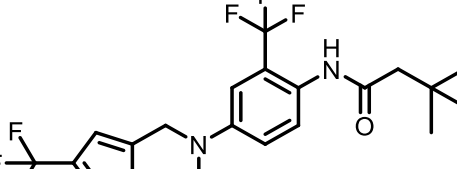
Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
2	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	5	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(3-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
6	<i>N</i> -(4-(2-(terc-butil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida 	7	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
10	2-(3,3-difluorociclobutil)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida 	12	<i>N</i> -(4-(3-cloro-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida 
13	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	14	<i>N</i> -(4-(2-ciclopropil-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida 

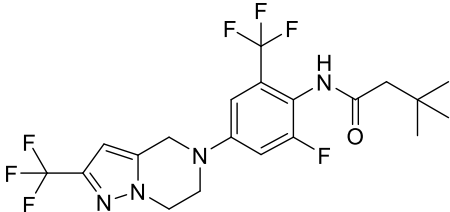
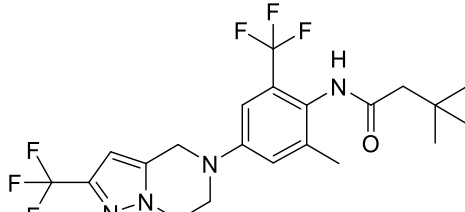
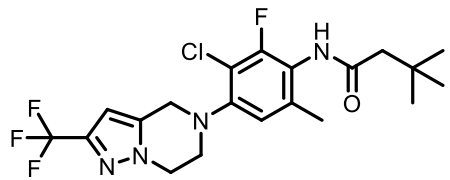
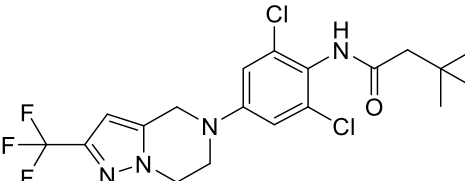
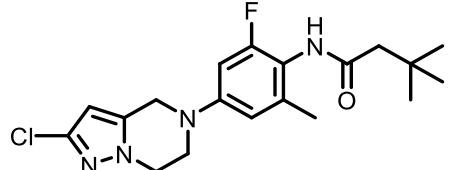
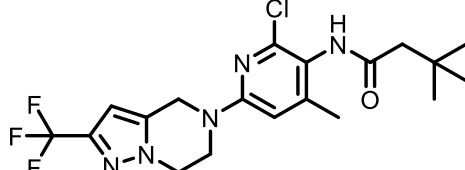
Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
15	2-(3,3-difluorociclobutil)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida 	16	2-(3,3-difluorociclobutil)- <i>N</i> -(2,4-dimetil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)acetamida 
18	2-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida 	18a ^a	(<i>S</i>)-2-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida 
18b ^a	(<i>R</i>)-2-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida 	19	(+/-)-2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida 
19a ^b	(<i>S</i>)-2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida	19b ^b	(<i>R</i>)-2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
			
20	2-(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)-N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)acetamida 	21	2-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)acetamida 
22	N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-(espiro[3,3]heptan-2-il)acetamida 	23	N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-(espiro[2,3]hexan-5-il)acetamida 
24	3,3-dimetil-N-(4-metil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)pirimidin-5-il)butanamida 	25	N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutanamida 
27	N-(2-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-	28	2-(3,3-difluorociclobutil)-N-(2-(3,3-difluorociclobutil)-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-

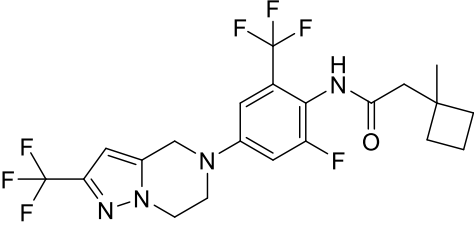
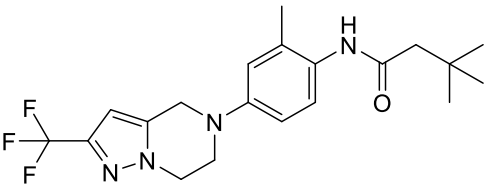
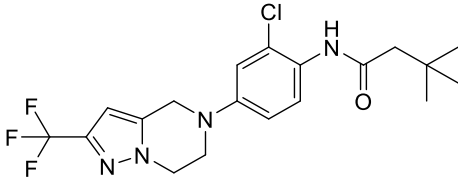
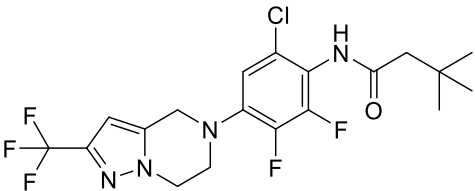
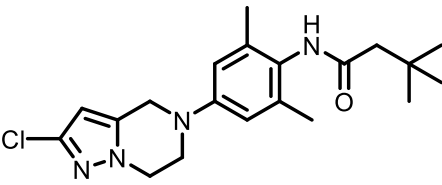
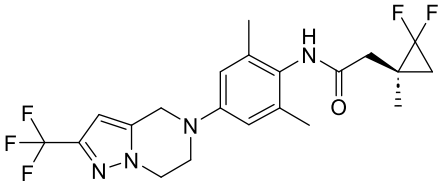
Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
	il)fenil)-3,3-dimetilbutan amida 		dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)- il)fenil)acetamida 
29	3,3-dimetil-N-(2-metil-6-(oxetan-3-il)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)butanamida 	30	N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
31	2-(3,3-difluorociclobutil)-N-(3-fluoro-2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)acetamida 	32	2-(3,3-difluorociclobutil)-N-(4,6-dimetil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)pirimidin-5-il)acetamida 
33	N-(4,6-dimetil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)pirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida 	34	N-(2,4-dimetil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida 

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
36	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metilciclopropil)acetamida	37	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida
38	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida	39	<i>N</i> -(2-cloro-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida
40	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)-4,4-d2)fenil)-3,3-dimetilbutanamida	41	2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida
42 ^c	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(4-metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metilciclopropil)acetamida	43 ^c	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(4-metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metilciclopropil)acetamida

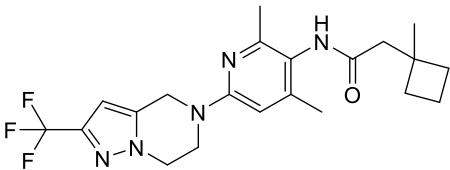
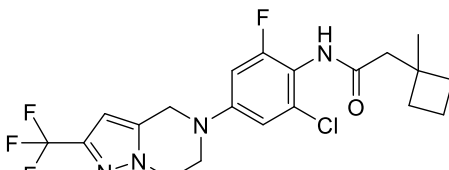
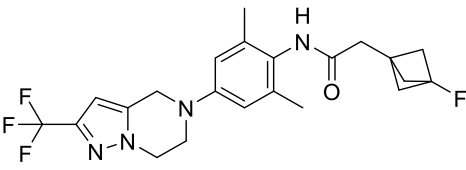
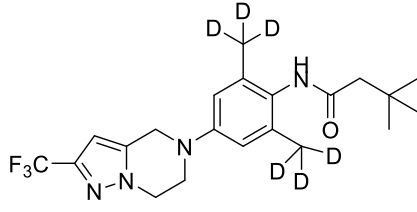
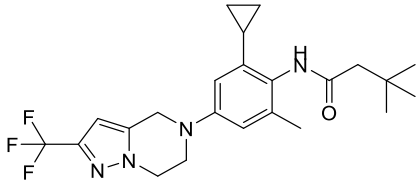
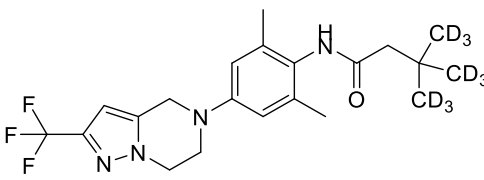
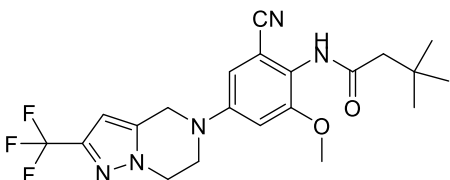
Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
	il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 		il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
44	<i>N</i> -(2-fluoro-4-metil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida 	46	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metilciclobutil)acetamida 
47	(+/-)-2-ciclobutil- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)propenamida 	48	2-(3,3-difluorociclobutil)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida 
49	<i>N</i> -[2-metoxi-6-metil-4-[2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]fenil]-3,3-dimetil-butanamida 	50	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-(trifluorometil)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)butanamida 
51	<i>N</i> -(2-fluoro-6-(trifluorometil)-4-(2-	52	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-metil-6-

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
	(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 		(trifluorometil)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)butanamida 
60	<i>N</i> -(3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	61	<i>N</i> -(2,6-dicloro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
62	<i>N</i> -(4-(2-cloro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)-2-fluoro-6-metilfenil)-3,3-dimetilbutanamida 	63	<i>N</i> -(2-cloro-4-metil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida 
64	<i>N</i> -(6-(2-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida	65	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-metil-6-(trifluorometoxi)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)butanamida

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
66	<i>N</i> -(2-cloro-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	69	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-(trifluorometoxi)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)butanamida
70	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(7-metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	71	<i>N</i> -(4-(3-cloro-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida
72	<i>N</i> -(2,6-dimetoxi-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	73	<i>N</i> -(2,3-difluoro-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
75	<i>N</i>-(2-fluoro-6-(trifluorometil)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4<i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metilciclobutil)acetamida 	76	3,3-dimetil-<i>N</i>-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4<i>H</i>)-il)fenil)butanamida 
77	<i>N</i>-(2-cloro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4<i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	78	<i>N</i>-(6-cloro-2,3-difluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4<i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
94	<i>N</i>-(4-(2-cloro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4<i>H</i>)-il)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida 	103 ^d	2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-<i>N</i>-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4<i>H</i>)-il)fenil)acetamida 
104	<i>N</i>-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4<i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metilciclobutil)acetamida	105 ^d	2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-<i>N</i>-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4<i>H</i>)-il)fenil)acetamida

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
106	2-(2,4-difluorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)acetamida 	107	2-(4,4-difluorociclohexil)-N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)acetamida
108	N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida 	109	N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-(3-fluorofenil)acetamida
110	2-(3,5-difluorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)acetamida 	111	N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida
115	N-(2,4-dimetil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-(3-fluorofenil)acetamida	116	N-(2-cloro-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-(3-fluorofenil)acetamida

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
	5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)-2-(1-metilciclobutil)acetamida 		dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metilciclobutil)acetamida 
117	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)acetamida 	121	<i>N</i> -(2,6-bis(metil- <i>d</i> 3)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
124	<i>N</i> -(2-ciclopropil-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	125	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-bis(metil- <i>d</i> 3)butanamida 
135	<i>N</i> -(2-ciano-6-metoxi-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	--	--

^a La estereoquímica absoluta de los ejemplos 18a y 18b se ha definido arbitrariamente.

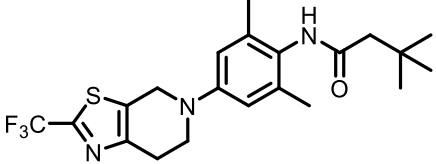
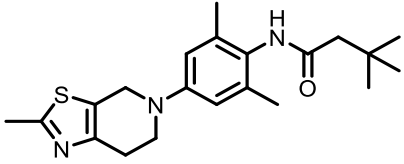
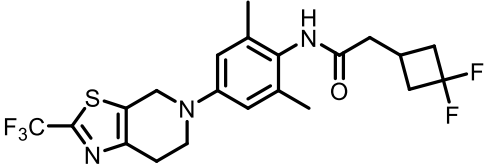
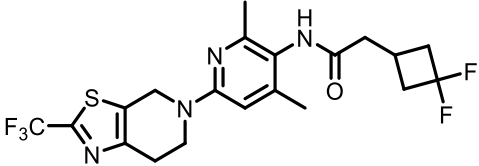
^b La estereoquímica absoluta de los ejemplos 19a y 19b se ha definido arbitrariamente.

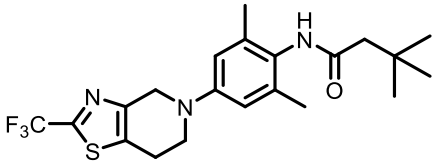
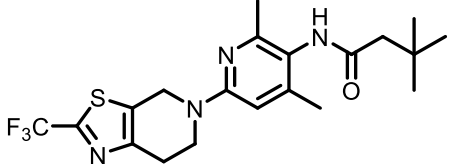
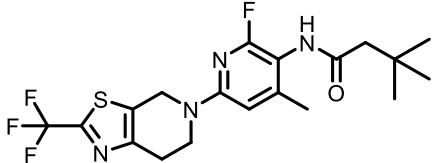
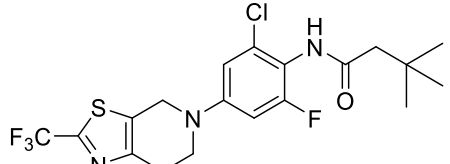
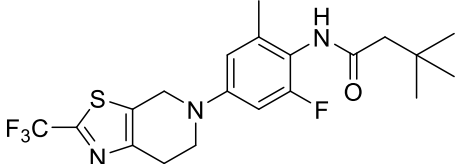
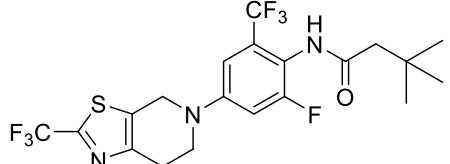
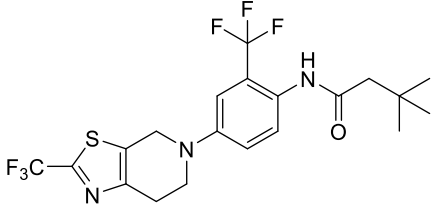
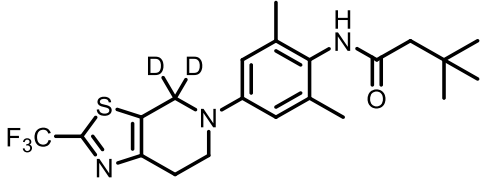
^c La estereoquímica absoluta de los ejemplos 42 y 43 se ha definido arbitrariamente.

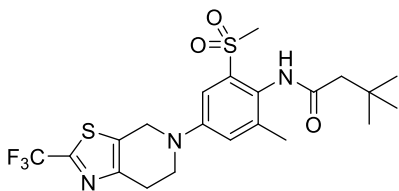
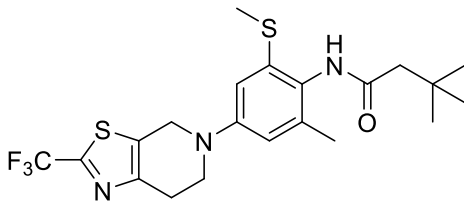
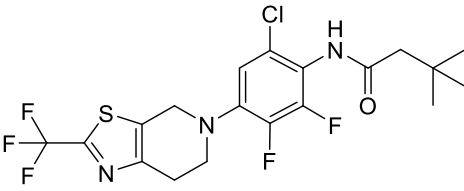
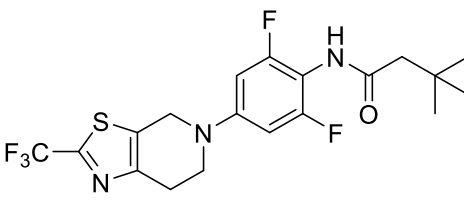
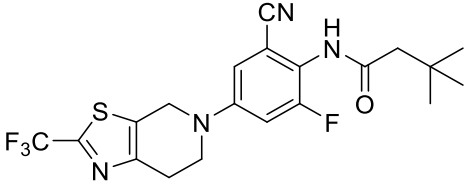
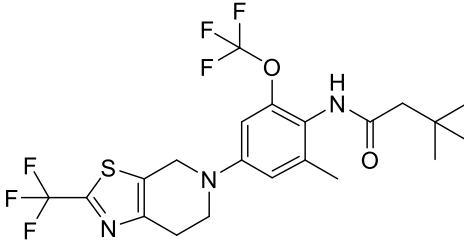
^d La estereoquímica absoluta de los ejemplos 103 y 105 se ha definido arbitrariamente.

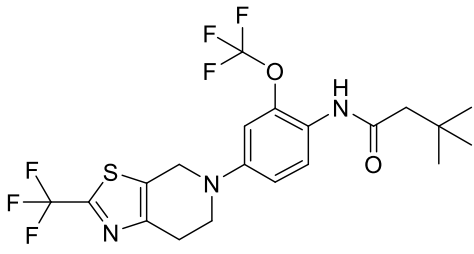
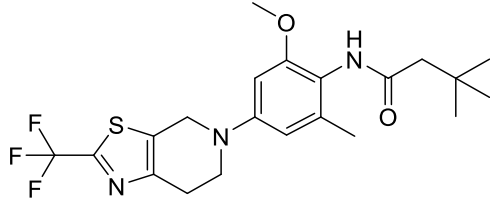
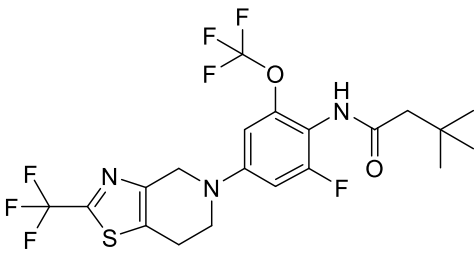
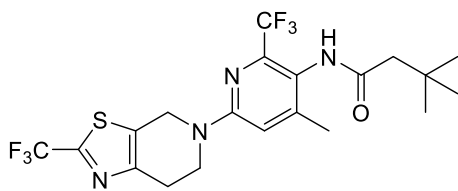
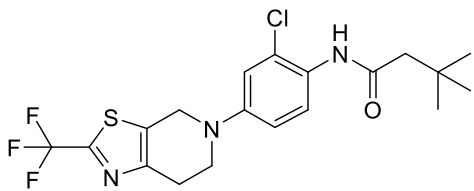
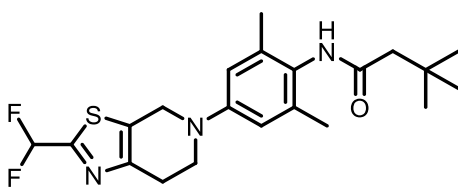
- 5 **[0156]** En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1B**, y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos de los mismos. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1B**, y sus
- 10 sales, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1B** y sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1B** (en forma de base libre).

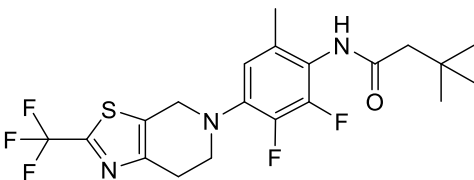
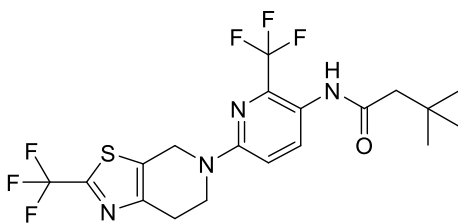
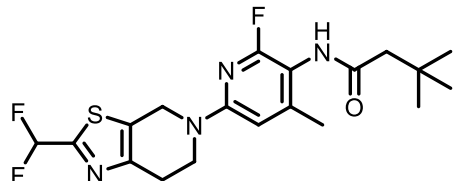
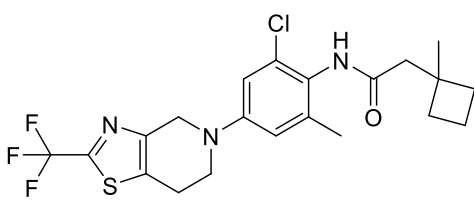
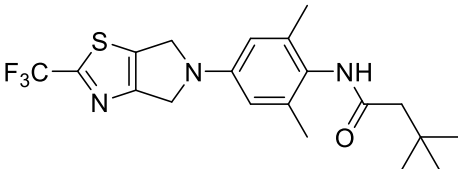
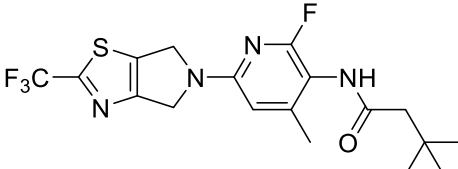
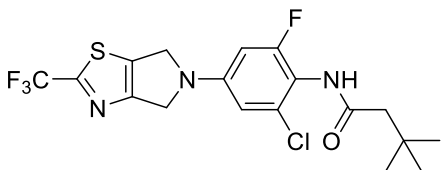
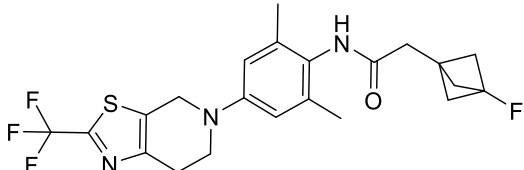
15 **Tabla 1B**

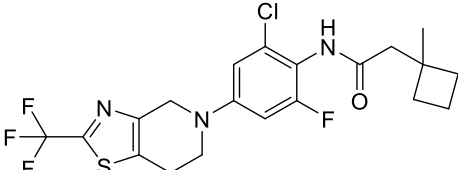
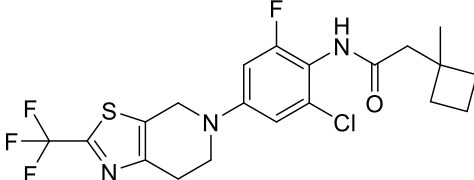
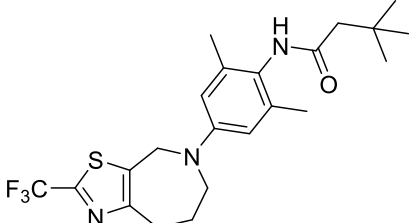
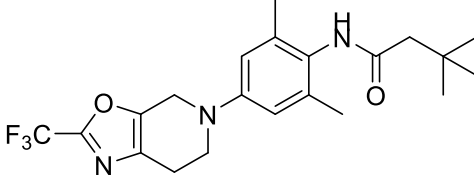
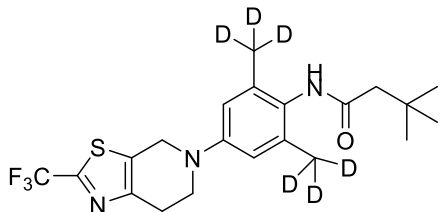
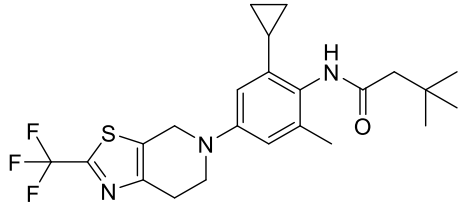
Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
1	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	4	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
9	2-(3,3-difluorociclobutil)- <i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)acetamida 	17	2-(3,3-difluorociclobutil)- <i>N</i> -(2,4-dimetil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)acetamida 

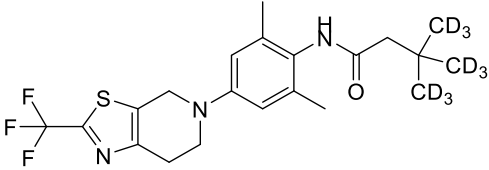
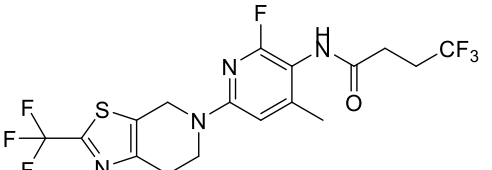
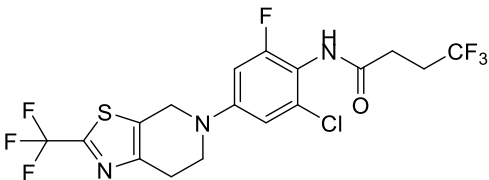
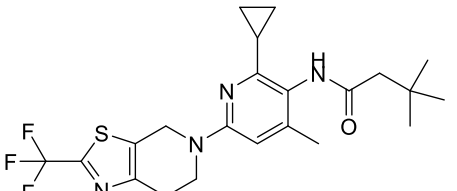
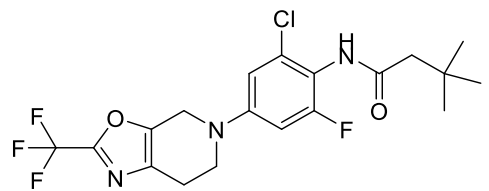
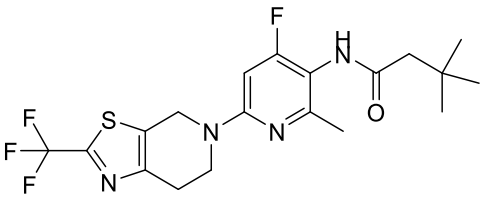
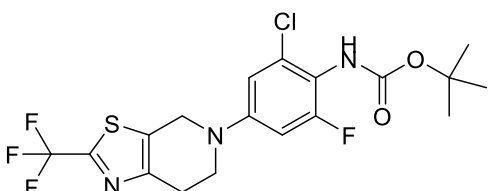
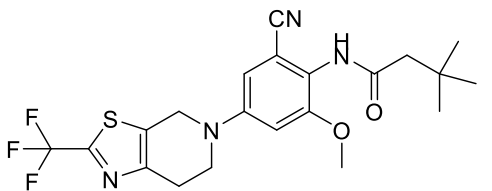
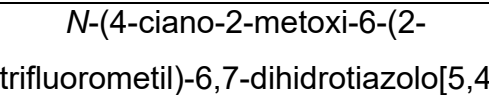
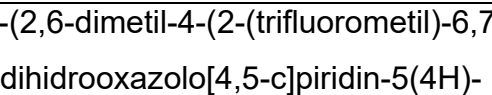
Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
26	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida	35	<i>N</i> -(2,4-dimetil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida
			
45	<i>N</i> -(2-fluoro-4-metil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida	53	<i>N</i> -(2-cloro-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida
			
54	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida	55	<i>N</i> -(2-fluoro-6-(trifluorometil)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida
			
56	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-(trifluorometil)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)butanamida	59	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il-4,4-d2)fenil)-3,3-dimetilbutanamida
			

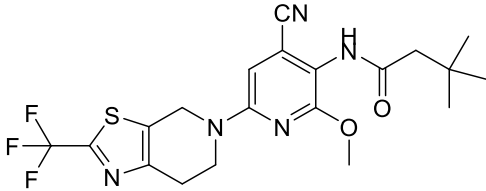
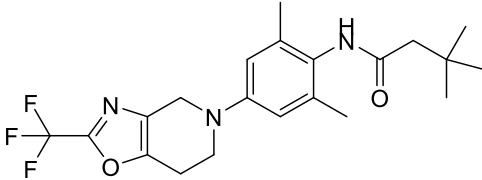
Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
67	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-metil-6-(metilsulfonil)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)butanamida 	68	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-metil-6-(metiltio)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)butanamida 
74	<i>N</i> -(6-cloro-2,3-difluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	79	<i>N</i> -(2,6-difluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
80	<i>N</i> -(2-ciano-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	81	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-metil-6-(trifluorometoxi)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)butanamida 
82	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-(trifluorometoxi)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)butanamida	83	<i>N</i> -(2-metoxi-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
			
84	<i>N</i> -(2-fluoro-6-(trifluorometoxi)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida	85	3,3-dimetil- <i>N</i> -(4-metil-2-(trifluorometil)-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)butanamida
			
86	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(metilsulfonil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida	87	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)butanamida
			
88	<i>N</i> -(2-cloro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida	89	<i>N</i> -(4-(2-(difluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida
90	<i>N</i> -(2,3-difluoro-6-metil-4-(2-	122	3,3-dimetil- <i>N</i> -(2-(trifluorometil)-6-(2-

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
	(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 		(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)butanamida 
91	<i>N</i> -(6-(2-(difluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida 	92	<i>N</i> -(2-cloro-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metilciclobutil)acetamida 
98	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-4,6-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-d]tiazol-5-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	99	<i>N</i> -(2-fluoro-4-metil-6-(2-(trifluorometil)-4,6-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-d]tiazol-5-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida 
100	<i>N</i> -(2-cloro-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-4,6-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4-d]tiazol-5-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	112	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)acetamida 
113	<i>N</i> -(2-cloro-6-fluoro-4-(2-	114	<i>N</i> -(2-cloro-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-

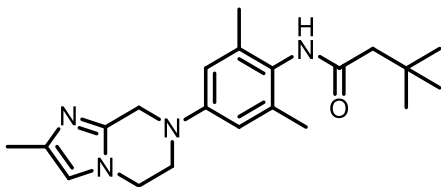
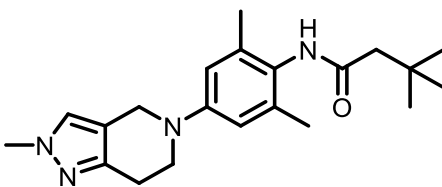
Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
	(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metilciclobutil)acetamida 		6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metilciclobutil)acetamida 
118	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-4,6,7,8-tetrahidro-5 <i>H</i> -tiazolo[5,4-c]azepin-5-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	119	<i>N</i> -[2,6-dimetil-4-[2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4 <i>H</i> -oxazolo[5,4-c]piridin-5-il]fenil]-3,3-dimetil-butanamida 
120	<i>N</i> -(2,6-bis(metil- <i>d</i> 3)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	123	<i>N</i> -(2-ciclopropil-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
126	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-bis(metil- <i>d</i> 3)butanamida	127	4,4,4-trifluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-4-metil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)butanamida

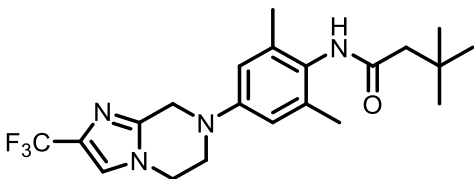
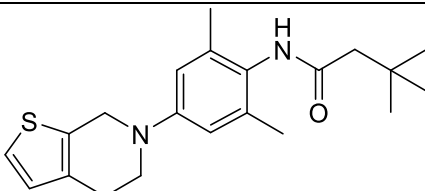
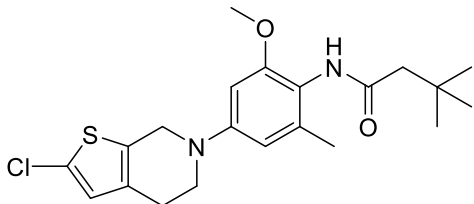
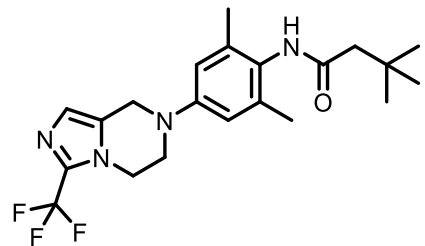
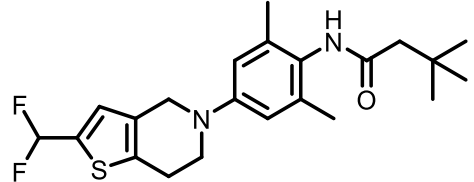
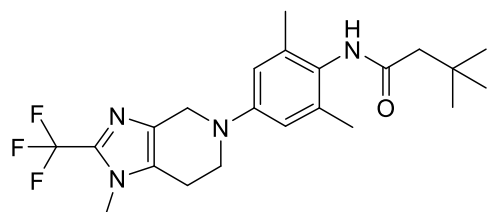
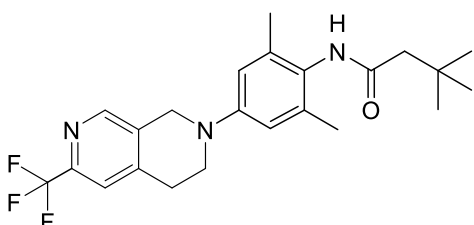
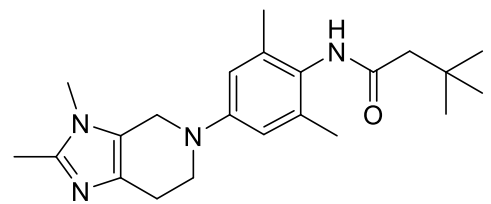
Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
			
128	<i>N</i> -(2-cloro-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-4,4,4-trifluorobutanamida 	129	<i>N</i> -(2-ciclopropil-4-metil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida 
130	<i>N</i> -(2-cloro-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	131	<i>N</i> -(4-fluoro-2-metil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida 
132	(2-cloro-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)carbamato de terc-butilo 	133	<i>N</i> -(2-ciano-6-metoxi-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
134	<i>N</i> -(4-ciano-2-metoxi-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	136	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 

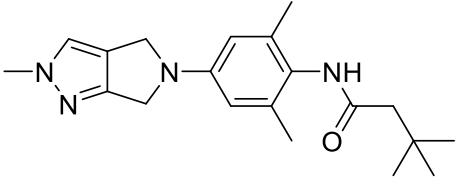
Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
	c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida 		il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 

[0157] En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1C**, y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos de los mismos. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1C**, y sus sales, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1C** y sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se selecciona entre los compuestos enumerados en la **Tabla 1C** (en forma de base libre).

Tabla 1C

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
3	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	8	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
11	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-	57	<i>N</i> -(4-(4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5 <i>H</i>)-il)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
	dimetilbutanamida 		
58	<i>N</i> -(4-(2-cloro-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5 <i>H</i>)-il)-2-metoxi-6-metilfenil)-3,3-dimetilbutanamida 	93	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
95	<i>N</i> -(4-(2-(difluorometil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida 	96	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(1-metil-2-(trifluorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]piridin-5-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 
97	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1 <i>H</i>)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 	101	<i>N</i> -(4-(2,3-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetil butanamida 
102	<i>N</i> -(2,6-dimetil-4-(2-metil-2,6-	--	--

Ej.	Nombre y estructura	Ej.	Nombre y estructura
	dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida 		

[0158] Las siguientes definiciones y modalidades se aplican a todas las fórmulas genéricas que comprenden los grupos relevantes (*por ejemplo*, la Fórmula (I) o cualquier fórmula subgenérica de la misma) proporcionadas en el presente documento. La enumeración de grupos químicos en cualquier definición de una variable incluida en el presente documento incluye definiciones de dicha variable como cualquier grupo individual o combinación de los grupos enumerados. La descripción de una modalidad de una variable en el presente documento incluye dicha modalidad como cualquier modalidad individual o en combinación con cualquier otra modalidad o parte de las mismas.

10 **[0159]** Como se define en este documento, X^1 es C o N. En determinadas modalidades, X^1 es C. En determinadas modalidades, X^1 es N.

[0160] Como se define en este documento, Z^3 es CR^4 , N, NR^N , S u O. En determinadas modalidades, Z^3 es CR^4 . En determinadas modalidades, Z^3 es N. En determinadas modalidades, Z^3 es NR^N . En determinadas modalidades, Z^3 es S. En determinadas modalidades, Z^3 es O.

[0161] Tal y como se define en el presente documento, Z^4 es CR^4 , N, NR^N , S u O. En determinadas modalidades, Z^4 es CR^4 . En determinadas modalidades, Z^4 es C- CF_3 . En determinadas modalidades, Z^4 es N. En determinadas modalidades, Z^4 es NR^N . En determinadas modalidades, Z^4 es S. En determinadas modalidades, Z^4 es O.

20 **[0162]** Tal y como se define en el presente documento, Z^5 es un enlace, CR^4 , N, NR^N , S u O. En determinadas modalidades, Z^5 es un enlace. En determinadas modalidades, Z^5 es CR^4 .

En determinadas modalidades, Z^5 es S. En determinadas modalidades, Z^5 es O. En determinadas modalidades, Z^5 es N. En determinadas modalidades, Z^5 es NR^N .

[0163] Según se define en el presente documento, Z^6 es CR^4 , N, NR^N , S u O. En determinadas modalidades, Z^6 es CR^4 . En determinadas modalidades, Z^6 es N. En determinadas modalidades, Z^6 es NR^N . En determinadas modalidades, Z^6 es S. En determinadas modalidades, Z^6 es O.

[0164] Como se describe en este documento, al menos uno de Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 es N, NR^N , S u O, y no más de uno de Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 es S u O. En determinadas modalidades, al menos dos de Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 se seleccionan independientemente de N, NR^N , S y O, siempre que no más de uno de Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 sea S u O.

[0165] En determinadas modalidades:

Z^3 es N y Z^6 es S;

Z^3 es S y Z^6 es N;

Z^3 es N y Z^6 es O; o

Z^3 es O y Z^6 es N.

[0166] En determinadas modalidades, Z^3 es N y Z^6 es S, o Z^3 es S y Z^6 es N. En determinadas modalidades, Z^3 es N y Z^6 es S. En determinadas modalidades, Z^3 es S y Z^6 es N.

[0167] En determinadas modalidades, Z^3 es N y Z^6 es O, o Z^3 es O y Z^6 es N. En determinadas modalidades, Z^3 es N y Z^6 es O. En determinadas modalidades, Z^3 es O y Z^6 es N.

[0168] Tal y como se define en el presente documento, cada instancia de R^4 es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente.

[0169] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es H.

[0170] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es halógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es Cl. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es F.

[0171] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es un alquilo C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es un alquilo C_{1-4} no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es metilo. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es *tert*-butilo.

[0172] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es C_{1-6} haloalquilo. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es C_{1-3} haloalquilo. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es C_1 haloalquilo. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es $-CF_2H$.

[0173] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es $-CF_3$.

[0174] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es un cicloalquilo C_{3-4} no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es ciclopropilo.

[0175] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es arilo C_6 opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es fenilo no sustituido.

[0176] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es $-CN$. En determinadas modalidades, al menos

una instancia de R^4 es $-OR^O$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es $-N(R^N)_2$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 está opcionalmente sustituida por un grupo acilo C_{1-6} .

[0177] En otras modalidades, al menos una instancia de R^4 es $-SR^S$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es $-SMe$.

[0178] En otras modalidades, al menos una instancia de R^4 es $-S(=O)_2R^{S1}$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^4 es $-S(=O)_2Me$.

[0179] Según se define en el presente documento, p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, según lo permita la valencia. En determinadas modalidades, p es 0. En determinadas modalidades, p es 1. En determinadas modalidades, p es 2. En determinadas modalidades, p es 3. En determinadas modalidades, p es 4. En determinadas modalidades, p es 5. En determinadas modalidades, p es 6. En determinadas modalidades, p es 7. En determinadas modalidades, p es 8. En determinadas modalidades, p es 9. En determinadas modalidades, p es 10.

[0180] Tal y como se define en el presente documento, m es 1 o 2. En determinadas modalidades, m es 1. En determinadas modalidades, m es 2.

[0181] Según se define en el presente documento, n es 0, 1 o 2. En determinadas modalidades, n es 0. En determinadas modalidades, n es 1. En determinadas modalidades, n es 2.

[0182] En determinadas modalidades, m y n son ambos 1.

[0183] En determinadas modalidades, m es 1 y n es 0.

[0184] En determinadas modalidades, m es 1 y n es 2.

[0185] Tal y como se define en el presente documento, R^1 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, $-CN$, $-OR^O$, $-N(R^N)_2$, $-SR^S$, $-S(=O)_2R^{S1}$, o acilo C_{1-6} , en el que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo están opcionalmente sustituidos.

[0186] En determinadas modalidades, R^1 es H.

[0187] En determinadas modalidades, R^1 es halógeno. En determinadas modalidades, R^1 es F. En determinadas modalidades, R^1 es Cl.

[0188] En determinadas modalidades, R^1 es opcionalmente un grupo alquilo C_{1-6} sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es opcionalmente un grupo alquilo C_{1-3} sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es un grupo alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es metilo.

[0189] En determinadas modalidades, R^1 es un grupo haloalquilo C_{1-6} . En determinadas modalidades, R^1 es un grupo haloalquilo C_{1-3} . En determinadas modalidades, R^1 es un haloalquilo C_1 . En determinadas modalidades, R^1 es $-CF_3$.

[0190] En determinadas modalidades, R^1 es opcionalmente un cicloalquilo C_{3-7} sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_{3-7} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más halógenos. En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más F.

[0191] En determinadas modalidades, R^1 es opcionalmente un cicloalquilo C_{3-5} sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_4 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_4 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_4 opcionalmente sustituido con uno o más casos de F.

[0192] En determinadas modalidades, R^1 es un cicloalquilo C_3 (ciclopropilo) sin sustituir. En determinadas modalidades, R^1 es ciclopropilo sustituido con uno o más instancias de halógeno y/o alquilo C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es ciclopropilo sustituido con uno o más halógenos. En determinadas modalidades, R^1 es ciclopropilo sustituido con uno o más F.

[0193] En determinadas modalidades, R¹ es un cicloalquilo C₄ (ciclobutilo) sin sustituir. En determinadas modalidades, R¹ es ciclobutilo sustituido con uno o más instancias de halógeno y/o alquilo C₁₋₆ no sustituido. En determinadas modalidades, R¹ es ciclopropilo sustituido con uno o más halógenos. En determinadas modalidades, R¹ es ciclopropilo sustituido con uno o más F.

[0194] En determinadas modalidades, R¹ es un cicloalquilo C₅ no sustituido (*por ejemplo*, ciclopentilo). En determinadas modalidades, R¹ es ciclopentilo sustituido con uno o más instancias de halógeno y/o alquilo C₁₋₆ no sustituido. En determinadas modalidades, R¹ es ciclopentilo sustituido con uno o más halógenos. En determinadas modalidades, R¹ es ciclopentilo sustituido con uno o más F.

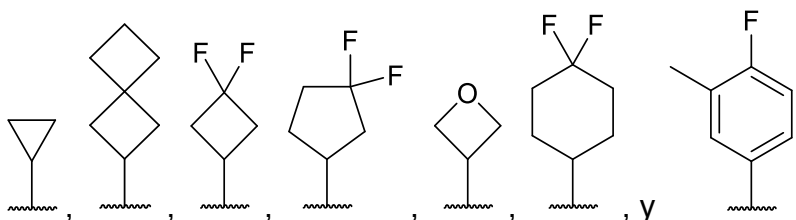
[0195] En determinadas modalidades, R¹ es un cicloalquilo C₆ no sustituido (*por ejemplo*, ciclohexilo). En determinadas modalidades, R¹ es ciclohexilo sustituido con uno o más instancias de halógeno y/o alquilo C₁₋₆ no sustituido. En determinadas modalidades, R¹ es ciclohexilo sustituido con uno o más halógenos. En determinadas modalidades, R¹ es ciclohexilo sustituido con uno o más F.

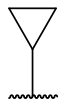
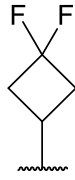
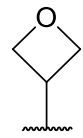
[0196] En determinadas modalidades, R¹ es opcionalmente un heterociclilo de 3-7 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre O, N y S. En determinadas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre O, N y S. En determinadas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 3-5 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R¹ es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 3-5 miembros que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre O, N y S. En determinadas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre O, N y S. En determinadas modalidades, R¹ es un heterociclilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con 1 heteroátomo en el anillo seleccionado independientemente entre O y N. En determinadas modalidades, R¹ es oxetanilo opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R¹ es oxetanilo sin sustituir.

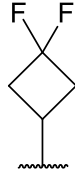
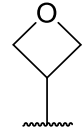
[0197] En determinadas modalidades, R^1 es un grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es opcionalmente un grupo arilo (fenilo) C_6 sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o alquilo C_{1-6} no sustituido.

- 5 **[0198]** En determinadas modalidades, R^1 es opcionalmente un heteroarilo sustituido de 5-10 miembros. En determinadas modalidades, R^1 es opcionalmente un heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre O, N y S. En determinadas modalidades, R^1 es opcionalmente un heteroarilo de 5-6 miembros sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es un heteroarilo de 5-6 miembros
10 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre O, N y S.

[0199] En determinadas modalidades, R^1 se selecciona de:



[0200] En determinadas modalidades, R^1 es: , , o .

15 **[0201]** En determinadas modalidades, R^1 es: , o .

[0202] En determinadas modalidades, R^1 es $-OR^0$.

[0203] En determinadas modalidades, R^1 es $-OR^0$, donde R^0 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es $-OR^0$, donde R^0 es un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R^1 es

-OR^O, donde R^O es alquilo C₁₋₃ no sustituido. En determinadas modalidades, R¹ es -OMe.

[0204] En determinadas modalidades, R¹ es -OR^O, donde R^O es haloalquilo C₁₋₆. En determinadas modalidades, R¹ es

5 -OR^O, donde R^O es un haloalquilo C₁₋₃. En determinadas modalidades, R¹ es -OR^O, donde R^O es haloalquilo C₁. En determinadas modalidades, R¹ es -OCF₃.

[0205] En determinadas modalidades, R¹ es -CN. En determinadas modalidades, R¹ es -N(R^N)₂. En determinadas modalidades, R¹ es un grupo acilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

[0206] En determinadas modalidades, R¹ es -SR^S. En determinadas modalidades, R¹ es -SMe.

10 **[0207]** En determinadas modalidades, R¹ es -S(=O)₂R^{S1}. En determinadas modalidades, R¹ es -S(=O)₂Me.

[0208] En determinadas modalidades, R¹ es halógeno, haloalquilo C₁₋₆ o -OR^O. En determinadas modalidades, R¹ es halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -OR^O, -CN, -SR^S, o -S(=O)₂R^{S1}.

15 **[0209]** En determinadas modalidades, R¹ es F, Cl, -CF₃, o -OMe. En determinadas modalidades, R¹ es F, Cl, -CF₃, -OMe, -OCF₃, -CN, -SMe, o -S(=O)₂Me.

[0210] Tal y como se define en el presente documento, R² es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂, -SR^S, -S(=O)₂R^{S1}, o C₁₋₆ en el que el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo están opcionalmente sustituidos.

20 **[0211]** En determinadas modalidades, R² es H.

[0212] En determinadas modalidades, R² es halógeno. En determinadas modalidades, R² es F. En determinadas modalidades, R² es Cl. En determinadas modalidades, R² es F o Cl.

25 **[0213]** En determinadas modalidades, R² es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R² es un alquilo C₁₋₆ no sustituido. En determinadas modalidades, R² es un alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R² es un C₁₋₃ no sustituido. En determinadas modalidades, R² es metilo.

[0214] En determinadas modalidades, R^2 es haloalquilo C_{1-6} . En determinadas modalidades, R^2 es opcionalmente un grupo cicloalquilo C_{3-7} sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es un heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es un grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es -CN.

[0215] En determinadas modalidades, R^2 es $-OR^O$.

[0216] En determinadas modalidades, R^2 es $-OR^O$, donde R^O es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es $-OR^O$, donde R^O es un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es $-OR^O$, donde R^O es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, R^2 es -OMe.

[0217] En determinadas modalidades, R^2 es $-OR^O$, donde R^O es haloalquilo C_{1-6} . En determinadas modalidades, R^2 es $-OR^O$, donde R^O es un haloalquilo C_{1-3} . En determinadas modalidades, R^2 es $-OR^O$, donde R^O es haloalquilo C_1 . En determinadas modalidades, R^2 es -OCF₃.

[0218] En determinadas modalidades, R^2 es halógeno o $-OR^O$. En determinadas modalidades, R^2 es F, Cl, o -OMe.

[0219] En determinadas modalidades, R^2 es $-N(R^N)_2$. En determinadas modalidades, R^2 es opcionalmente un acilo C_{1-6} sustituido.

[0220] En determinadas modalidades, R^2 es $-SR^S$. En determinadas modalidades, R^2 es -SMe.

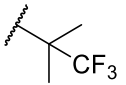
[0221] En determinadas modalidades, R^2 es $-S(=O)_2R^{S1}$. En determinadas modalidades, R^2 es $-S(=O)_2Me$.

[0222] Tal y como se define en el presente documento, R^3 es un grupo alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocíclico de 3-7 miembros o $-(CR^R R^R)_w-Ar^1$, en el que el grupo alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido; w es 0, 1 o 2; y Ar^1 es un grupo arilo

C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido.

[0223] En determinadas modalidades, R³ es un alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un alquilo C₁₋₈ no sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un alquilo C₁₋₄ no sustituido. En determinadas modalidades, R³ es *tert*-butilo.

[0224] En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más halógenos. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más F. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más F. En determinadas

modalidades, R³ es -CF₃, -CH₂CF₃, o . En determinadas modalidades, R³ es -CH₂CF₃.

[0225] En determinadas modalidades, R³ es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido.

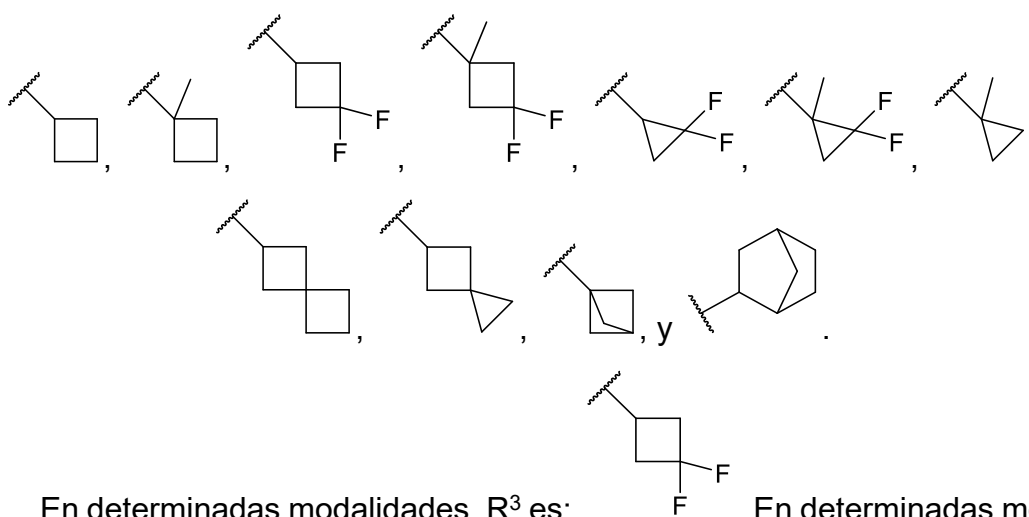
[0226] En determinadas modalidades, R³ es opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C₁₋₆ no sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C₁₋₃ no sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de F y/o metilo. En determinadas modalidades, R³ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de F. En determinadas modalidades, R³ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, haloalquilo C₁₋₆ y/o alquilo C₁₋₆ no sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, haloalquilo C₁₋₃ y/o alquilo C₁₋₃ no sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más casos de F, -CF₃ y/o metilo.

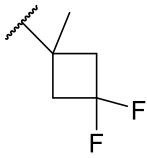
[0227] En determinadas modalidades, R³ es opcionalmente un cicloalquilo C₃₋₅ sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C₁₋₆ no sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C₁₋₃ no

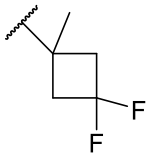
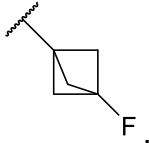
sustituido. En determinadas modalidades, R^3 es un cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con uno o más casos de F y/o metilo. En determinadas modalidades, R^3 es un cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, haloalquilo C_{1-6} y/o alquilo C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, R^3 es un cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, haloalquilo C_{1-3} y/o alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, R^3 es un cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con uno o más casos de F, - CF_3 y/o metilo.

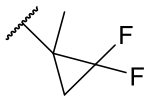
[0228] En determinadas modalidades, R^3 es un cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con uno o más casos de F. En determinadas modalidades, R^3 es un cicloalquilo C_{3-5} sustituido con uno o más casos de F. En determinadas modalidades, R^3 es un cicloalquilo C_4 (ciclobutilo) sustituido con uno o más casos de F.

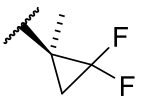
[0229] En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de:



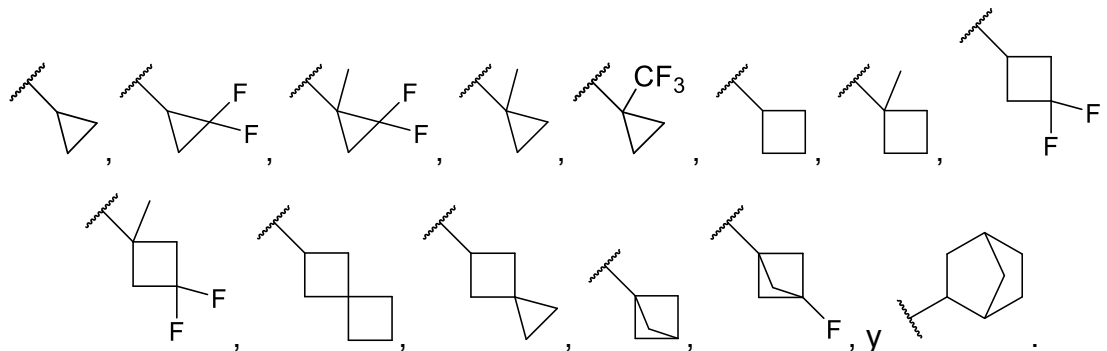
[0230] En determinadas modalidades, R^3 es:  . En determinadas modalidades,

R^3 es:  . En determinadas modalidades, R^3 es: .

[0231] En determinadas modalidades, R^3 es:  . En determinadas modalidades,

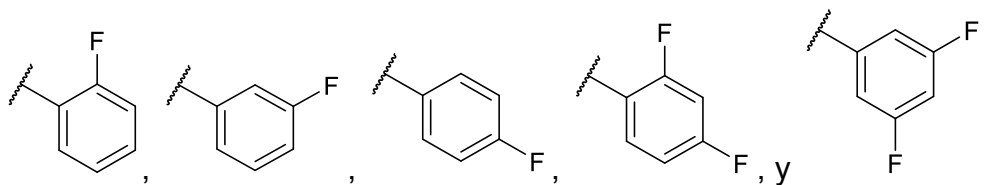
R^3 se selecciona de:  y .

[0232] En determinadas modalidades, R³ se selecciona de:

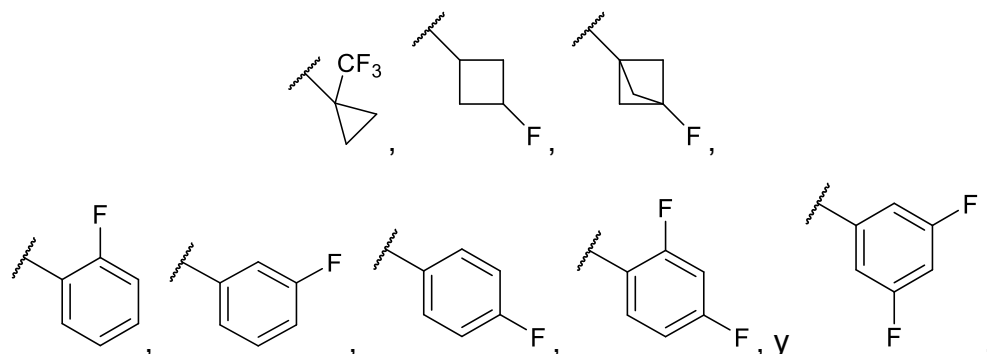


[0233] En determinadas modalidades, R³ es opcionalmente un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un fenilo opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o alquilo C₁₋₆ no sustituido. En determinadas modalidades, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En determinadas modalidades, R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más casos de F.

10 **[0234]** En determinadas modalidades, R³ se selecciona entre:



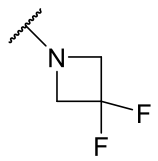
[0235] En determinadas modalidades, R³ se selecciona de:



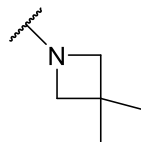
15 **[0236]** En determinadas modalidades, R³ es un heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R³ es un heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 átomos de N en el anillo. En determinadas

modalidades, R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más F. En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N en el anillo y está sustituido con uno o más F. En determinadas modalidades, R^3 es azetidinilo sustituido con uno o más F. En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O. En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo C_{1-6} no sustituido y/o haloalquilo C_{1-6} . En cierta modalidad, R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1 átomo de N en el anillo, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo C_{1-6} no sustituido y/o haloalquilo C_{1-6} . En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y O, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más casos de F, Me y/o $-CF_3$. En determinadas modalidades, R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1 átomo de N en el anillo, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más casos de F, Me y/o $-CF_3$.

20 [0237] En determinadas modalidades, R^3 es:

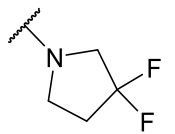


[0238] En determinadas modalidades, R^3 es:

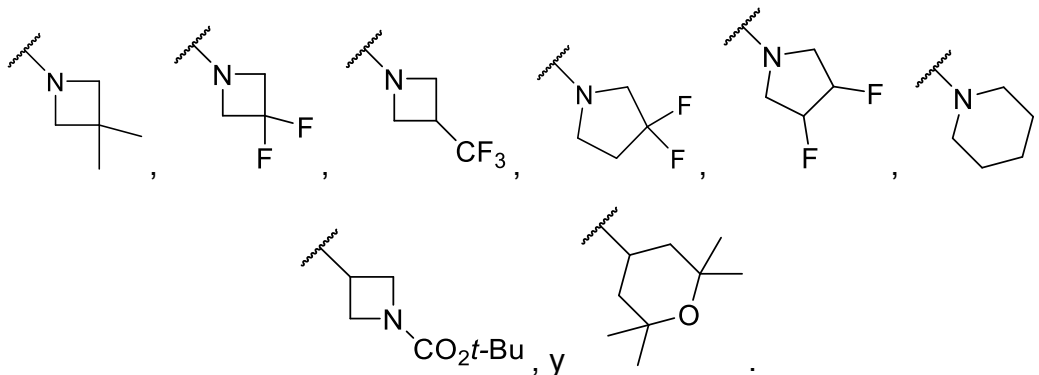


. En determinadas modalidades,

R^3 es:



[0239] En determinadas modalidades, R^3 se selecciona de:



[0240] En determinadas modalidades, R^3 es o $-(CR'R'')_w-Ar^1$.

[0241] Según se define en el presente documento, w es 0, 1 o 2. En determinadas modalidades, w es 0. En determinadas modalidades, w es 1. En determinadas modalidades, w es 2.

[0242] Tal y como se define en el presente documento, Ar^1 es un arilo C_{6-10} o un heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el arilo o el heteroarilo están opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, Ar^1 es opcionalmente un arilo C_{6-10} sustituido. En determinadas modalidades, Ar^1 es opcionalmente un heteroarilo sustituido de 5-10 miembros.

[0243] Tal y como se define en el presente documento, Z^1 es CR^Z o N. En determinadas modalidades, Z^1 es CR^Z . En determinadas modalidades, Z^1 es CH. En determinadas modalidades, Z^1 es CCl. En determinadas modalidades, Z^1 es CF. En determinadas modalidades, Z^1 es N. En determinadas modalidades, Z^1 es CH o N.

[0244] Tal y como se define en el presente documento, Z^2 es CR^Z o N. En determinadas modalidades, Z^2 es CR^Z . En determinadas modalidades, Z^2 es CH. En determinadas modalidades, Z^2 es CCl. En determinadas modalidades, Z^2 es CF. En determinadas modalidades, Z^2 es N. En determinadas modalidades, Z^2 es CH o N.

[0245] En determinadas modalidades, Z^1 es CR^Z y Z^2 es CR^Z . En determinadas modalidades, Z^1 es CH y Z^2 es CH. En determinadas modalidades, Z^1 es CR^Z y Z^2 es N. En determinadas modalidades, Z^1 es CH y Z^2 es N. En determinadas modalidades, Z^1 es N y Z^2 es CR^Z . En determinadas modalidades, Z^1 es N y Z^2 es CH. En determinadas modalidades, Z^1 es N y Z^2 es N.

[0246] Tal y como se define en el presente documento, cada instancia de R^Z es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, $-CN$, $-OR^O$, $-N(R^N)_2$ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente.

[0247] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es H. En determinadas modalidades, cada instancia de R^Z es H.

[0248] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es halógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es F. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es Cl.

[0249] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es C_{1-6} haloalquilo. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es $-CN$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es $-OR^O$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es $-N(R^N)_2$. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^Z es acilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0250] Tal y como se define en el presente documento, Y es un enlace, $-CR'R''-$, $-O-$ o $-NR^Y-$.

[0251] En determinadas modalidades, Y es un enlace.

[0252] En determinadas modalidades, Y es $-CR'R''-$. En determinadas modalidades, Y es $-CH_2-$. En determinadas modalidades, Y es $-CH(Me)-$.

[0253] En determinadas modalidades, Y es $-O-$.

[0254] En determinadas modalidades, Y es $-NR^Y$ -. En determinadas modalidades, Y es $-NH$ -.

[0255] Como se define en este documento, R^Y es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o un grupo protector de nitrógeno, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

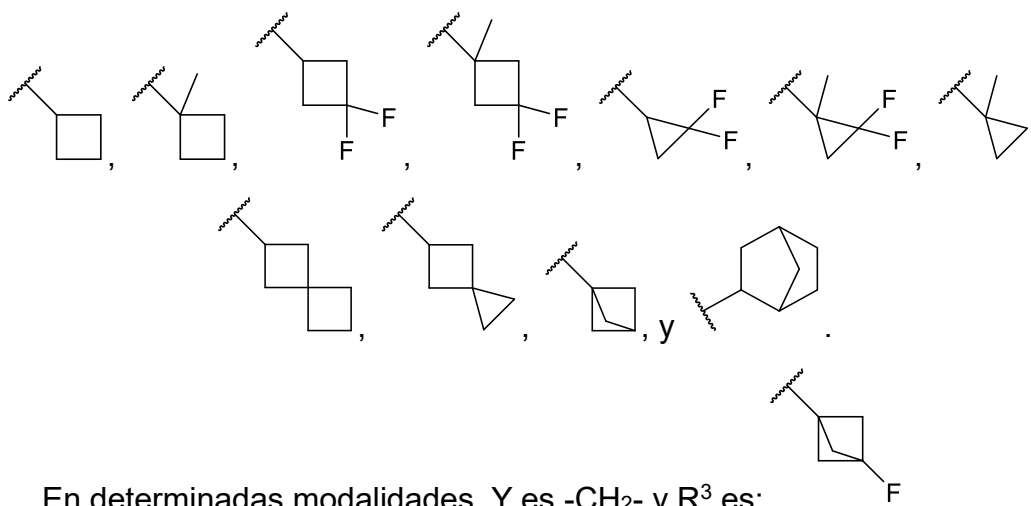
5 **[0256]** En determinadas modalidades:, R^Y es H.

[0257] En determinadas modalidades, R^Y es opcionalmente un grupo alquilo C_{1-6} sustituido. En determinadas modalidades, R^Y es opcionalmente un grupo cicloalquilo C_{3-7} sustituido. En determinadas modalidades, R^Y es un grupo protector de nitrógeno.

10 **[0258]** En otras modalidades, R^Y y R^3 se unen junto con los átomos intermedios para formar heterociclilo de 3 a 7 miembros, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^Y y R^3 se unen entre sí con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido.

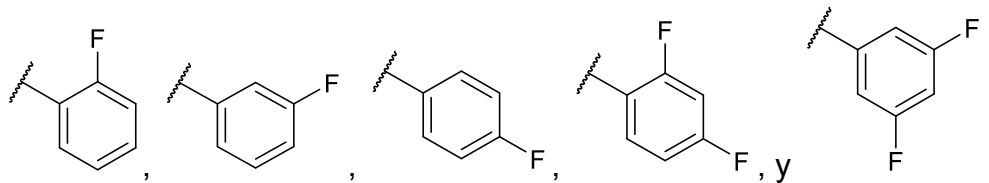
15 **[0259]** En determinadas modalidades, Y es $-CR^1R^2$ - y R^3 es un alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, Y es $-CR^1R^2$ - y R^3 es un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, Y es $-CH_2$ - y R^3 es un grupo alquilo C_{1-4} no sustituido. En determinadas modalidades, Y es $-CH_2$ - y R^3 es *terc*-butilo.

[0260] En determinadas modalidades, Y es $-CH_2$ - y R^3 se selecciona entre:



20 **[0261]** En determinadas modalidades, Y es $-CH_2$ - y R^3 es:

[0262] En determinadas modalidades, Y es $-CH_2$ - y R^3 se selecciona entre:



[0263] Tal y como se define en el presente documento, cada instancia de R^5 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , o dos R^5 unidos al mismo átomo de carbono se unen con los átomos intermedios para formar cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo de 3-7 miembros, o dos R^5 unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente.

[0264] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es halógeno.

[0265] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 está opcionalmente sustituida por un grupo alquilo C_{1-6} . En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es un alquilo C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 está opcionalmente sustituida por un grupo alquilo C_{1-3} . En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es un alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es metilo.

[0266] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es un haloalquilo C_{1-6} . En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 está opcionalmente sustituida por un cicloalquilo C_{3-7} . En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 está opcionalmente sustituida por un heterociclilo de 3-7 miembros. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es -CN.

[0267] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es -OR^O. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es -OH.

[0268] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 es -N(R^N)₂. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^5 está opcionalmente sustituida por un grupo acilo C_{1-6} .

[0269] En determinadas modalidades, dos R^5 unidos al mismo átomo de carbono se unen entre sí con los átomos intermedios para formar un cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido.

En determinadas modalidades, dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono se unen entre sí con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

[0270] En determinadas modalidades, dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O.

5 **[0271]** Tal y como se define en el presente documento, cada instancia de R' es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está independientemente sustituido de forma opcional.

[0272] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R' es H.

10 **[0273]** En determinadas modalidades, al menos una instancia de R' es halógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R' está opcionalmente sustituida por un grupo alquilo C₁₋₆. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R' es un grupo haloalquilo C₁₋₆. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R' está opcionalmente sustituida por un cicloalquilo C₃₋₇. En determinadas modalidades, al menos una
15 instancia de R' está opcionalmente sustituida por un heterociclilo de 3 a 7 miembros.

[0274] Tal y como se define en el presente documento, cada instancia de R'' es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR^O o -N(R^N)₂, en el que cada alquilo está independientemente sustituido opcionalmente.

[0275] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R'' es H.

20 **[0276]** En determinadas modalidades, al menos una instancia de R'' es halógeno. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R'' está opcionalmente sustituida por un grupo alquilo C₁₋₆. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R'' es -OR^O. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R'' es -N(R^N)₂.

[0277] En determinadas modalidades, R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se unen
25 entre sí con los átomos intermedios para formar un cicloalquilo C₃₋₇ o un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que el cicloalquilo o el heterociclilo están opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se unen entre sí con los

átomos intermedios para formar un cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se unen entre sí con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

[0278] En determinadas modalidades, R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O.

[0279] Tal y como se define en el presente documento, R^{N1} es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de nitrógeno, en el que el alquilo, cicloalquilo o acilo está opcionalmente sustituido.

[0280] En determinadas modalidades, R^{N1} es H.

[0281] En determinadas modalidades, R^{N1} es opcionalmente un alquilo C₁₋₆ sustituido. En determinadas modalidades, R^{N1} es opcionalmente un cicloalquilo C₃₋₇ sustituido. En determinadas modalidades, R^{N1} es opcionalmente un acilo C₁₋₆ sustituido. En determinadas modalidades, R^{N1} es un grupo protector de nitrógeno.

[0282] Tal y como se define en el presente documento, cada R^N es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de nitrógeno, o dos R^N unidos al mismo átomo de nitrógeno se unen con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está independientemente sustituido de forma opcional.

[0283] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^N es H. En determinadas modalidades, cada instancia de R^N es H.

[0284] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^N es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

[0285] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^N es cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^N está opcionalmente sustituida por un acilo C₁₋₆. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^N es un grupo protector de nitrógeno. modalidades, al menos una instancia de R^N es halógeno.

[0286] En determinadas modalidades, dos R^N unidos al mismo átomo de nitrógeno se unen entre sí con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, dos R^N unidos al mismo átomo de nitrógeno se unen entre sí con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido.

[0287] Tal y como se define en el presente documento, cada instancia de R^O es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C_{1-6} o un grupo protector de oxígeno, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido de forma opcional.

[0288] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^O es H. En determinadas modalidades, cada instancia de R^O es H.

[0289] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^O es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0290] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^O es C_{1-6} haloalquilo. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^O es C_{1-3} haloalquilo. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^O es C_1 haloalquilo. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^O es $-CF_3$.

[0291] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^O es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^O es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^O es acilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^O es un grupo protector del oxígeno.

[0292] Tal y como se define en el presente documento, cada instancia de R^S es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C_{1-6} o un grupo protector de azufre, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido de forma opcional.

[0293] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es H.

[0294] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es opcionalmente un alquilo C_{1-6} sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es alquilo C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es metilo.

[0295] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es C_{1-6} haloalquilo. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es opcionalmente un cicloalquilo C_{3-7} sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es opcionalmente un heterociclilo de 3-7 miembros sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es opcionalmente un acilo C_{1-6} sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^S es un grupo protector de azufre.

[0296] Tal y como se define en el presente documento, cada instancia de R^{S1} es independientemente un grupo alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está independientemente sustituido de forma opcional.

[0297] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^{S1} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^{S1} es alquilo C_{1-6} no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^{S1} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^{S1} es alquilo C_{1-3} no sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^{S1} es metilo.

[0298] En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^{S1} es C_{1-6} haloalquilo. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^{S1} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En determinadas modalidades, al menos una instancia de R^{S1} es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

Composiciones farmacéuticas, kits y administración

[0299] La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado aquí (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I),

o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable) y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se proporciona en una cantidad eficaz en la composición farmacéutica. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

[0300] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante cualquier método conocido en el campo de la farmacología. En general, dichos métodos preparatorios incluyen la asociación del compuesto aquí descrito (*es decir*, el "ingrediente activo") con un excipiente o vehículo, y/o uno o más ingredientes accesorios, y luego, si es necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad monodosis o multidosis deseada.

[0301] Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse y/o venderse a granel, como una dosis unitaria única y/o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosis, como la mitad o un tercio de dicha dosis.

[0302] Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica descrita en el presente documento variarán en función de la identidad, el tamaño y/o el estado del sujeto tratado y, además, en función de la vía por la que se administre la composición.

[0303] Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de las composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen diluyentes inertes, disolventes, agentes dispersantes y/o granulantes, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tampón, agentes lubricantes, aceites, mantecas y/o ceras. La composición también puede contener excipientes tales como colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y fragancias.

[0304] Los compuestos y composiciones aquí descritos pueden administrarse por cualquier vía, incluyendo enteral (*por ejemplo*, oral), parenteral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, subcutánea, intraventricular, transdérmica, intradérmica, rectal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, pomadas, cremas y/o gotas), mucosa, nasal, bucal, sublingual; por instilación intratraqueal, instilación bronquial y/o inhalación; y/o como spray oral, spray nasal y/o aerosol. Las vías de administración específicamente contempladas son la administración oral, la administración intravenosa (*por ejemplo*, inyección intravenosa sistémica), la administración regional *a través del* suministro sanguíneo y/o linfático, y/o la administración directa en el lugar afectado. En general, la vía de administración más adecuada dependerá de diversos factores, entre ellos la naturaleza del agente (*por ejemplo*, su estabilidad en el entorno del tracto gastrointestinal) y/o el estado del sujeto (*por ejemplo*, si el sujeto es capaz de tolerar la administración oral).

[0305] Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se refieren principalmente a composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración a seres humanos, los expertos en la materia comprenderán que dichas composiciones son, en general, adecuadas para su administración a animales de todo tipo. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración a seres humanos con el fin de hacerlas aptas para su administración a diversos animales es bien conocida, y cualquier farmacólogo veterinario con conocimientos normales puede diseñar y/o realizar dicha modificación mediante experimentación habitual.

[0306] Los compuestos aquí descritos suelen formularse en forma de unidades de dosificación para facilitar su administración y garantizar la uniformidad de la dosis. No obstante, se entenderá que el uso diario total de las composiciones aquí descritas será decidido por un médico dentro del ámbito de su buen criterio médico. La dosis terapéutica específica eficaz para cualquier sujeto u organismo en particular dependerá de diversos factores, entre ellos la enfermedad que se trate y la gravedad del trastorno; la actividad del principio activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del sujeto; el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del

tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidiendo con el ingrediente activo específico empleado; y otros factores similares bien conocidos en el ámbito médico.

[0307] La cantidad exacta de un compuesto necesaria para lograr una dosis eficaz variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o del trastorno, la identidad del compuesto concreto, la vía de administración y otros factores similares. Una cantidad efectiva puede incluirse en una dosis única (*por ejemplo*, dosis oral única) o en dosis múltiples (*por ejemplo*, dosis orales múltiples). En determinadas modalidades, cuando se administran múltiples dosis a un sujeto o se aplican a un tejido o célula, dos dosis cualesquiera de las múltiples dosis incluyen cantidades diferentes o sustancialmente iguales de un compuesto descrito en el presente documento.

[0308] Un compuesto o composición, tal y como se describe en el presente documento, puede administrarse en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales (*por ejemplo*, agentes terapéuticos y/o profilácticos activos). Los compuestos o composiciones pueden administrarse en combinación con agentes farmacéuticos adicionales que mejoren su actividad (*por ejemplo*, la actividad (*por ejemplo*, la potencia y/o la eficacia) en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesite, en la prevención de una enfermedad en un sujeto que lo necesite, en la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad en un sujeto que lo necesite), mejoran la biodisponibilidad, mejoran la seguridad, reducen la resistencia a los fármacos, reducen y/o modifican el metabolismo, inhiben la excreción y/o modifican la distribución en un sujeto o célula. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr el efecto deseado para el mismo trastorno y/o puede lograr efectos diferentes.

[0309] La divulgación también abarca los kits (*por ejemplo*, paquetes farmacéuticos). Los kits proporcionados pueden comprender una composición o compuesto farmacéutico descrito en el presente documento y un envase (*por ejemplo*, un vial, una ampolla, un frasco, una jeringa y/o un envase dispensador, u otro envase adecuado). En algunas modalidades, los kits proporcionados pueden incluir opcionalmente un segundo recipiente que comprenda un excipiente farmacéutico para la dilución o suspensión de una composición o compuesto farmacéutico descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la composición farmacéutica o el compuesto descritos en el presente documento que se proporcionan en el

primer recipiente y en el segundo recipiente se combinan para formar una única forma de dosificación unitaria. Así, en un aspecto, se proporcionan kits que incluyen un primer recipiente que comprende un compuesto o una composición farmacéutica descritos en el presente documento. En determinadas modalidades, los kits son útiles para tratar y/o prevenir una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto que lo necesite.

[0310] En determinadas modalidades, el kit aquí descrito incluye además instrucciones para su uso. El kit aquí descrito también puede incluir información exigida por organismos reguladores como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). En determinadas modalidades, la información incluida en los kits es información sobre prescripción. En determinadas modalidades, los kits proporcionan instrucciones para tratar una enfermedad (*por ejemplo*, cáncer) en un sujeto que lo necesite. En determinadas modalidades, los kits proporcionan instrucciones para prevenir una enfermedad en un sujeto que lo necesite. El kit aquí descrito puede incluir uno o más agentes farmacéuticos adicionales aquí descritos como una composición separada.

15 **Métodos de tratamiento y usos**

[0311] Tal y como se describe en algunos aspectos, los compuestos aquí descritos pueden actuar como potenciadores de los canales de potasio dependientes del voltaje (*por ejemplo*, potenciadores de Kv7,2/Kv7,3) y, por lo tanto, son útiles, *por ejemplo*, para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones.

[0312] En un aspecto, se proporcionan aquí métodos para potenciar un canal de potasio Kv7 en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto un compuesto descrito aquí, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo. En determinadas modalidades, el canal de potasio Kv7 es Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y/o Kv7,5. En determinadas modalidades, el canal de potasio Kv7 es Kv7,2. En determinadas modalidades, el canal de potasio Kv7 es Kv7,3. En determinadas modalidades, el canal de potasio Kv7 es Kv7,2/Kc7,3. En determinadas modalidades, el compuesto o la composición es selectivo para uno o más de Kv7,2-Kv7,5 sobre Kv7,1. En determinadas modalidades, el compuesto o la composición es selectivo para uno o más de Kv7,2/Kv7,3 sobre Kv7,1.

[0313] También se proporcionan aquí los compuestos descritos en el presente documento, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos, y sus composiciones farmacéuticas, para su uso en la potenciación de un canal de potasio Kv7 en un sujeto.

5 **[0314]** En otro aspecto, se proporcionan aquí métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociados con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar al sujeto un compuesto descrito aquí, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo. En determinadas modalidades, la enfermedad, el trastorno o la afección están
10 asociados con la disfunción de Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y/o Kv7,5. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección está asociada con la disfunción de Kv7,2. En determinadas modalidades, la enfermedad, el trastorno o la afección están asociados con la disfunción de Kv7,3. En determinadas modalidades, la enfermedad, el trastorno o la afección están asociados
15 con la disfunción de Kv7,2/Kc7,3.

[0315] También se proporcionan aquí los compuestos descritos en el presente documento, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos, y composiciones farmacéuticas de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociados
20 con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un sujeto.

[0316] En otro aspecto, se proporcionan aquí métodos para tratar un trastorno convulsivo, un trastorno depresivo, dolor o anhedonia en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar al sujeto un compuesto descrito aquí, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo
25 farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

[0317] También se proporcionan aquí los compuestos descritos en el presente documento, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos, y sus composiciones

farmacéuticas, para su uso en el tratamiento de trastornos convulsivos, trastornos depresivos, dolor o anhedonia en sujetos que lo necesiten.

[0318] En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno convulsivo. Los "trastornos convulsivos" se refieren a las convulsiones y los trastornos asociados con ellas, como las convulsiones de inicio parcial (también conocidas como convulsiones de inicio focal), la epilepsia fotosensible, el síncope autoinducido, la epilepsia intratable, el síndrome de Angelman, la epilepsia rolandica benigna, el trastorno CDKL5, la epilepsia de ausencia infantil y juvenil, el síndrome de Dravet, la epilepsia del lóbulo frontal, el síndrome de deficiencia de Glut1, el hamartoma hipotalámico, los espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia PCDH19, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Rasmussen, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsias reflejas, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclónica progresiva de Lafora, síndromes neurocutáneos, complejo de esclerosis tuberosa, encefalopatía epiléptica infantil temprana, encefalopatía epiléptica de inicio temprano, epilepsia generalizada con convulsiones febriles +, síndrome de Rett, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, autismo, ataxia, hipotonía, discinesia paroxística, convulsiones de inicio generalizado o convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, o una combinación de las mismas. En determinadas modalidades, el trastorno convulsivo se refiere a convulsiones de inicio generalizado. En algunas modalidades, las crisis de inicio generalizado son crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo consiste en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

[0319] En determinadas modalidades, el término "trastorno convulsivo" se refiere a la epilepsia de inicio focal, también conocida como epilepsia de inicio parcial. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia fotosensible. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es un síncope autoinducido. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia intratable. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es el síndrome de Angelman. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia rolandica benigna. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es el trastorno CDKL5. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia de ausencia infantil y juvenil. En algunas

modalidades, el trastorno convulsivo es el síndrome de Dravet. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia del lóbulo frontal. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es el síndrome de deficiencia de Glut1. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es un hamartoma hipotalámico. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es

5 espasmos infantiles/síndrome de West. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia mioclónica juvenil. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es síndrome de Landau-Kleffner. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es síndrome de Lennox-Gastaut (LGS). En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia con ausencias mioclónicas. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es síndrome de Ohtahara. En

10 algunas modalidades, el trastorno convulsivo es síndrome de Panayiotopoulos. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia PCDH19. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsias mioclónicas progresivas. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es síndrome de Rasmussen. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es síndrome del cromosoma 20 en anillo. En algunas modalidades, el trastorno

15 convulsivo es epilepsias reflejas. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia del lóbulo temporal. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia mioclónica progresiva de Lafora. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es síndromes neurocutáneos. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es el complejo de esclerosis tuberosa. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es una encefalopatía epiléptica

20 infantil temprana. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es encefalopatía epiléptica de inicio temprano. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia generalizada. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia generalizada con crisis febriles +. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es el síndrome de Rett. En algunas

25 modalidades, el trastorno convulsivo es la esclerosis múltiple. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es enfermedad de Alzheimer. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es autismo. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es ataxia. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es hipotonía. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es discinesia paroxística. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo consiste en convulsiones de inicio generalizado. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo

30 consiste en crisis de inicio focal (también conocidas como crisis de inicio parcial).

[0320] En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno depresivo. Los "trastornos depresivos" son trastornos del estado de ánimo caracterizados por un estado de ánimo depresivo. En determinadas modalidades, el trastorno depresivo es un trastorno depresivo mayor (MDD), un trastorno disruptivo de desregulación del estado de ánimo, un trastorno depresivo persistente, un trastorno del espectro bipolar, una depresión posparto, un trastorno disfórico premenstrual (PMDD), un trastorno afectivo estacional (SAD), una depresión atípica, una depresión resistente al tratamiento (TRD), depresión asociada con agitación o ansiedad, trastorno de adaptación con estado de ánimo depresivo, reacción depresiva prolongada o una combinación de los mismos.

[0321] En algunas modalidades, el trastorno depresivo es un trastorno depresivo mayor (TDM). En algunas modalidades, el trastorno depresivo es un trastorno disruptivo de desregulación del estado de ánimo. En algunas modalidades, el trastorno depresivo es un trastorno depresivo persistente. En algunas modalidades, el trastorno depresivo es un trastorno del espectro bipolar. En algunas modalidades, el trastorno depresivo es depresión posparto. En algunas modalidades, el trastorno depresivo es trastorno disfórico premenstrual (PMDD). En algunas modalidades, el trastorno depresivo es trastorno afectivo estacional (SAD). En algunas modalidades, el trastorno depresivo es depresión atípica. En algunas modalidades, el trastorno depresivo es depresión resistente al tratamiento (TRD). En algunas modalidades, el trastorno depresivo es una depresión asociada con agitación o ansiedad. En algunas modalidades, el trastorno depresivo es trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido. En algunas modalidades, el trastorno depresivo es reacción depresiva prolongada.

[0322] La divulgación también contempla el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad social, la fobia social, la agorafobia, la agorafobia con trastorno de pánico, la hipocondría, el trastorno por estrés postraumático (TEPT), el trastorno bipolar resistente al tratamiento, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno maníaco, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado, trastorno distímico, trastorno depresivo no especificado, depresión menor, trastorno depresivo breve recurrente, psicosis de tipo depresivo, trastornos del control de los impulsos, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, enfermedad de

Parkinson, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, agresividad y consumo y/o abuso de sustancias, o una combinación de los mismos.

[0323] En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es el dolor. El término "dolor" tal y como se utiliza en el presente documento hace referencia a todas las categorías de dolor e incluye, entre otros, el dolor neuropático, el dolor inflamatorio, el dolor nociceptivo, el dolor idiopático, el dolor neurálgico, el dolor orofacial, el dolor por quemaduras, el síndrome de boca ardiente, el dolor somático, el dolor visceral, el dolor miofascial, el dolor dental, el dolor oncológico, el dolor por quimioterapia, el dolor por traumatismos, el dolor quirúrgico, el dolor posquirúrgico, dolor de parto, dolor de parto, distrofia simpática refleja, avulsión del plexo braquial, vejiga neurogénica, dolor agudo (*por ejemplo*, dolor musculoesquelético y postoperatorio), dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor mediado centralmente, dolor de cabeza crónico, migraña, migraña hemipléjica familiar, afecciones asociadas con dolor cefálico, dolor de cabeza sinusal, cefalea tensional, dolor del miembro fantasma, lesión nerviosa periférica, dolor tras un accidente cerebrovascular, lesiones talámicas, radiculopatía, dolor por VIH, dolor posherpético, dolor torácico no cardíaco, síndrome del intestino irritable y dolor asociado a trastornos intestinales y dispepsia, y combinaciones de los mismos.

[0324] En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es anhedonia. El término "anhedonia", tal y como se utiliza en el presente documento, hace referencia a una disminución notable del interés o placer en todas o casi todas las actividades. La anhedonia de grado leve a veces se denomina hipohedonia. La anhedonia social es un tipo de anhedonia. El término "anhedonia social", tal y como se utiliza en el presente documento, hace referencia a la falta de interés por el contacto social y a la incapacidad de disfrutar de las situaciones sociales. La anhedonia social se caracteriza por el aislamiento social y suele manifestarse como indiferencia hacia las interacciones sociales con otras personas. Este rasgo se considera una característica central, así como un predictor, de los trastornos del espectro esquizofrénico.

[0325] En otro aspecto, se proporcionan aquí los compuestos descritos en el presente documento, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, derivados marcados isotópicamente y profármacos, y composiciones farmacéuticas de los mismos, para su uso como medicamentos. En determinadas modalidades, el

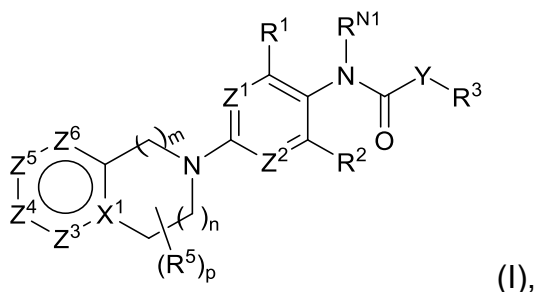
medicamento es para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un sujeto (*por ejemplo*, disfunción Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y/o Kv7,5, *por ejemplo*, disfunción Kv7,2/Kc7,3). En determinadas modalidades, el medicamento es para tratar un trastorno convulsivo, un trastorno depresivo, dolor o anhedonia en un sujeto.

- 5 **[0326]** También se proporcionan en la presente métodos de potenciación de un canal de potasio Kv7 en una célula *in vitro* que comprenden poner en contacto la célula con un compuesto descrito en la presente, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo. En determinadas modalidades, el canal de potasio Kv7 es Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y/o Kv7,5. En
- 10 determinadas modalidades, el canal de potasio Kv7 es Kv7,2. En determinadas modalidades, el canal de potasio Kv7 es Kv7,3. En determinadas modalidades, el canal de potasio Kv7 es Kv7,2/Kc7,3. En determinadas modalidades, el compuesto o la composición es selectivo para uno o más de Kv7,2-Kv7,5 sobre Kv7,1. En determinadas modalidades, el compuesto o la composición es selectivo para uno o más de Kv7,2/Kv7,3 sobre Kv7,1.
- 15 **[0327]** En el presente documento se proporcionan métodos para potenciar un canal de potasio Kv7 (*por ejemplo*, Kv7,2/Kv7,3) en un sujeto o en una célula *in vitro*. En determinadas modalidades, la actividad del canal de potasio Kv7 (*por ejemplo*, Kv7,2/Kv7,3) aumenta en al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %
- 20 o al menos un 100 %, con respecto al control. En determinadas modalidades, la actividad del canal de potasio Kv7 (*por ejemplo*, Kv7,2/Kv7,3) aumenta al menos 1 vez, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 30 veces, al menos 40 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 200 veces, al menos 300 veces, al menos 400 veces, al menos 500 veces o al menos 1000 veces,
- 25 con respecto al control.

Modalidades adicionales

[0328] Se proporcionan modalidades adicionales de acuerdo con las siguientes modalidades numeradas:

Modalidad 1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que:

X^1 es C o N;

5 Z^3 , Z^4 y Z^6 son cada uno independientemente CR^4 , N, NR^N , S u O;

Z^5 es un enlace, CR^4 , N, NR^N , S, u O;

siempre que al menos uno de Z^3 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 is N, NR^N , S, u O, y no más de uno de Z^3 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 es S u O;

10 R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂, -SR^S, -S(=O)₂R^{S1} o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

15 R^3 es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-7 miembros o -(CR'R'')_w-Ar¹, en el que el alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido; w es 0, 1 o 2; Ar¹ es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido;

Y es un enlace, -CR'R''-, -O-, o -NR^Y-;

20 R^Y es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o un grupo protector de nitrógeno, o R^Y y R^3 se unen junto con los átomos intermedios para formar heterociclilo de 3-7 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido;

Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente CR^Z o N;

25 cada instancia de R^Z es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

cada instancia de R^4 es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,

cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C₁₋₆, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

cada instancia de R⁵ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C₁₋₆, o dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono se unen junto con los átomos intermedios para formar cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, o dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, según lo permita la valencia;

m es 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

cada instancia de R' es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, cada instancia de R'' es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR^O o -N(R^N)₂, o R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se unen con los átomos intermedios para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo heterocíclico de 3-7 miembros, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está sustituido opcionalmente de forma independiente, o R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O;

cada instancia de R^{N1} y R^N es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de nitrógeno, o dos R^N unidos al mismo átomo de nitrógeno se unen con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está independientemente sustituido opcionalmente;

cada instancia de R^O es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de oxígeno, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

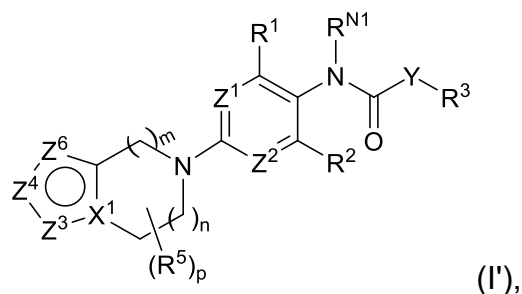
cada instancia de R^S es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de azufre, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

y

cada instancia de R^{S1} es independientemente un grupo alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

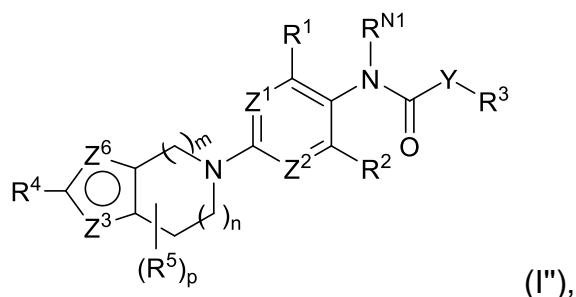
cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente.

Modalidad 2. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I'):



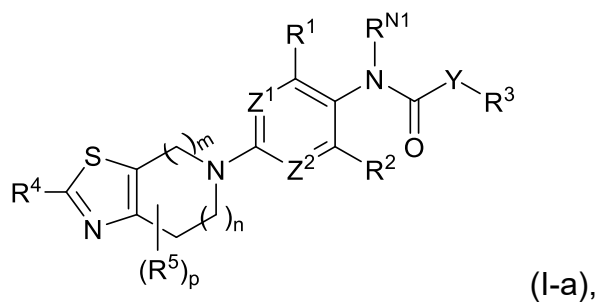
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 3. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I''):



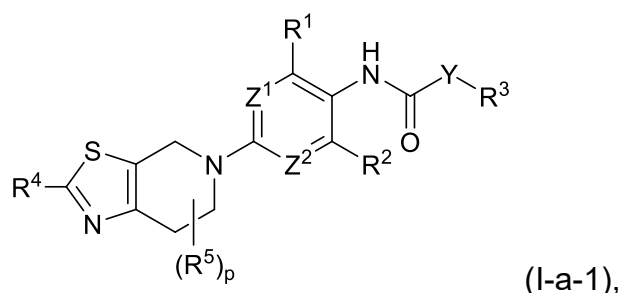
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 4. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a):



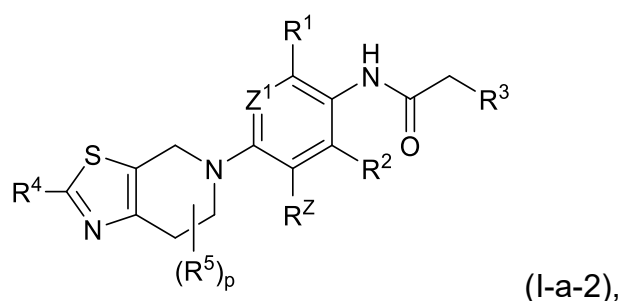
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 5. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a-1):



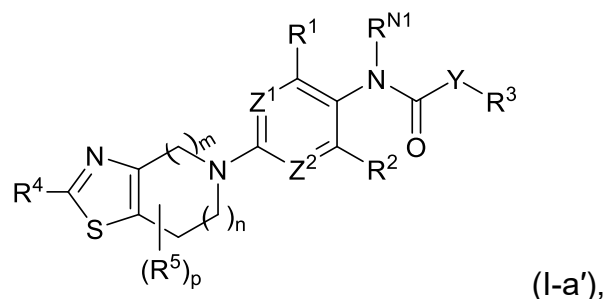
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 6. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a-2):



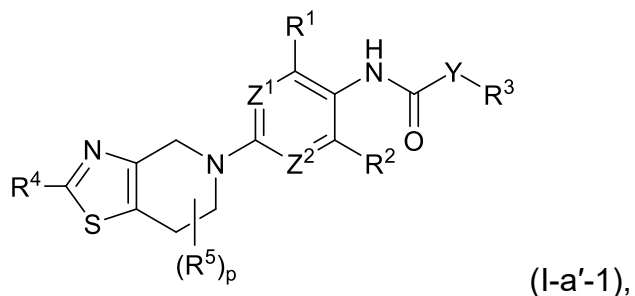
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 7. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a'):



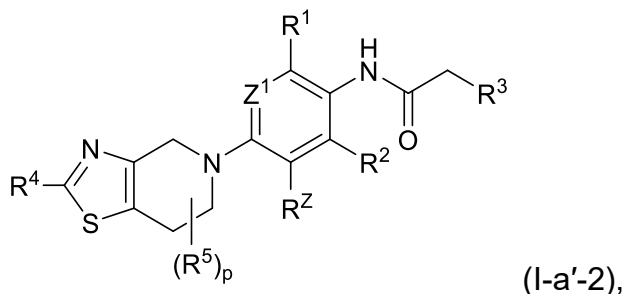
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 8. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a'-1):



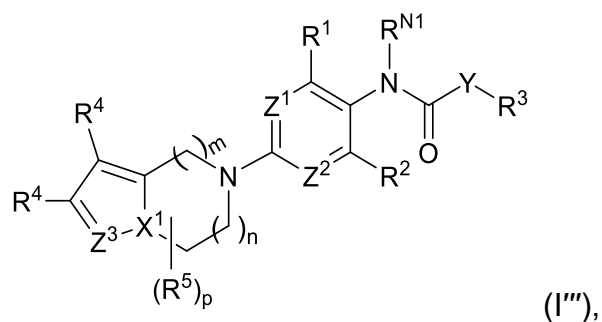
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 9. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a'-2):



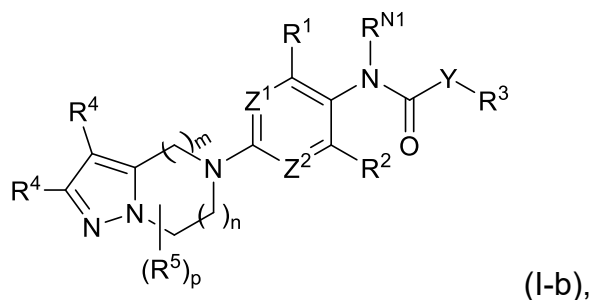
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 10. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I'''):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

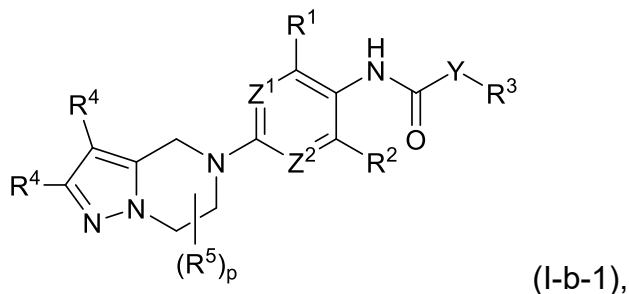
Modalidad 11. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-b):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 12. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

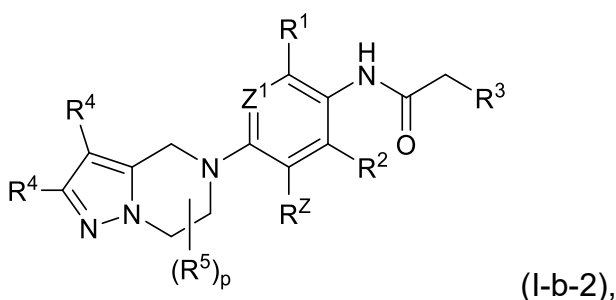
5 (I-b-1):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 13. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

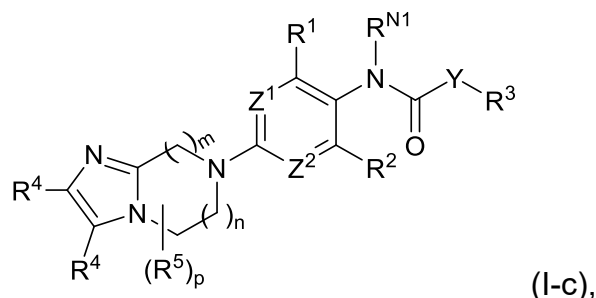
10 (I-b-2):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 14. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

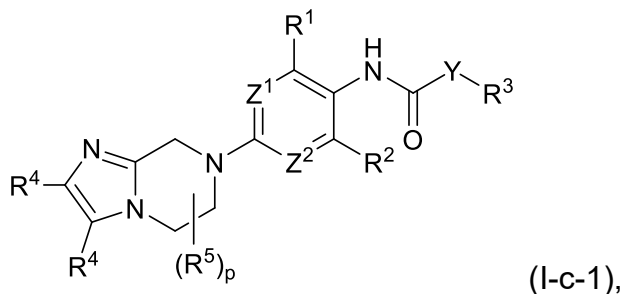
15 (I-c):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 15. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

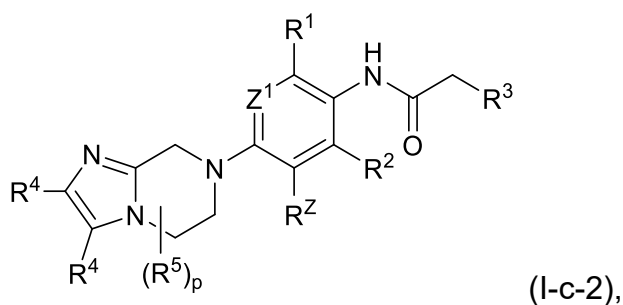
5 (I-c-1):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 16. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

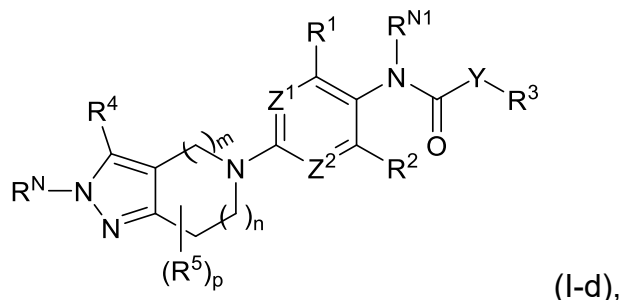
10 (I-c-2):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 17. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

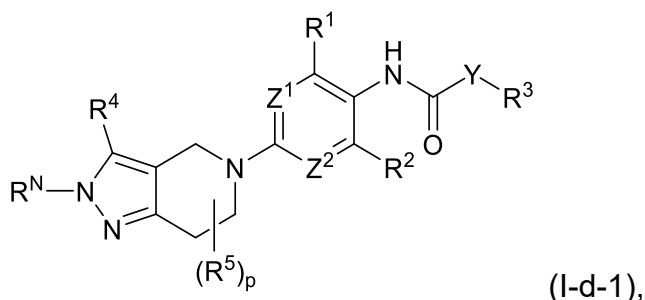
15 (I-d):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 18. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

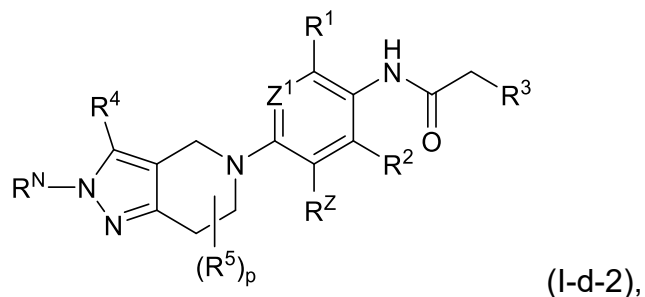
5 (I-d-1):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 19. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

10 (I-d-2):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 20. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un

15 estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que n es 1.

Modalidad 21. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que n es 1.

5 **Modalidad 22.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que n es 2.

Modalidad 23. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^{N1} es H.

10 **Modalidad 24.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

15 **Modalidad 25.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es un alquilo C_{1-3} no sustituido.

Modalidad 26. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es metilo.

20 **Modalidad 27.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es halógeno, haloalquilo C_{1-6} o $-OR^O$.

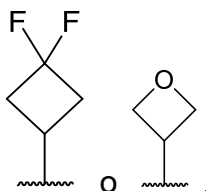
25 **Modalidad 28.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es F, Cl, $-CF_3$ o $-OMe$.

30 **Modalidad 29.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es un cicloalquilo C_{3-7} o un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que el cicloalquilo o el heterociclilo están opcionalmente sustituidos.

Modalidad 30. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal,

estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, en el que R^1 es un grupo cicloalquilo de C_{3-5} o un grupo heterocíclico de 3-5 miembros, en el que el grupo cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un grupo alquilo de C_{1-6} no sustituido.

- 5 **Modalidad 31.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es:



- 10 **Modalidad 32.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es H.

Modalidad 33. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

- 15 **Modalidad 34.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es un alquilo C_{1-3} no sustituido.

- 20 **Modalidad 35.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es metilo.

Modalidad 36. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es halógeno.

- 25 **Modalidad 37.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es F o Cl.

Modalidad 38. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un

estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Y es -CR'R"-.

Modalidad 39. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Y es -CH₂-.

Modalidad 40. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Y es -CH(Me)-.

Modalidad 41. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R³ es un alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

Modalidad 42. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R³ es un grupo alquilo C₁₋₄ no sustituido.

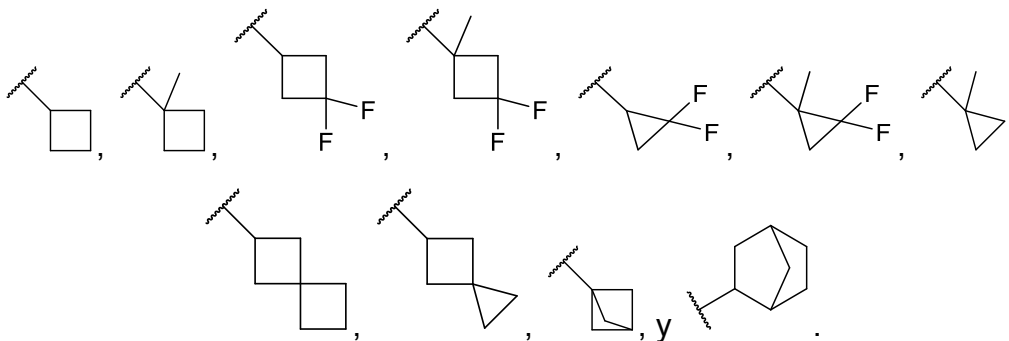
Modalidad 43. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R³ es *tert*-butilo.

Modalidad 44. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R³ es un cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido.

Modalidad 45. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R³ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido.

Modalidad 46. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R³ es un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C₁₋₆ no sustituido.

Modalidad 47. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R³ se selecciona entre:

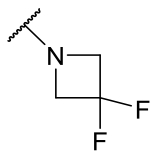


Modalidad 48. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 49. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 átomos de N en el anillo.

Modalidad 50. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o alquilo C_{1-6} no sustituido.

Modalidad 51. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es:



Modalidad 52. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^1 es CR^Z .

Modalidad 53. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un

profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^1 es CH.

Modalidad 54. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^1 es N.

5 **Modalidad 55.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es CR^Z .

Modalidad 56. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo
10 farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es CH.

Modalidad 57. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es CF.

Modalidad 58. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un
15 estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es N.

Modalidad 59. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es haloalquilo C_{1-6} .

20 **Modalidad 60.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es un haloalquilo C_{1-3} .

Modalidad 61. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal,
25 estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es haloalquilo C_1 .

Modalidad 62. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es $-CF_3$.

30 **Modalidad 63.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo

farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

5 **Modalidad 64.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es halógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, halógeno, cicloalquilo C_{3-7} no sustituido o fenilo no sustituido.

10 **Modalidad 65.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^4 es *tert*-butilo.

Modalidad 66. El compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo, en el que p es 0.

15 **Modalidad 67.** El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto se selecciona entre los de las **Tablas 1A-1C**, y sales, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Modalidad 68. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **Modalidad 69.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 70. Método para potenciar un canal de potasio Kv7 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

25 **Modalidad 71.** Método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

Modalidad 72. El método de la modalidad 70 o 71, en el que el método mejora la apertura de un canal de potasio Kv7.

Modalidad 73. El método de cualquiera de las modalidades 70-72, en el que el canal de potasio Kv7 se selecciona de entre uno o más de Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y Kv7,5.

5 **Modalidad 74.** El método de cualquiera de las modalidades 70-73, en el que el canal de potasio Kv7 es Kv7,2/Kv7,3.

10 **Modalidad 75.** Método para tratar un trastorno convulsivo, un trastorno depresivo, dolor o anhedonia en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

Modalidad 76. El método de cualquiera de las modalidades 70-75, en el que el sujeto es un ser humano.

15 **Modalidad 77.** Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en la potenciación de un canal de potasio Kv7 en un sujeto.

20 **Modalidad 78.** Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un sujeto.

Modalidad 79. El compuesto para uso de la modalidad 77 o 78, en el que el compuesto mejora la apertura de un canal de potasio Kv7.

25 **Modalidad 80.** El compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades 77-79, en el que el canal de potasio Kv7 se selecciona de uno o más de Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y Kv7,5.

Modalidad 81. El compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades 77-80, en el que el canal de potasio Kv7 es Kv7,2/Kv7,3.

30 **Modalidad 82.** Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del

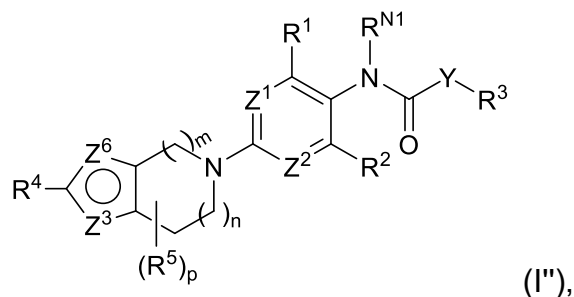
mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno convulsivo, un trastorno depresivo, dolor o anhedonia en un sujeto.

Modalidad 83. El compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades 77-82, en el que el sujeto es un ser humano.

5 **Modalidad 84.** Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como medicamento.

[0329] Se proporcionan otras modalidades adicionales de acuerdo con las siguientes modalidades numeradas:

Modalidad 1. Un compuesto de la fórmula (I''):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que:

15 Z^3 es N y Z^6 es S, o Z^3 es S y Z^6 es N;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR⁰, -N(R^N)₂, -SR^S, -S(=O)₂R^{S1} o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

20 R^3 es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-7 miembros o -(CR'R'')_w-Ar¹, en el que el alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido; w es 0, 1 o 2; Ar¹ es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido;

Y es un enlace, -CR'R''-, -O-, o -NR^Y-;

25 R^Y es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o un grupo protector de nitrógeno, o R^Y y R^3 se unen junto con los átomos intermedios para formar heterociclilo de 3-7 miembros, en el que el

alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido;

Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente CR^Z o N;

cada instancia de R^Z es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -
 5 OR^O , $-N(R^N)_2$ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

R^4 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, $-OR^O$, $-N(R^N)_2$ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de
 10 forma independiente;

cada instancia de R^5 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, -CN, $-OR^O$, $-N(R^N)_2$ o acilo C_{1-6} , o dos R^5 unidos al mismo átomo de carbono se unen junto con los átomos intermedios para formar cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo de 3-7 miembros, o dos R^5 unidos al mismo átomo de carbono se toman
 15 juntos para formar $=O$, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, según lo permita la valencia;

m es 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

cada instancia de R' es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo de 3-7 miembros, cada instancia de R'' es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-OR^O$ o $-N(R^N)_2$, o R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se unen con los átomos intermedios para formar un grupo cicloalquilo C_{3-7} o un grupo heterocíclico de 3-7 miembros, o R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar $=O$, en
 25 el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente;

cada instancia de R^{N1} y R^N es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , acilo C_{1-6} o un grupo protector de nitrógeno, o dos R^N unidos al mismo átomo de nitrógeno se unen con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está independientemente sustituido opcionalmente;
 30

cada instancia de R^O es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo

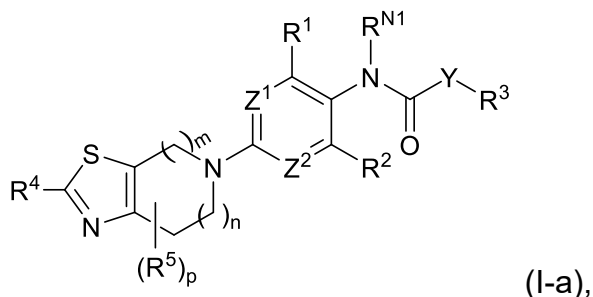
C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de oxígeno, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

cada instancia de R^S es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de azufre, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

y

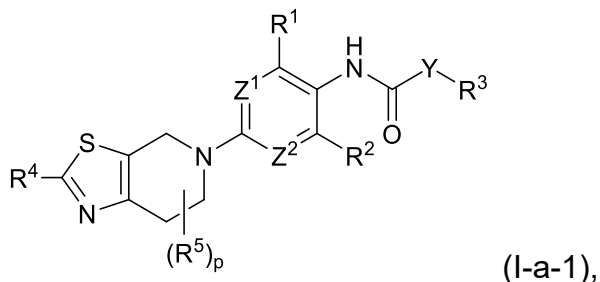
cada instancia de R^{S1} es independientemente un grupo alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente.

Modalidad 2. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a):



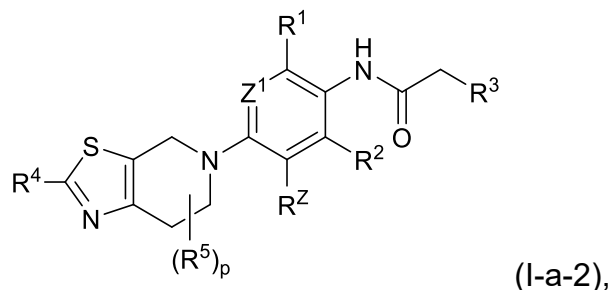
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 3. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a-1):



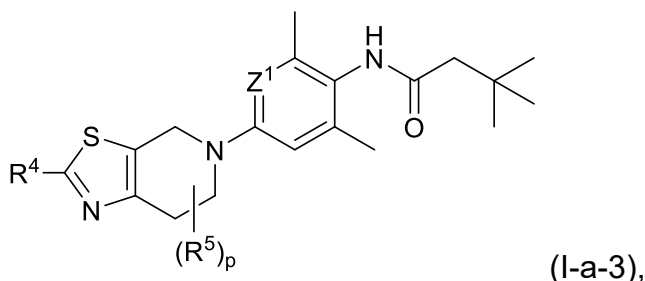
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 4. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a-2):



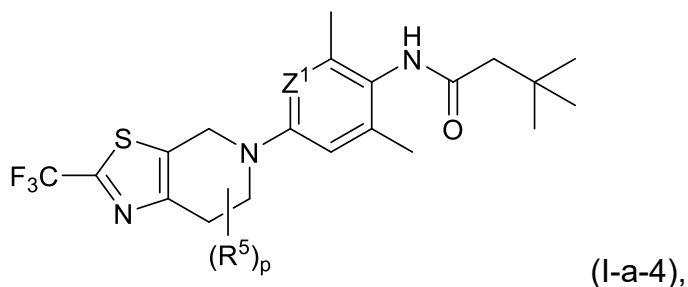
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 5. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a-3):



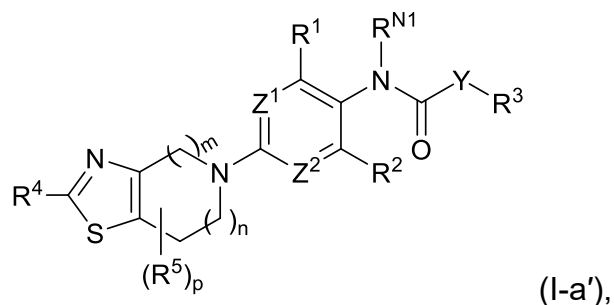
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 6. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a-4):



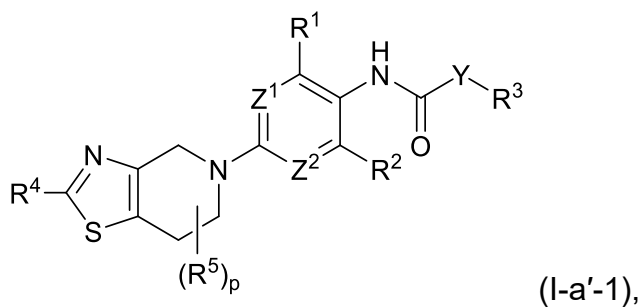
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 7. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a'):



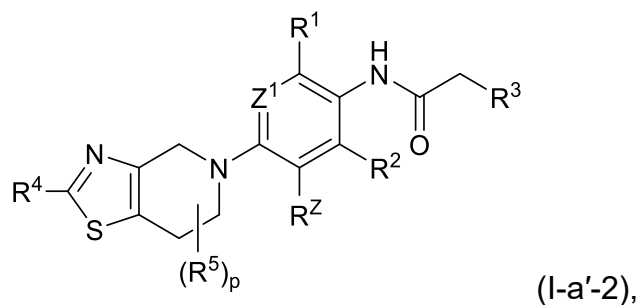
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 8. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula
5 (I-a'-1):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 9. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula
10 (I-a'-2):



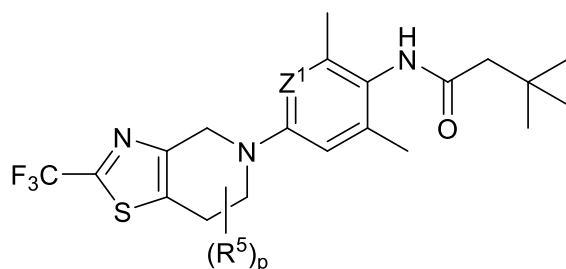
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 10. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula
15 (I-a'-3):

Cc1cc(NC(=O)CC(C)(C)C)c(Z1)c2cc3c(c1)nc(R4)sc3cc2N(C)CC(C)C

o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

5 (l-a'-4):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

10

o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que:

R¹ y R² son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂, -SR^S, -S(=O)₂R^{S1} o acilo C₁₋₆, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

R³ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-7 miembros o -(CR'R'')_w-Ar¹, en el

15

que el alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido; w es 0, 1 o 2; Ar¹ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido;

Y es un enlace, -CR'R"-, -O-, o -NR^Y-;

5 R^Y es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo protector de nitrógeno, o R^Y y R³ se unen junto con los átomos intermedios para formar heterociclilo de 3-7 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido;

Z¹ y Z² son cada uno independientemente CR^Z o N;

10 cada instancia de R^Z es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C₁₋₆, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

15 cada instancia de R⁴ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C₁₋₆, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

20 cada instancia de R⁵ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C₁₋₆, o dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono se unen junto con los átomos intermedios para formar cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, o dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, según lo permita la valencia;

m es 1 o 2;

25 n es 0, 1 o 2;

30 cada instancia de R' es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, cada instancia de R'' es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR^O o -N(R^N)₂, o R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se unen con los átomos intermedios para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo heterocíclico de 3-7 miembros, o R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma

independiente;

cada instancia de R^{N1} y R^N es independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , acilo C_{1-6} o un grupo protector de nitrógeno, o dos R^N unidos al mismo átomo de nitrógeno se unen con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está independientemente sustituido opcionalmente;

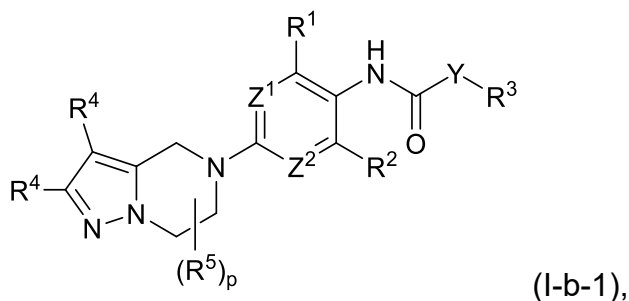
cada instancia de R^O es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C_{1-6} o un grupo protector de oxígeno, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

cada instancia de R^S es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C_{1-6} o un grupo protector de azufre, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

y

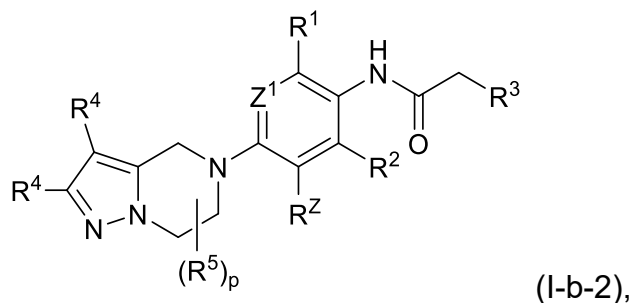
cada instancia de R^{S1} es independientemente un grupo alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente.

Modalidad 13. El compuesto de la modalidad 12, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-b-1):



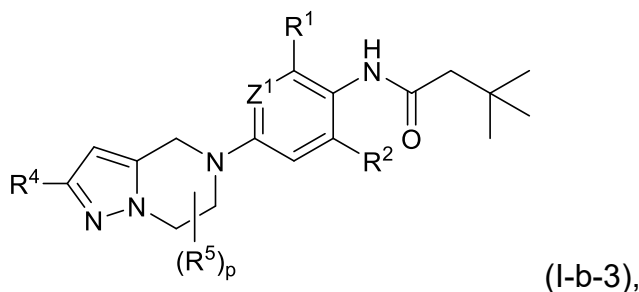
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 14. El compuesto de la modalidad 12, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-b-2):



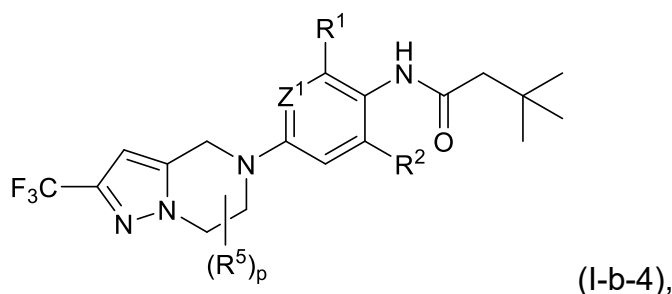
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 15. El compuesto de la modalidad 12, en el que el compuesto tiene la fórmula
5 (I-b-3):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 16. El compuesto de la modalidad 12, en el que el compuesto tiene la fórmula
10 (I-b-4):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 17. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un
15 estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que m es 1.

Modalidad 18. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un

estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que n es 1.

Modalidad 19. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo
5 farmacéuticamente aceptable, en el que m es 1 y n es 1.

Modalidad 20. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que n es 2.

Modalidad 21. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un
10 estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que m es 1 y n es 2.

Modalidad 22. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^{N1} es H.

Modalidad 23. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un
15 estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que m es 1, n es 1 y R^{N1} es H.

Modalidad 24. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un
20 profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Modalidad 25. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es un grupo alquilo C_{1-3} no
25 sustituido.

Modalidad 26. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es metilo.

Modalidad 27. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un
30 estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es un halógeno, un

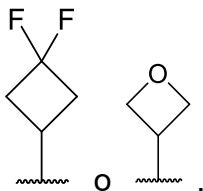
haloalquilo C₁₋₆ o -OR^o.

Modalidad 28. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R¹ es F, Cl, -CF₃ o -OMe.

5 **Modalidad 29.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R¹ es un cicloalquilo C₃₋₇ o un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que el cicloalquilo o el heterociclilo están opcionalmente sustituidos.

10 **Modalidad 30.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R¹ es un grupo cicloalquilo de C₃₋₅ o un grupo heterocíclico de 3-5 miembros, en el que el grupo cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un grupo alquilo de C₁₋₆ no sustituido.

15 **Modalidad 31.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R¹ es:



20 **Modalidad 32.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R² es H.

Modalidad 33. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R² es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

25 **Modalidad 34.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R² es un grupo alquilo C₁₋₃ no

sustituido.

Modalidad 35. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es metilo.

5 **Modalidad 36.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es un halógeno.

10 **Modalidad 37.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es F o Cl.

Modalidad 38. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Y es $-CR'R''-$.

15 **Modalidad 39.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Y es $-CH_2-$.

Modalidad 40. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Y es $-CH(Me)-$.

20 **Modalidad 41.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido.

25 **Modalidad 42.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un grupo alquilo C_{1-4} no sustituido.

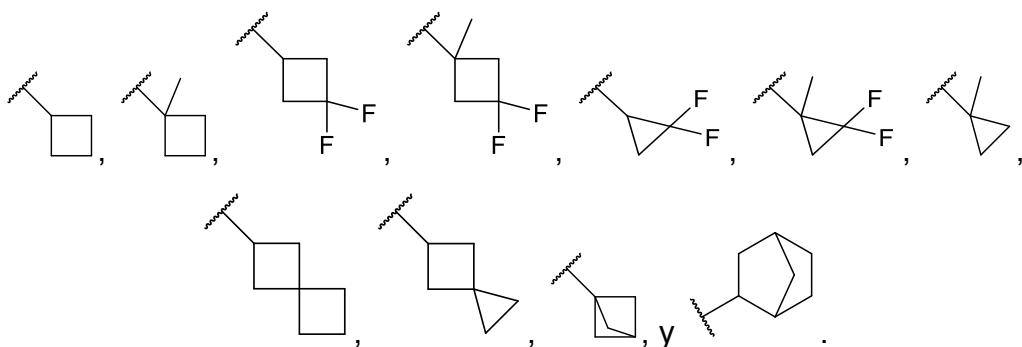
Modalidad 43. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es *tert*-butilo.

30 **Modalidad 44.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido.

Modalidad 45. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido.

- 5 **Modalidad 46.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C_{1-6} no sustituido.

- 10 **Modalidad 47.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 se selecciona entre:

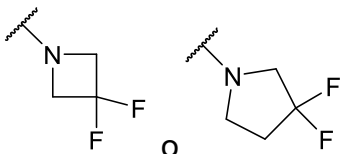


- 15 **Modalidad 48.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

- 20 **Modalidad 49.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un heterociclilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo.

- 25 **Modalidad 50.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o alquilo C_{1-6} no sustituido.

Modalidad 51. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es:



Modalidad 52. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^1 es CR^Z .

Modalidad 53. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^1 es CH.

Modalidad 54. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^1 es N.

Modalidad 55. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es CR^Z .

Modalidad 56. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es CH.

Modalidad 57. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es CF.

Modalidad 58. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es N.

Modalidad 59. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es un haloalquilo C_{1-6} .

Modalidad 60. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es haloalquilo C_{1-3} .

Modalidad 61. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es haloalquilo C_1 .

Modalidad 62. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es $-CF_3$.

Modalidad 63. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 64. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es halógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, halógeno, cicloalquilo C_{3-7} no sustituido o fenilo no sustituido.

Modalidad 65. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos una instancia de R^4 es metilo, *terc*-butilo, Cl, ciclopropilo o fenilo.

Modalidad 66. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que p es 0.

Modalidad 67. Un compuesto seleccionado entre los de las **Tablas 1A-1C**, y sales, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Modalidad 68. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 69. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **Modalidad 70.** Método para potenciar un canal de potasio Kv7 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

10 **Modalidad 71.** Método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

15 **Modalidad 72.** El método de la modalidad 70 o 71, en el que el método mejora la apertura de un canal de potasio Kv7.

Modalidad 73. El método de cualquiera de las modalidades 70-72, en el que el canal de potasio Kv7 se selecciona entre uno o más de Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y Kv7,5.

Modalidad 74. El método de cualquiera de las modalidades 70-73, en el que el canal de potasio Kv7 es Kv7,2/Kv7,3.

20 **Modalidad 75.** Método para tratar un trastorno convulsivo, un trastorno depresivo, dolor o anhedonia en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo.

25 **Modalidad 76.** El método de cualquiera de las modalidades 70-75, en el que el sujeto es un ser humano.

Modalidad 77. Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en la potenciación de un canal de potasio Kv7 en un sujeto.

30 **Modalidad 78.** Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un

estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociados con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un sujeto.

5 **Modalidad 79.** El compuesto para uso de la modalidad 77 o 78, en el que el compuesto mejora la apertura de un canal de potasio Kv7.

Modalidad 80. El compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades 77-79, en el que el canal de potasio Kv7 se selecciona de uno o más de Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y Kv7,5.

10 **Modalidad 81.** El compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades 77-80, en el que el canal de potasio Kv7 es Kv7,2/Kv7,3.

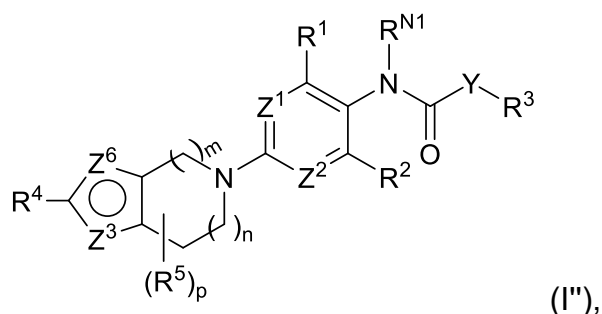
Modalidad 82. Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno convulsivo, un trastorno depresivo, dolor
15 o anhedonia en un sujeto.

Modalidad 83. El compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades 77-82, en el que el sujeto es un ser humano.

20 **Modalidad 84.** Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como medicamento.

[0330] Se proporcionan otras modalidades adicionales de acuerdo con las siguientes modalidades numeradas:

Modalidad 1. Un compuesto de fórmula (I''):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que:

Z^3 es N y Z^6 es S,

Z^3 es S y Z^6 es N,

5 Z^3 es N y Z^6 es O, o

Z^3 es O y Z^6 es N;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂, -SR^S, -S(=O)₂R^{S1} o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

R^3 es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-7 miembros o -(CR'R'')_w-Ar¹, en el que el alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido; w es 0, 1 o 2; Ar¹ es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido;

15 Y es un enlace, -CR'R''-, -O-, o -NR^Y-;

R^Y es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o un grupo protector de nitrógeno, o R^Y y R³ se unen junto con los átomos intermedios para formar heterociclilo de 3-7 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido;

Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente CR^Z o N;

20 cada instancia de R^Z es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

R^4 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

25 cada instancia de R⁵ es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , o dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono se unen con los átomos intermedios para formar cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo de 3-7 miembros, o dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos

30

para formar =O, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, según lo permita la valencia;

m es 1 o 2;

5 n es 0, 1 o 2;

cada instancia de R' es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, cada instancia de R" es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR^O o -N(R^N)₂, o R' y R" unidos al mismo átomo de carbono se unen con los átomos intermedios para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo heterocíclico de 10 3-7 miembros, o R' y R" unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente;

cada instancia de R^{N1} y R^N es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de nitrógeno, o dos R^N unidos al mismo átomo de nitrógeno se unen con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está independientemente sustituido opcionalmente;

cada instancia de R^O es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de oxígeno, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

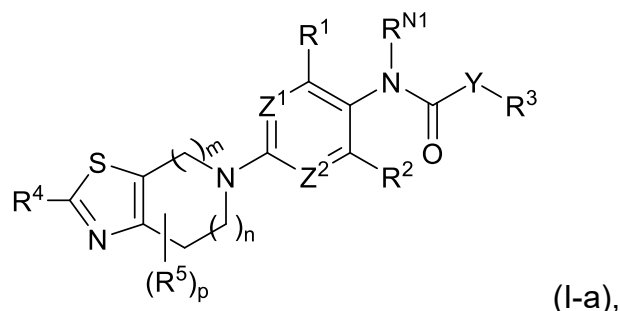
20 cada instancia de R^S es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de azufre, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

y

25 cada instancia de R^{S1} es independientemente un grupo alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente.

Modalidad 2. El compuesto de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, en el que Z³ es N y Z⁶ es S, o Z³ es S y Z⁶ es N.

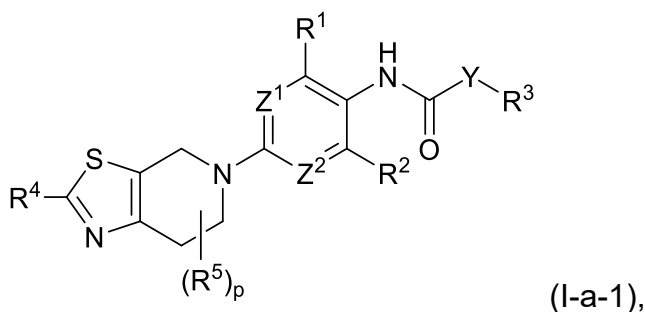
30 **Modalidad 3.** El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 4. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

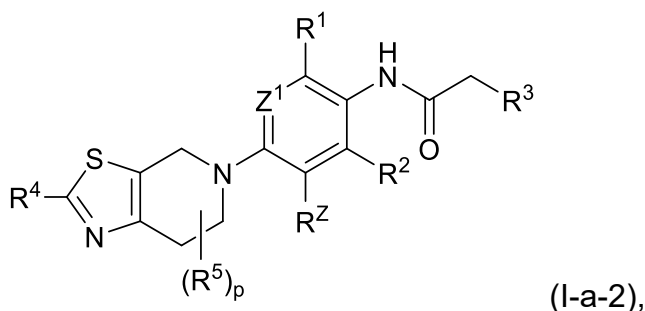
5 (I-a-1):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 5. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

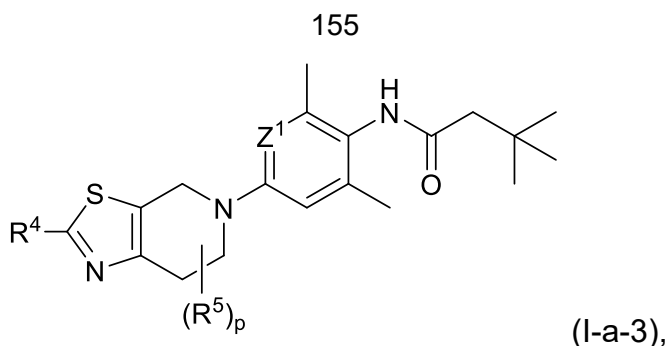
10 (I-a-2):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

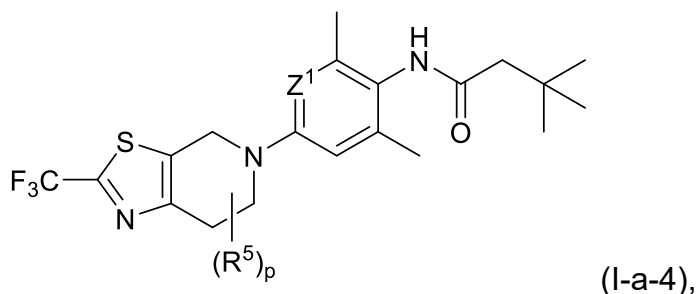
Modalidad 6. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

15 (I-a-3):



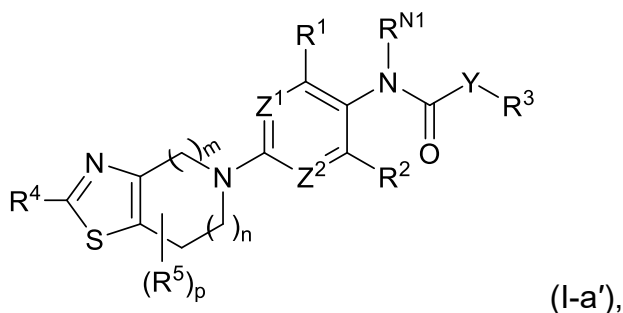
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 7. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula
5 (I-a-4):



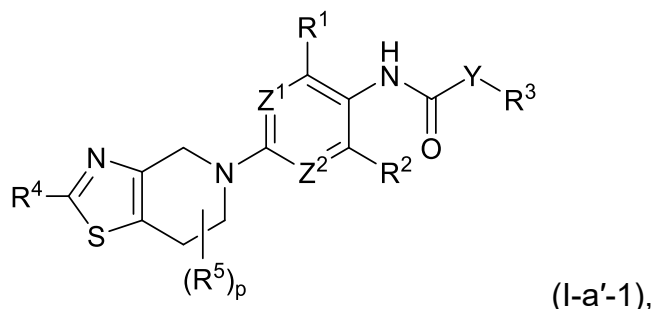
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 8. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula
10 (I-a'):



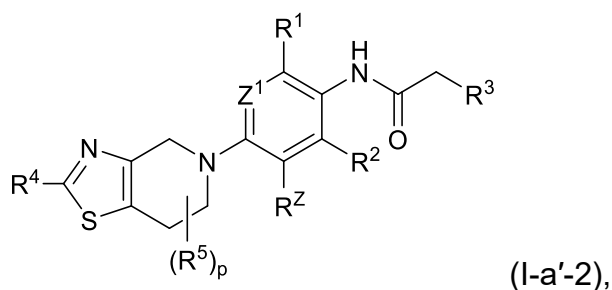
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 9. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula
15 (I-a'-1):



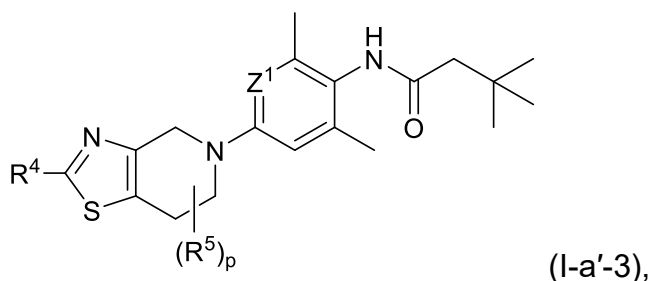
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 10. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a'-2):



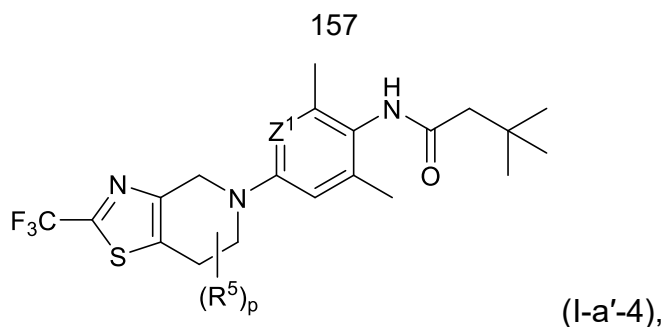
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 11. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a'-3):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

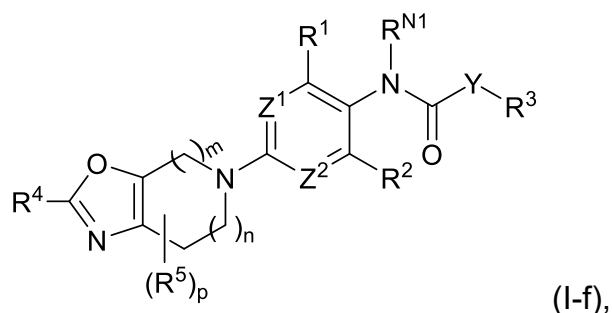
Modalidad 12. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-a'-4):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 13. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

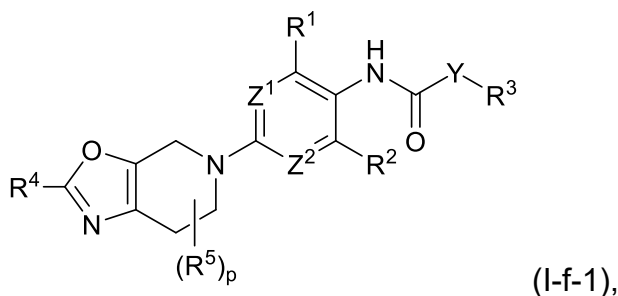
5 (I-f):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 14. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

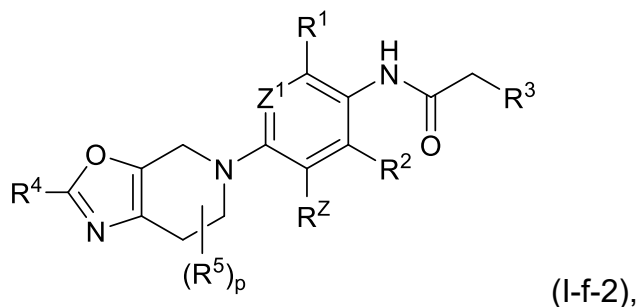
10 (I-f-1):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

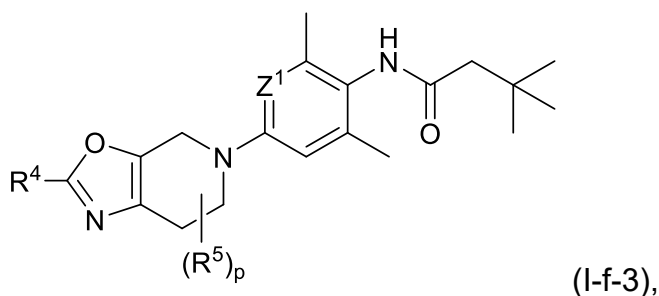
Modalidad 15. El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

15 (I-f-2):



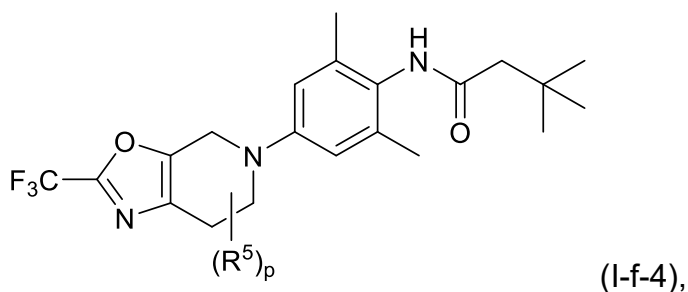
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

5 **Modalidad 16.** El compuesto de la modalidad 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-f-3):



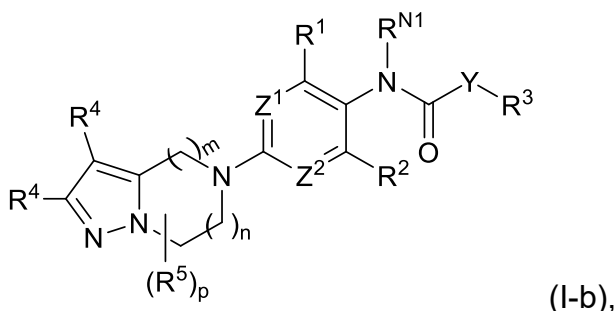
o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

10 **Modalidad 17.** El compuesto de la reivindicación 19, en el que el compuesto es de la fórmula (I-f-4):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 18. Un compuesto de fórmula (I-b):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂, -SR^S, -S(=O)₂R^{S1} o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

R^3 es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-7 miembros o -(CR'R'')_w-Ar¹, en el que el alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido; w es 0, 1 o 2; Ar¹ es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido;

Y es un enlace, -CR'R''-, -O-, o -NR^Y-;

R^Y es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o un grupo protector de nitrógeno, o R^Y y R³ se unen junto con los átomos intermedios para formar heterociclilo de 3-7 miembros, en el que el alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido;

Z¹ y Z² son cada uno independientemente CR^Z o N;

cada instancia de R^Z es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

cada instancia de R⁴ es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

cada instancia de R⁵ es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo de 3-7 miembros, -CN, -OR^O, -N(R^N)₂ o acilo C_{1-6} , o dos R⁵ unidos

al mismo átomo de carbono se unen junto con los átomos intermedios para formar cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, o dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

5 p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, según lo permita la valencia;

m es 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

10 cada instancia de R' es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, cada instancia de R'' es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, -OR^O o -N(R^N)₂, o R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se unen con los átomos intermedios para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo heterocíclico de 3-7 miembros, o R' y R'' unidos al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar =O, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido de forma independiente;

15 cada instancia de R^{N1} y R^N es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de nitrógeno, o dos R^N unidos al mismo átomo de nitrógeno se unen con los átomos intermedios para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada alquilo, cicloalquilo, acilo o heterociclilo está independientemente sustituido opcionalmente;

20 cada instancia de R^O es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de oxígeno, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está independientemente sustituido opcionalmente;

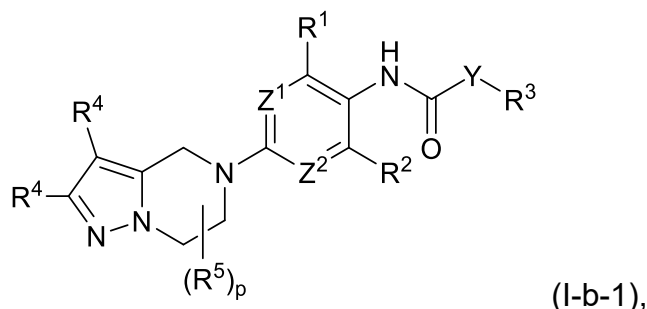
25 cada instancia de R^S es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, acilo C₁₋₆ o un grupo protector de azufre, en el que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o acilo está opcionalmente sustituido de forma independiente;

y

cada instancia de R^{S1} es independientemente un grupo alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 3-7 miembros, en el que cada grupo alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente.

30 **Modalidad 19.** El compuesto de la modalidad 18, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-b-1):

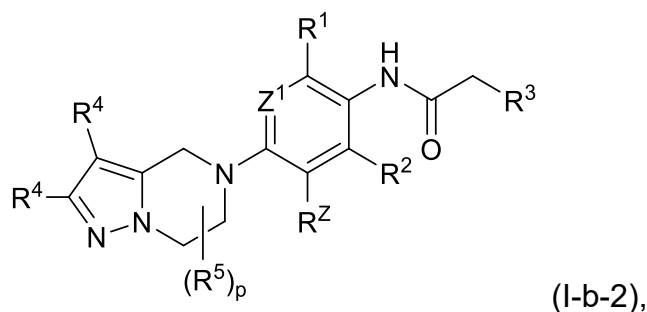
161



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 20. El compuesto de la modalidad 18, en el que el compuesto tiene la fórmula

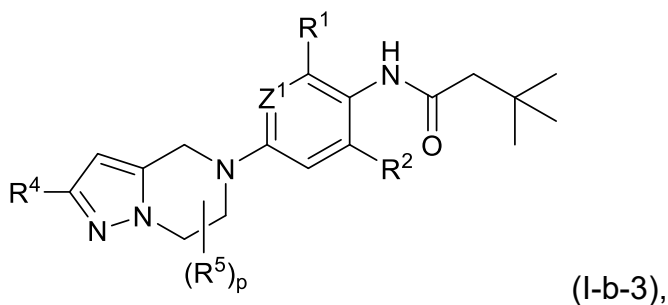
5 (I-b-2):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 21. El compuesto de la modalidad 18, en el que el compuesto tiene la fórmula

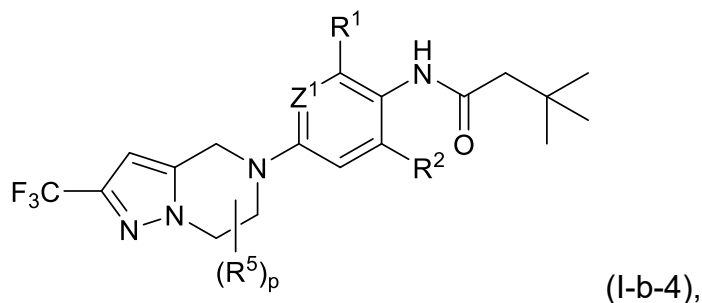
10 (I-b-3):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 22. El compuesto de la modalidad 18, en el que el compuesto tiene la fórmula

15 (I-b-4):



o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 23. El compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, en el que m es 1.

Modalidad 24. El compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, en el que n es 1.

Modalidad 25. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que m es 1 y n es 1.

Modalidad 26. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que n es 2.

Modalidad 27. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que m es 1 y n es 2.

Modalidad 28. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^{N1} es H.

Modalidad 29. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que m es 1, n es 1 y R^{N1} es H.

Modalidad 30. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo

farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Modalidad 31. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es un alquilo C_{1-3} no sustituido.

Modalidad 32. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es metilo.

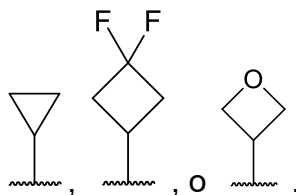
Modalidad 33. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es halógeno, haloalquilo C_{1-6} , $-OR^O$, $-CN$, $-SR^S$, o $-S(=O)_2R^{S1}$.

Modalidad 34. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es F, Cl, $-CF_3$, $-OMe$, $-OCF_3$, $-CN$, $-SMe$, o $-S(=O)_2Me$.

Modalidad 35. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es un cicloalquilo C_{3-7} o un heterociclilo de 3-7 miembros, en el que el cicloalquilo o el heterociclilo están opcionalmente sustituidos.

Modalidad 36. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, en el que R^1 es cicloalquilo C_{3-5} o heterociclilo 3-5 miembros, en el que el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C_{1-6} no sustituido.

Modalidad 37. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es:



Modalidad 38. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es H.

5 **Modalidad 39.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Modalidad 40. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un
10 profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es un alquilo C_{1-3} no sustituido.

Modalidad 41. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es metilo.

15 **Modalidad 42.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es halógeno o $-OR^0$.

Modalidad 43. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un
20 profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^2 es F, Cl, o $-OMe$.

Modalidad 44. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Y es $-CR'R''$.

25 **Modalidad 45.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Y es $-CH_2-$.

Modalidad 46. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un

profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Y es -CH(Me)-.

Modalidad 47. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido.

5 **Modalidad 48.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo, en el que R^3 es un alquilo C_{1-4} no sustituido.

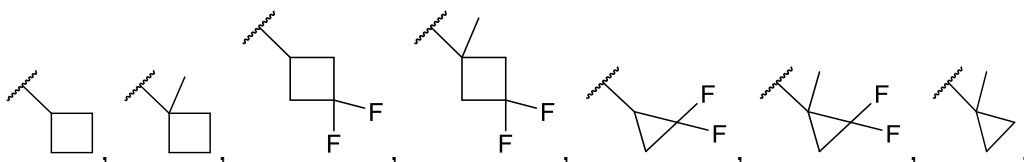
10 **Modalidad 49.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es *tert*-butilo.

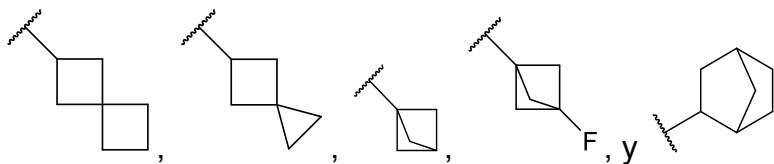
Modalidad 50. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido.

15 **Modalidad 51.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido.

20 **Modalidad 52.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o un alquilo C_{1-6} no sustituido.

25 **Modalidad 53.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 se selecciona entre:



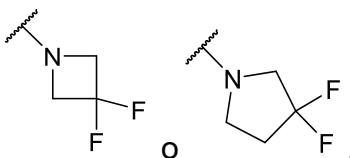


Modalidad 54. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 55. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 átomos de N en el anillo.

Modalidad 56. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o alquilo C_{1-6} no sustituido.

Modalidad 57. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es:



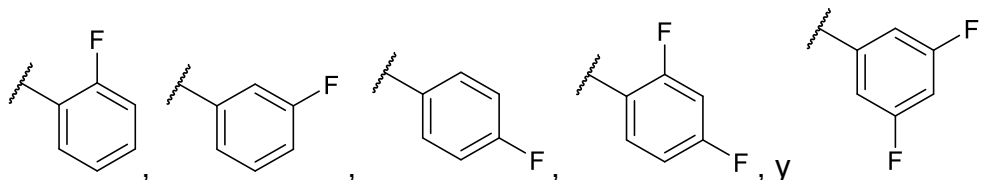
Modalidad 58. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, en el que R^3 es un grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido.

Modalidad 59. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, en el que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 60. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal

farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, en el que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y/o alquilo C_{1-6} no sustituido.

Modalidad 61. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 se selecciona entre:



Modalidad 62. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^1 es CR^Z .

Modalidad 63. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^1 es CH.

Modalidad 64. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^1 es CCl.

Modalidad 65. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^1 es N.

Modalidad 66. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es CR^Z .

Modalidad 67. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es CH.

Modalidad 68. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es CF.

Modalidad 69. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Z^2 es N.

Modalidad 70. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es haloalquilo C_{1-6} .

Modalidad 71. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es un haloalquilo C_{1-3} .

Modalidad 72. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es haloalquilo C_1 .

Modalidad 73. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es $-CF_3$.

Modalidad 74. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es $-CF_2H$.

Modalidad 75. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 76. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es halógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, halógeno, cicloalquilo C_{3-7} no sustituido o fenilo no sustituido.

Modalidad 77. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos una instancia de R^4 es metilo, *tert*-butilo, Cl,

ciclopropilo o fenilo.

Modalidad 78. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un caso de R^4 es H.

5 **Modalidad 79.** El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que p es 0.

10 **Modalidad 80.** Un compuesto seleccionado entre los de la **Tabla 1**, y sales, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Modalidad 81. El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable.

15 **Modalidad 82.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco de la misma que sean farmacéuticamente aceptable.

20 **Modalidad 83.** Método para potenciar un canal de potasio Kv7 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

25 **Modalidad 84.** Método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

Modalidad 85. El método de la modalidad 83 o 84, en el que el método mejora la apertura de un canal de potasio Kv7.

30 **Modalidad 86.** El método de cualquiera de las modalidades 83-85, en el que el canal de potasio Kv7 se selecciona de entre uno o más de Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y Kv7,5.

Modalidad 87. El método de cualquiera de las modalidades 83-86, en el que el canal de

potasio Kv7 es Kv7,2/Kv7,3.

Modalidad 88. Método para tratar un trastorno convulsivo, un trastorno depresivo, dolor o anhedonia en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

Modalidad 89. El método de cualquiera de las modalidades 83-88, en el que el sujeto es un ser humano.

Modalidad 90. Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en la potenciación de un canal de potasio Kv7 en un sujeto.

Modalidad 91. Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, un tautómero, un solvato, un derivado marcado isotópicamente o un profármaco del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un sujeto.

Modalidad 92. El compuesto para uso de la modalidad 90 o 91, en el que el compuesto mejora la apertura de un canal de potasio Kv7.

Modalidad 93. El compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades 90-92, en el que el canal de potasio Kv7 se selecciona de uno o más de Kv7,2, Kv7,3, Kv7,4 y Kv7,5.

Modalidad 94. El compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades 90-93, en el que el canal de potasio Kv7 es Kv7,2/Kv7,3.

Modalidad 95. Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno convulsivo, un trastorno depresivo, dolor o anhedonia en un sujeto.

Modalidad 96. El compuesto para el uso de cualquiera de las modalidades 90-95, en el que el sujeto es un ser humano.

Modalidad 97. Un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-81, o una sal

farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, solvato, derivado marcado isotópicamente o profármaco del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como medicamento.

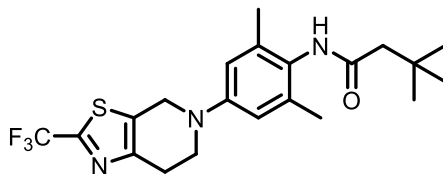
EJEMPLOS

5 **[0331]** Para que la presente divulgación pueda ser comprendida más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en este documento y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes en su alcance.

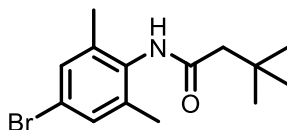
10 **[0332]** Los ejemplos proporcionados a continuación incluyen procedimientos, intermedios y datos de caracterización útiles, *por ejemplo*, para la preparación de los compuestos proporcionados en este documento. Todos los pasos sintéticos, procedimientos, compuestos (*por ejemplo*, intermedios sintéticos), condiciones de reacción, mezclas de reacción, reactivos, *etc.* se incluyen aquí como aspectos de la presente divulgación.

15 Síntesis de los compuestos

Ejemplo 1. N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

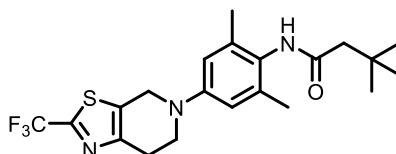


Paso 1. Preparación de N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida



20 **[0333]** Se preparó N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la página 52 del documento WO 2008/024398.

Paso 2. Preparación de 3-(4-(3,3-dimetilbutanamido)-3,5-dimetilfenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



- [0334]** A una solución de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida (0,050 g, 0,168 mmol) y 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridina (0,049 g, 0,201 mmol, hidrocloreuro) en dioxano (1 mL) se añadió *terc*-butóxido de potasio (0,075 g, 0,671 mmol), 2-(2-diterc-butilfosfanilfenil)-*N,N*-dimetilanilina (0,026 g, 0,067 mmol) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (0,031 g, 0,034 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) - acetonitrilo]; gradiente: 55 % - 85 % B durante 10 min). La fracción deseada se recolectó y se liofilizó para proporcionar 0,014 g de *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 18 %) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 462,2 (*M*+1).
- [0335]** Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon de forma análoga al ejemplo 1 (como se ha descrito anteriormente), sustituyendo los materiales de partida adecuados cuando fue necesario y realizando los cambios oportunos en las condiciones experimentales basándose en conocimientos generales comunes. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

EJEMPLO	Datos analíticos
2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,68 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) <i>m/z</i> 355,2 (<i>M</i> + 1).
3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (s, 1H), 6,77–6,73 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 3,97 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,62 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) <i>m/z</i> 348,1 (<i>M</i> + 1), 355,2 (<i>M</i> + 1).

EJEMPLO	Datos analíticos
4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,60 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) m/z 372,1 ($M + 1$).
5	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,12 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) m/z 355,2 ($M + 1$).
6	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,22 (s, 9H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) m/z 397,2 ($M + 1$).
7	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,25 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) 409,1 ($M + 1$).
8	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,87–3,86 (m, 3H), 3,58 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (s, 9H); MS (ES+) m/z 355,1 ($M + 1$).
9	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,80 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,83–2,69 (m, 2H), 2,65–54 (m, 3H), 2,45–2,28 (m, 2H), 2,15 (s, 6H); MS (ES+) m/z 460,2 ($M+1$).
10	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,82 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84–2,69 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,45–2,30 (m, 2H), 2,17 (s, 6H); MS (ES+) m/z 443,2 ($M+1$).
11	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,33–2,29 (m, 2H), 2,28–2,23 (m, 6H), 1,22–1,13 (m, 9H); MS (ES+) m/z 409,3 ($M + 1$).
12	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9,18 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 375,2, 377,2 ($M+1$).

EJEMPLO	Datos analíticos
13	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 7,85–7,71 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34–7,25 (m, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,23 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,06 (s, 9H); MS (ES+) m/z 417,3 ($M + 1$).
14	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,07–3,99 (m, 2H), 3,99–3,99 (m, 1H), 3,66 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,86–1,78 (m, 1H), 1,05 (s, 9H), 0,85–0,76 (m, 2H), 0,65–0,56 (m, 2H); MS (ES+) m/z 381,3 ($M+1$).
15	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,83–6,72 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,83–2,67 (m, 2H), 2,64–2,55 (m, 3H), 2,46–2,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H); MS (ES+) m/z 447,2 ($M+1$).
16	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,70 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,31–4,24 (m, 2H), 4,18–4,11 (m, 2H), 2,84–2,69 (m, 2H), 2,58–2,66 (m, 3H), 2,44–2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); MS (ES+) m/z 444,2 ($M + 1$).
17	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,71 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84–2,68 (m, 2H), 2,64–2,59 (m, 3H), 2,45–2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS (ES+) m/z 461,1 ($M + 1$).
18	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,49–2,47 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,98 (qdd, J = 7,2, 11,6, 14,4 Hz, 1H), 1,71–1,57 (m, 1H), 1,27 (tdd, J = 3,6, 7,6, 17,2 Hz, 1H); MS (ES+) m/z 429,1 ($M+1$).
18a ^a	Pico 1 de la separación quiral SFC: ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,84 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,68–2,52 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,11–1,92 (m, 1H), 1,72–1,51 (m, 1H), 1,29–1,16 (m, 1H); MS (ES+) m/z 429,1 ($M + 1$).

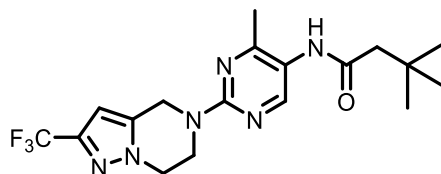
EJEMPLO	Datos analíticos
18b ^a	Pico 2 de la separación quiral SFC: ¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,84 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,29 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,68–2,51 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,09–1,94 (m, 1H), 1,61 (ddt, <i>J</i> = 4,8, 7,6, 12,0 Hz, 1H), 1,30–1,15 (m, 1H); MS (ES+) <i>m/z</i> 429,1 (<i>M</i> + 1).
19	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,83 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,28 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,46–1,38 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,20 (ddd, <i>J</i> = 4,4, 8,0, 12,8 Hz, 1H); MS (ES+) <i>m/z</i> 443,2 (<i>M</i> +1).
19a ^b	Pico 1 de la separación quiral SFC: ¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,82 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,64–2,50 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,20 (ddd, <i>J</i> = 4,4, 8,0, 12,4 Hz, 1H); MS (ES+) <i>m/z</i> 443,2 (<i>M</i> + 1).
19b ^b	Pico 2 de la separación quiral SFC: ¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,82 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,60–2,52 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,41 (dt, <i>J</i> = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,19 (ddd, <i>J</i> = 4,4, 8,0, 12,4 Hz, 1H); MS (ES+) <i>m/z</i> 443,3 (<i>M</i> + 1).
20	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,82 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,72 (q, <i>J</i> = 13,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,43–2,32 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,39 (s, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 457,2 (<i>M</i> +1).
21	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,82 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,88 (s, 6H); MS (ES+) <i>m/z</i> 419,3 (<i>M</i> +1).

EJEMPLO	Datos analíticos
22	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,81 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,61 (quin, J = 8,0 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,23 (ddd, J = 2,4, 7,6, 9,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,06 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97–1,91 (m, 2H), 1,85–1,76 (m, 4H); MS (ES+) m/z 447,3 (M+1).
23	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,81 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,00–2,82 (m, 1H), 2,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,29–2,21 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,07–1,99 (m, 2H), 0,52–0,35 (m, 4H); MS (ES+) m/z 433,2 (M+1).

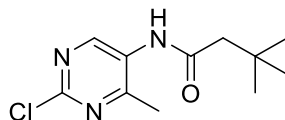
^a Los ejemplos 18a y 18b son enantiómeros individuales de estereoquímica absoluta desconocida. La estereoquímica absoluta de cada uno se ha definido arbitrariamente.

^b Los ejemplos 19a y 19b son enantiómeros individuales de estereoquímica absoluta desconocida. La estereoquímica absoluta de cada uno se ha definido arbitrariamente.

5 **Ejemplo 24. 3,3-dimetil-N-(4-metil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)pirimidin-5-il)butanamida**



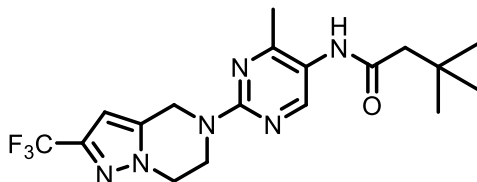
Paso 1. Preparación de N-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida



- 10 **[0336]** A una solución fría (0 °C) de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (4,50 g, 31,30 mmol) en diclorometano (50,0 mL) se añadió piridina (7,44 g, 94,00 mmol) y cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo (4,22 g, 31,30 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla y, a continuación, se extrajo la mezcla con diclorometano (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado acuoso (100 mL),
- 15 clorhídrico 1 M (100 mL) y salmuera (3 × 100 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 80 g, eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo

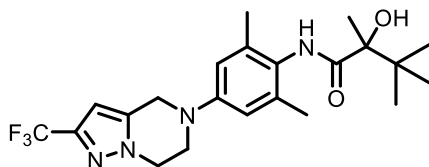
al 0-55 % en gradiente a 150 mL/min). La fracción deseada se recolectó y se concentró *al vacío* para obtener 4,0 g de *N*-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida como un sólido blanco crudo que se usó sin purificación adicional: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,68 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 2H), 1,04 (s, 9H).

- 5 **Paso 2. Preparación de 3,3-dimetil-*N*-(4-metil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)pirimidin-5-il)butanamida.**

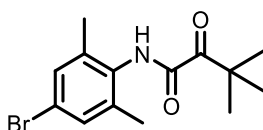


- [0337]** Una mezcla de *N*-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (0,030 g, 0,124 mmol), 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (0,028 g, 0,124 mmol, 10 hidrocloreuro), *N,N*-diisopropiletilamina (0,080 g, 0,621 mmol) en dimetilsulfóxido (1,0 mL) se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B%: 45 %-75 %, B durante 10 min). La fracción deseada se recolectó y se liofilizó para proporcionar 0,016 g de 3,3-dimetil-*N*-(4-
15 metil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)pirimidin-5-il)butanamida (rendimiento del 32 %) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,41–4,07 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) m/z 397,2 ($M + 1$).

- Ejemplo 25. *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-
20 il)fenil)-2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutanamida**

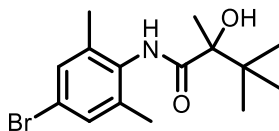


Paso 1. Preparación de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetil-2-oxobutanamida



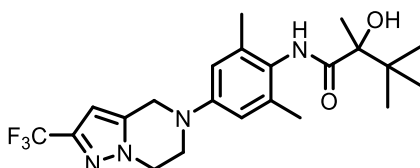
[0338] A una solución de ácido 3,3-dimetil-2-oxobutanoico (5,0 g, 38,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (12,4 g, 96,1 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (12,3 g, 48,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió 4-bromo-2,6-dimetilanilina (6,41 g, 32,0 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1). La fracción deseada se recolectó a presión reducida para proporcionar 5,7 g de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetil-2-oxobutanamida (rendimiento del 57 %) como un sólido amarillo: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,03 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,28 (s, 9H).

Paso 2. Preparación de (+/-) *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanamida



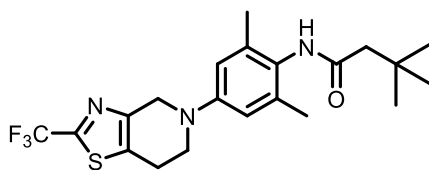
[0339] A una solución de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetil-2-oxobutanamida (3,00 g, 9,61 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió bromuro de tiofen-2-il magnesio (3 M en éter dietílico, 16 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se detuvo con cloruro de amonio saturado (20 mL). Se añadió agua (30 mL) a la mezcla y, a continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0-40 % a 100 mL/min) para proporcionar 1,70 g de *N*-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanamida racémica (rendimiento del 43 %) como un sólido amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,12 (s, 9H).

Paso 2. Preparación de (+/-) *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutanamida

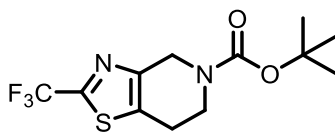


[0340] A una solución de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutanamida racémica (0,050 g, 0,152 mmol) y 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (0,045 g, 0,198 mmol de clorhidrato) en dioxano (1 mL), se añadió *tert*-butilato de potasio (0,051 g, 0,457 mmol), 2-(2-diterc-butilfosfanilfenil)-*N,N*-dimetilanilina (0,012 g, 0,031 mmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (0,056 g, 0,061 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) - acetonitrilo]; gradiente: 48 %-78 % B durante 10 min). Se recolectó la fracción deseada y se liofilizó para obtener 0,015 g de *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il) fenil)-2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutanamida racémica (rendimiento del 49 %) como un sólido blanquecino: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,37–4,30 (m, 2H), 3,72 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,15 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 439,2 (M+1).

Ejemplo 26. *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida



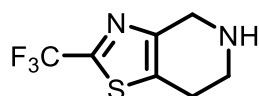
*Paso 1. Preparación de 2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo*



[0341] Una mezcla de 2-bromo-6,7-dihidrotiazolo[4,5-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0,200 g, 0,627 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,241 g, 1,25 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,240 g, 1,26 mmol) en dimetilformamida (6,0 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó agua (10 mL), luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 × 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró

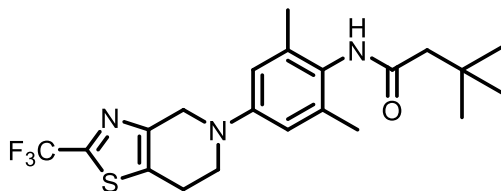
y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; gradiente: 54 %-84 % B durante 10 min). La fracción deseada se recolectó y se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 × 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,086 g de 2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (rendimiento del 45 %) como un aceite amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,75–4,65 (m, 2H), 3,85–3,75 (m, 2H), 3,00–2,90 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

10 **Paso 2. Preparación de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridina**



[0342] A una solución de 2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0,086 g, 0,279 mmol) en metanol (2,0 mL) se añadió cloruro de acetilo (0,109 g, 1,390 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 0,065 g de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridina (rendimiento del 95 %, clorhidrato) como un sólido amarillo: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 4,50–4,46 (m, 2H), 3,64 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,30–3,29 (m, 2H).

Paso 3. Preparación de *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

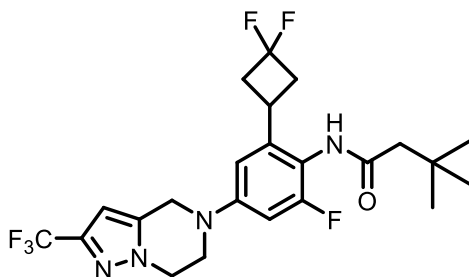


[0343] A una solución de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida (0,066 g, 0,221 mmol) y 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridina (0,065 g, 0,266 mmol, clorhidrato) en dioxano (4,0 mL) se añadió *tert*-butóxido de potasio (0,100 g, 0,891 mmol), 2-(2-ditert-butilfosfanilfenil)-*N,N*-dimetilanilina (0,018 g, 0,046 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,021 g, 0,023 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente

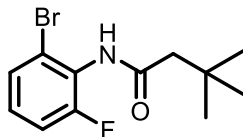
y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; gradiente: 56 %-76 % B durante 10 min). Se recolectó la fracción deseada y se liofilizó para obtener 0,024 g de *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-

5 dimetilbutanamida (rendimiento del 25 %) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 6,80 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,08 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 426,2 (*M*+1).

Ejemplo 27. *N*-(2-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutan amida

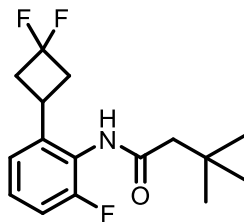


Paso 1. Preparación de *N*-(2-bromo-6-fluorofenil)-3,3-dimetilbutanamida



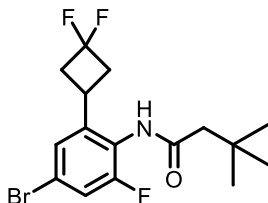
[0344] A una solución fría (0 °C) de 2-bromo-6-fluoroanilina (10,0 g, 52,6 mmol) en diclorometano (100,0 mL) se añadió piridina (8,3 g, 105,0 mmol) y cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo (7,8 g, 57,9 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla y esta se extrajo con diclorometano (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (100 mL), ácido clorhídrico 1 M (100 mL) y salmuera (3 × 100 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 80 g, eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0-22 % en gradiente a 100 mL/min). La fracción deseada se recolectó y se concentró *al vacío* para proporcionar 13,0 g de *N*-(2-bromo-6-fluorofenil)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 86 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,56 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,43–7,20 (m, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,06 (s, 9H).

Paso 2. Preparación de N-(2-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluorofenil)-3,3-dimetilbutanamida



[0345] La reacción se llevó a cabo en 3 lotes de 0,300 g cada uno. A un vial equipado con una barra agitadora se añadió *N*-(2-bromo-6-fluorofenil)-3,3-dimetilbutanamida (0,300 g, 1,040 mmol), 3-bromo-1,1-difluorociclobutano (0,267 g, 1,560 mmol), hexafluorofosfato de bis[2-(2,4-difluorofenil)-5-trifluorometilpiridina][2-2-bipiridinio]iridio (0,012 g, 0,011 mmol), tris(trimetilsilil)silano (0,259 g, 1,040 mmol), dicloruro de [4-4-bis(1,1-dimetiletil)-2,2-bipiridina] níquel(II) (0,013 g, 0,033 mmol), carbonato de sodio (0,221 g, 0,209 mmol) y acetonitrilo (12,0 mL). El vial fue sellado y colocado bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 34 W (a 7 cm de distancia), con ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 40 g, eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0-12 % en gradiente a 100 mL/min). Se recolectó la fracción deseada y se concentró *al vacío* para obtener 0,410 g de *N*-(2-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluorofenil)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 44 %) en forma de sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,18 (s, 1H), 7,28–7,18 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,45–3,31 (m, 1H), 2,91–2,76 (m, 2H), 2,63–2,46 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 0,96 (s, 9H).

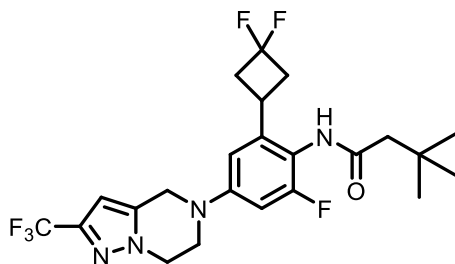
Paso 3. Preparación de N-(4-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluorofenil)-3,3-dimetilbutanamida



[0346] A una solución fría (0 °C) de *N*-(2-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluorofenil)-3,3-dimetilbutanamida (0,500 g, 1,67 mmol) en acetonitrilo (5,0 mL) se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (2,38 g, 13,4 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 72 h. La

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B%: 54 %-74 %, B durante 2 min). Se recolectó la fracción deseada y se liofilizó para obtener 0,28 g de *N*-(4-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluorofenil)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 44 %) en forma de sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 7,52 (*J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,52–3,39 (m, 1H), 3,01–2,83 (m, 2H), 2,80–2,61 (m, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,04 (s, 9H).

Paso 4. Preparación de *N*-(2-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

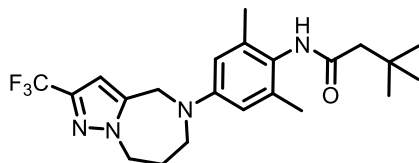


[0347] A una solución de *N*-(4-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluorofenil)-3,3-dimetilbutanamida (0,050 g, 0,132 mmol), 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (0,030 g, 0,132 mmol, clorhidrato), *tert*-butóxido de potasio (0,059 g, 0,526 mmol) en dioxano (1,0 mL) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,024 g, 0,026 mmol) y 2-(2-dicircohexilfosfanilfenil)-*N,N*-dimetilanilina (0,021 g, 0,053 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters xbridge 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B%: 45 %-75 %). La fracción deseada se recolectó y se liofilizó para proporcionar 0,010 g de *N*-(2-(3,3-difluorociclobutil)-6-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 16 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,69 (s, 1H), 6,65 (dd, *J* = 2,4, 12,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,66–3,63 (m, 1H), 3,62–3,48 (m, 1H), 3,12–2,92 (m, 2H), 2,77–2,53 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 1,16 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 489,3 (*M* + 1).

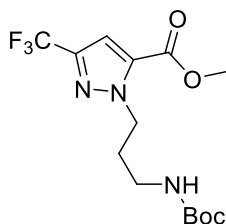
[0348] Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon de manera análoga al Ejemplo 27 (como se describió anteriormente), sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario y realizando cambios apropiados en las condiciones experimentales informados por el conocimiento general común. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

EJEMPLO	Datos analíticos
28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,10 (s, 1H), 6,85 (dd, <i>J</i> = 2,4, 10,0 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,29 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,83 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,41–3,35 (m, 1H), 2,94–2,78 (m, 2H), 2,78–2,61 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,44–2,30 (m, 2H), 2,08 (s, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 519,3 (<i>M</i> + 1).
29	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7,10 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,98 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 4,76 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,43–4,38 (m, 1H), 4,31 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,87 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) <i>m/z</i> 451,2 (<i>M</i> +1).

Ejemplo 30. *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida



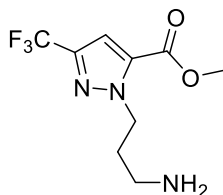
10 **Paso 1.** Preparación de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



15 **[0349]** Una mezcla de 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,00 g, 10,30 mmol), *N*-(3-bromopropil)carbamato de *terc*-butilo (3,68 g, 15,50 mmol) y carbonato de potasio (4,27 g, 30,90 mmol) en dimetilformamida (30,0 mL) se agitó a 30 °C durante 12 h. Se añadió agua (30 mL) a la mezcla y, a continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 × 40

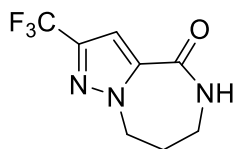
mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 × 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 40 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0-25 % a 100 mL/min) para proporcionar 3,00 g de 1-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (rendimiento del 83 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (s, 1H), 4,95–4,78 (m, 1H), 4,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,24–3,02 (m, 2H), 2,09 (quin, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

Paso 2. Preparación de 1-(3-aminopropil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



[0350] Una mezcla de 1-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (3,00 g, 8,54 mmol) en cloruro de hidrógeno/dioxano (4 M, 10 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 2,50 g de 1-(3-aminopropil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo crudo como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (s, 3H), 7,40 (s, 1H), 4,80–4,55 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,99–2,70 (m, 2H), 2,22–2,03 (m, 2H).

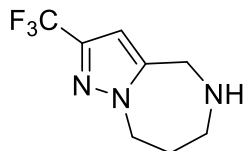
Paso 3. Preparación de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ona



[0351] Una mezcla de 1-(3-aminopropil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,50 g, 8,69 mmol, clorhidrato) en hidróxido de amonio (250 mL, 25 % de pureza) y metanol (125 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. Se añadió agua (200 mL) a la mezcla y, a continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 × 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con

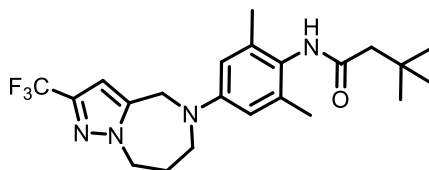
salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,6 g de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ona crudo como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,51–3,35 (m, 2H), 2,35 (quin, *J* = 6,4 Hz, 2H).

Paso 4. Preparación de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepina



[0352] A una solución de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ona (0,50 g, 2,28 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se añadió complejo de sulfuro de dimetilo de borano (10 M, 1,10 mL) a 25 °C, luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición de metanol (5 mL) a 25 °C. Se añadió cloruro de hidrógeno/metanol (4 M, 10 mL) a la mezcla, luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo (5 mL) a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se concentró a presión reducida para proporcionar 0,40 g de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepina (rendimiento del 73 %, clorhidrato) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,64–4,50 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,46–3,37 (m, 2H), 2,12–2,00 (m, 2H).

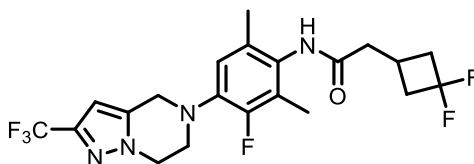
Paso 4. Preparación de *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida



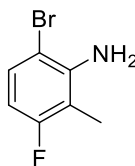
[0353] Una mezcla de *N*-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butanamida (0,120 g, 0,402 mmol), 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepina (0,100 g, 0,413 mmol, hidrocloreuro), metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,033 g, 0,041 mmol) y carbonato de cesio (0,403 g,

1,240 mmol) en dioxano (5,0 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; gradiente: 54 %–4 % B durante 10 min) y (columna: Waters xbridge 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; gradiente: 42 %–72 % B durante 10 min). Se recolectó la fracción deseada y se liofilizó para obtener 0,011 g de *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-7,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-5(6*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 7 %) en forma de sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 6,66 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,55–4,47 (m, 2H), 3,97–3,88 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,01–1,93(m, 2H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 423,2 (*M* + 1).

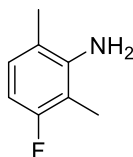
Ejemplo 31. 2-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(3-fluoro-2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)fenil)acetamida



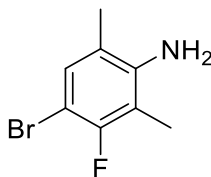
Paso 1. Preparación de 6-bromo-3-fluoro-2-metilanilina



[0354] A una solución de 1-bromo-4-fluoro-3-metil-2-nitrobenzono (5,00 g, 21,40 mmol) en agua (10,0 mL) y etanol (100,0 mL) se añadieron polvo de hierro (5,97 g, 107,0 mmol) y ácido acético (26,2 g, 437,0 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtro se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1). La fracción deseada se recolectó y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,73 g de 6-bromo-3-fluoro-2-metilanilina (rendimiento del 86 %) como un aceite amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (dd, *J* = 5,6, 8,8 Hz, 1H), 6,40 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,48–3,59 (m, 2H), 2,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H).

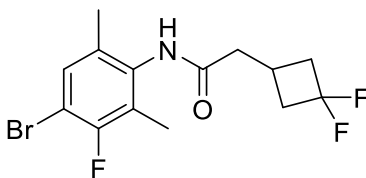
Paso 2. Preparación de 3-fluoro-2,6-dimetilanilina

[0355] A una solución de 6-bromo-3-fluoro-2-metilanilina (1,00 g, 4,90 mmol) en dioxano (15,0 mL) y agua (1,5 mL) se añadieron ácido metilborónico (2,93 g, 49,00 mmol), fosfato de potasio (3,12 g, 14,70 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (0,36 g, 0,49 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1). La fracción deseada se recolectó y se concentró a presión reducida para obtener 0,291 g de 3-fluoro-2,6-dimetilanilina (rendimiento del 43 %) en forma de aceite amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,91–6,82 (m, 1H), 6,49–6,40 (m, 1H), 4,01–3,60 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Paso 3. Preparación de 4-bromo-3-fluoro-2,6-dimetilanilina

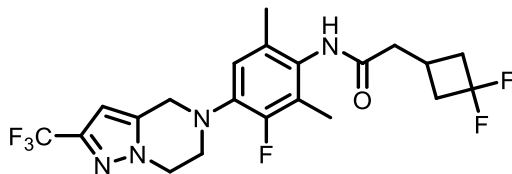
[0356] A una solución de 3-fluoro-2,6-dimetilanilina (0,29 g, 2,09 mmol) en ácido acético (3,0 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (0,41 g, 2,31 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió bicarbonato sódico (10 mL) a la mezcla y, a continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1). Se recolectó la fracción deseada y se concentró a presión reducida para obtener 0,289 g de 4-bromo-3-fluoro-2,6-dimetilanilina (rendimiento del 63 %) como un sólido amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,09–3,46 (m, 2H), 2,13 (s, 6H).

Paso 4. Preparación de N-(4-bromo-3-fluoro-2,6-dimetilfenil)-2-(3,3-difluorociclobutil)acetamida



[0357] A una solución de ácido 2-(3,3-difluorociclobutil)acético (0,15 g, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 mL) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,36 g, 2,75 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (0,35 g, 1,38 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió
 5 4-bromo-3-fluoro-2,6-dimetilanilina (0,20 g, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1). La fracción deseada se recolectó y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,20 g de *N*-(4-bromo-3-fluoro-2,6-dimetilfenil)-2-(3,3-difluorociclobutil)acetamida
 10 (rendimiento del 62 %) como un sólido amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29–7,27 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,92–2,76 (m, 2H), 2,73–2,60 (m, 3H), 2,46–2,27 (m, 2H), 2,15 (s, 6H).

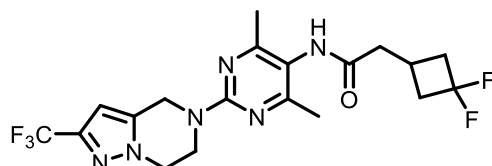
Paso 5. Preparación de 2-(3,3-difluorociclobutil)-N-(3-fluoro-2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)acetamida



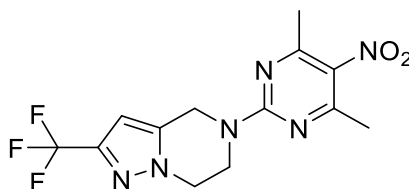
[0358] A una solución de *N*-(4-bromo-3-fluoro-2,6-dimetilfenil)-2-(3,3-difluorociclobutil)acetamida (0,100 g, 0,286 mmol) y 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (0,078 g, 0,343 mmol, hidrocloreto) en dioxano (3,0 mL) se añadieron carbonato de cesio (0,280 g, 0,859 mmol) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2,6-bis(dimetilamino)-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2 (0,023 g, 0,029 mmol) bajo nitrógeno. La
 20 mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1). La fracción deseada se recolectó y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,025 g de 2-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(3-fluoro-2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)acetamida
 25 (rendimiento del 19 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 6,85 (d, *J* = 9,2

Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,84–2,70 (m, 2H), 2,68–2,55 (m, 3H), 2,45–2,30 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 461,2 (M+1).

Ejemplo 32. 2-(3,3-difluorociclobutil)-N-(4,6-dimetil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-
5 dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)pirimidin-5-il)acetamida

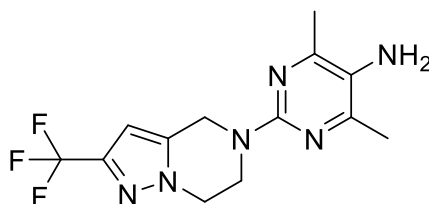


Paso 1. Preparación de 5-(4,6-dimetil-5-nitropirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



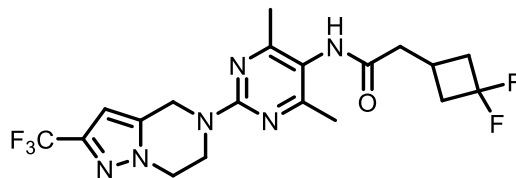
[0359] Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetil-5-nitro-pirimidina (0,20 g, 1,07 mmol), 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (0,27 g, 1,18 mmol, clorhidrato) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,41 g, 3,19 mmol) en dimetilsulfóxido (3,0 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. A la mezcla se le agregó agua (10 mL), luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,36 g de 5-(4,6-dimetil-5-nitropirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina como un sólido amarillo crudo que se usó sin purificación adicional: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,42 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,48–4,42 (m, 2H), 4,36–4,32 (m, 2H), 2,53 (s, 6H).

Paso 2. Preparación de 4,6-dimetil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)pirimidina-5-amina



[0360] Una mezcla de 5-(4,6-dimetil-5-nitropirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (0,36 g, 1,05 mmol), polvo de hierro (0,33 g, 5,83 mmol) y ácido acético (1,20 g, 20,00 mmol) en etanol (10,0 mL)/agua (1,0 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0–45 % a 80 mL/min) para proporcionar 0,26 g de 4,6-dimetil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-il)pirimidin-5-amina (rendimiento del 79 %) como un sólido amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,37 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,35–4,17 (m, 4H), 3,53–2,78 (m, 2H), 2,34 (s, 6H).

Paso 3. Preparación de 2-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(4,6-dimetil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-il)pirimidin-5-il)acetamida

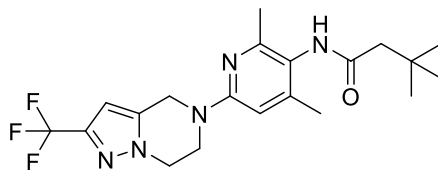


[0361] Una mezcla de ácido 2-(3,3-difluorociclobutil)acético (0,028 g, 0,187 mmol), 4,6-dimetil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-il)pirimidina-5-amina (0,050 g, 0,160 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metil-piridin-1-io (0,061 g, 0,240 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,062 g, 0,480 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 mL) se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; gradiente: 48 %-78 % B durante 10 min) y (columna: Waters xbridge 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; gradiente: 42 %-2 % B durante 10 min). Se recolectó la fracción deseada y se liofilizó para obtener 0,014 g de 2-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(4,6-dimetil-2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-il)pirimidin-5-il)acetamida (rendimiento del 20 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 6,50 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,40–4,34 (m, 2H), 4,29–4,20 (m, 2H), 2,85–2,71 (m, 2H), 2,66–2,54 (m, 3H), 2,46–2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 6H); MS (ES+) *m/z* 445,2 (M + 1).

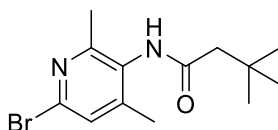
[0362] Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon de manera análoga al Ejemplo 32 (como se describió anteriormente), sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario y realizando cambios apropiados en las condiciones experimentales informados por el conocimiento general común. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

EJEMPLO	Datos analíticos
33	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,50 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,41–4,33 (m, 2H), 4,30–4,21 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) <i>m/z</i> 411,2 (M + 1).

Ejemplo 34. N-(2,4-dimetil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida



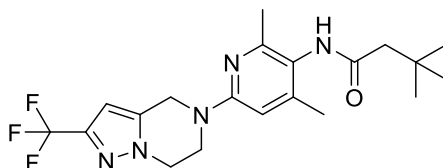
Paso 1. Preparación de N-(6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida



[0363] A una solución de 6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-amina (5,0 g, 24,9 mmol) en diclorometano (50,0 mL) se añadió piridina (5,9 g, 74,6 mmol), luego se añadió cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo (3,7 g, 27,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 mL), ácido clorhídrico 1M (2 × 10 mL) y bicarbonato sódico (2 × 20 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 80 g, eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0-25 % en gradiente a 80 mL/min) para obtener 5,4 g de N-(6-bromo-2,4-dimetilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 69

%) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

Paso 2. Preparación de *N*-(2,4-dimetil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida

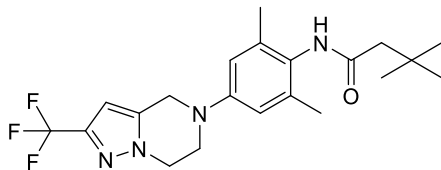


[0364] A una solución de *N*-(6-bromo-2,4-dimetil-3-piridil)-3,3-dimetil-butanamida (0,250 g, 0,794 mmol) en dioxano (5,0 mL) se añadió 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (0,180 g, 0,791 mmol, clorhidrato) y carbonato de cesio (0,776 g, 2,380 mmol), y a continuación se añadió metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2,6-bis(dimetilamino)-1,1-bifenilo)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio (II) (0,064 g, 0,079 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 40 g, eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0-45 % en gradiente a 80 mL/min) para obtener *N*-(2,4-dimetil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 64 %) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,06 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,29–4,21 (m, 2H), 4,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) m/z 410,2 ($M + 1$).

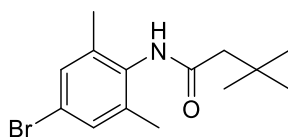
[0365] Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon de manera análoga al Ejemplo 34 (como se describió anteriormente), sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario y realizando cambios apropiados en las condiciones experimentales informados por el conocimiento general común. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

EJEMPLO	Datos analíticos
35	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,02 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,93–4,92 (m, 2H), 3,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,04 (s, 9H); MS (ES+) m/z 427,2 ($M+1$).

Ejemplo 36. N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-(1-metilciclopropil)acetamida

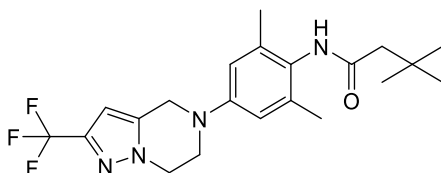


5 **Paso 1. Preparación de N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-(1-metilciclopropil)acetamida**



[0366] Una solución de ácido 2-(1-metilciclopropil)acético (0,13 g, 1,10 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (0,38 g, 1,50 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,39 g, 3,00 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Se añadió 4-bromo-2,6-dimetilanilina (0,20 g, 1,00 mmol). La mezcla final se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 12 g, eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo al 40-
10 70 % en gradiente a 70 mL/min) para obtener 0,17 g de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-(1-metilciclopropil)acetamida (rendimiento del 52 %) en forma de aceite blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 2,21 (s, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,14 (s, 3H), 0,55–0,51 (m, 2H), 0,34–0,30 (m, 2H).

20 **Paso 2. Preparación de N-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)fenil)-2-(1-metilciclopropil)acetamida**



[0367] Metanosulfonato (2-dici-ciclohexilfosfino-2,6-bis(dimetilamino)-1,1-bifenilo)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio (II) (0,025 g, 0,030 mmol) se añadió a una solución de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-(1-metilciclopropil)acetamida (0,100 g, 0,303 mmol), 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-

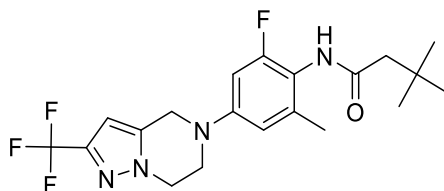
tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (0,069 g, 0,303 mmol, clorhidrato) y carbonato de cesio (0,297 g, 0,911 mmol) en dioxano (3,0 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 20 g, eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo al 50-80 % en gradiente a 70 mL/min). El producto deseado se disolvió con metanol (5 mL) y agua (15 mL), luego se liofilizó para proporcionar *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-il)fenil)-2-(1-metilciclopropil)acetamida (rendimiento del 65 %) como un sólido amarillo: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,26 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,77 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,14 (s, 3H), 0,57–0,50 (m, 2H), 0,33–0,28 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 407,3 (M+1).

[0368] Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon de manera análoga al Ejemplo 36 (como se describió anteriormente), sustituyendo los materiales de partida apropiados cuando fue necesario y realizando cambios apropiados en las condiciones experimentales informados por el conocimiento general común. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

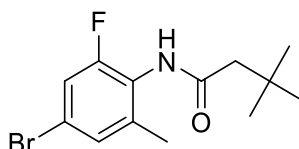
EJEMPLO	Datos analíticos
37	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,83 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,29 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,81 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,02–2,90 (m, 1H), 2,75–2,48 (m, 1H), 2,35–2,25 (m, 1H), 2,24–2,15 (m, 6H), 1,74–1,20 (m, 8H); MS (ES+) <i>m/z</i> 433,2 (M+1).
46	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,81 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,27 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,19–2,12 (m, 2H), 2,06–1,88 (m, 2H), 1,87–1,75 (m, 2H), 1,33 (s, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 421,2 (M+1).
47	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,81 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,62–2,45 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,16–2,06 (m, 2H), 1,96–1,73 (m, 4H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 421,3 (M+1).
48	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,79 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,36 (s, 2H),

EJEMPLO	Datos analíticos
	4,12 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,83–2,69 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,44–2,31 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 6H); MS (ES+) m/z 389,3 (M+1).

Ejemplo 38. *N*-(2-fluoro-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

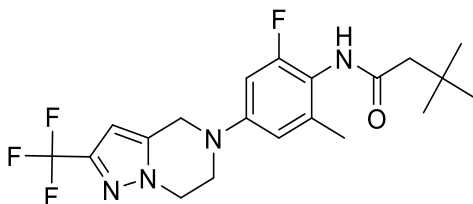


5 **Paso 1: Preparación de *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-metilfenil)-3,3-dimetilbutanamida**



10 **[0369]** A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-metil-anilina (0,50 g, 2,45 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió trietilamina (0,74 g, 7,35 mmol, 1,02 mL) y cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo (0,40 g, 2,93 mmol, 0,41 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. Se añadieron acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 0,39 g de *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-metil-fenil)-3,3-dimetil-butanamida (rendimiento del 47 %) como un sólido amarillo: ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,25 (m, 3H), 1,12 (s, 9H) ppm. MS (ES+) m/z 303,9, (M + 1).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-fluoro-6-metil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida



[0370] Una mezcla de *N*-(4-bromo-2-fluoro-6-metil-fenil)-3,3-dimetil-butanamida (0,30 g, 0,94 mmol), 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina;clorhidrato (0,25 g, 1,10 mmol) , [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+);2-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-N1,N1,N3,N3-tetrametil-benceno-1,3-diamina;metanosulfonato (0,076 g, 0,094 mmol), y carbonato de cesio (0,92 g, 2,82 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró sobre Celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 49 %-79 % B durante 10 min). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó 0,151 g de *N*-[2-fluoro-6-metil-4-[2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]fenil]-3,3-dimetil-butanamida (rendimiento del 37 %) en forma de sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,62–6,55 (m, 3H), 6,39 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,28 (m, 5H), 1,16(s, 9H); MS (ES+) *m/z* 413,1, (M + 1).

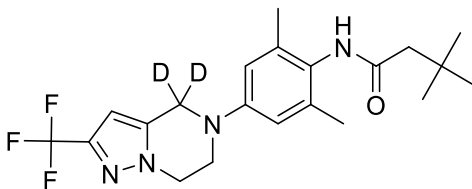
[0371] Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon de forma análoga al ejemplo 38 (como se ha descrito anteriormente), sustituyendo los materiales de partida adecuados cuando fue necesario y realizando los cambios oportunos en las condiciones experimentales basándose en conocimientos generales comunes. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

EJEMPLO	Datos analíticos
39	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (6,82, m, 1H) 6,62–6,55 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, <i>j</i> = 5,3 Hz), 3,78 (t, 2H, <i>j</i> = 5,3Hz), 2,28 (s, 2H), 1,16(s, 9H); MS (ES+) <i>m/z</i> 433,1 (M + 1).

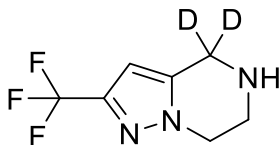
EJEMPLO	Datos analíticos
49	¹ H-NMR (400 MHz; CD ₃ OD): δ 6,58-6,54 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,31-4,28 (m, 2H), 3,83 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,12 (s, 9H); MS (ES +) m/z 425,2 (M+1).
50	¹ H-NMR (400 MHz; CD ₃ OD): δ 7,36-7,30 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,10 (s, 9H).; MS (ES +) m/z 449,2 (M+1).
51	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,93–6,82 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); MS ES+) m/z 467,2 (M + 1).
52	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,38 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83–3,76 (m, 2H), 2,30 (d, J = 2,8 Hz, 5H), 1,16 (s, 1H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 463,1 (M + 1).
53	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 450,1, 452,1 (M + 1).
54	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,61 (s, 1H), 6,59–6,53 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 430,1 (M + 1).
55	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 6,99 (s, 1H), 6,90–6,85 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 484,1 (M + 1).
56	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23–7,16 (m, 2H), 7,16–7,11 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,11 (s, 9H); MS (ES+) m/z 466,1 (M + 1).

EJEMPLO	Datos analíticos
57	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 298 K) δ 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,57 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 357,3 ($M + 1$).
58	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,63 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 407,1, 409,1 ($M + 1$).
124	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 (s, 1H), 6,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,25 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,91 (tt, J = 5,2, 8,4 Hz, 1H), 1,05 (s, 9H), 0,85–0,78 (m, 2H), 0,64–0,57 (m, 2H); MS (ES+) m/z 435,2 ($M + 1$).
135	^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (s, 1H), 7,04–6,98 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,17 (s, 2H), 1,04 (s, 9H); MS (ES+) m/z 436,2 ($M+1$).

Ejemplo 40. *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il-4,4-*d*2)fenil)-3,3-dimetilbutanamida



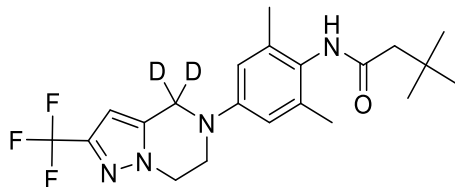
5 Paso 1: Preparación de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-4,4-*d*₂



[0372] A una solución de 2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona (0,50 g, 2,44 mmol) en tetrahydrofurano (10,0 mL) se añadió tetradeterioalumanuida de litio (0,34 g, 7,31 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de sulfato de sodio decahidratado (1,00 g) a 25 °C

bajo nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 0,43 g de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-4,4- d_2 crudo como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,43 (s, 1H), 4,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

- 5 **Paso 2: Preparación de *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il-4,4- d_2)fenil)-3,3-dimetilbutanamida**

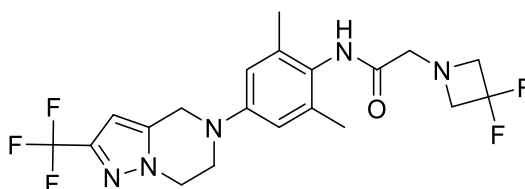


- 10 **[0373]** Una mezcla de 4,4-dideuterio-2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazina (0,200 g, 1,040 mmol), *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida (0,300 g, 1,010 mmol), metanosulfonato (2-diclorohexilfosfino-2,6-bis(dimetilamino)-1,1-bifenilo)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio (II) (0,085 g, 0,105 mmol) y carbonato de cesio (0,840 g, 2,580 mmol) en dioxano (10,0 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 40 g, eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0-45 % en gradiente a 80 mL/min) para obtener 0,296 g de *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il-4,4- d_2)fenil)-3,3-dimetil butanamida (rendimiento del 66 %) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 6,81 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83–3,76 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 411,3(M + 1).

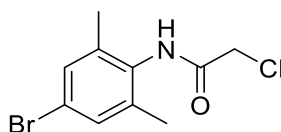
- 20 **[0374]** Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon de forma análoga al ejemplo 40 (como se ha descrito anteriormente), sustituyendo los materiales de partida adecuados cuando fue necesario y realizando los cambios oportunos en las condiciones experimentales basándose en conocimientos generales comunes. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía de fluidos
25 supercríticos (SFC).

EJEMPLO	Datos analíticos
59	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,79 (s, 2H), 3,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 428,2 ($M + 1$).

Ejemplo 41. 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-*N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)fenil)acetamida

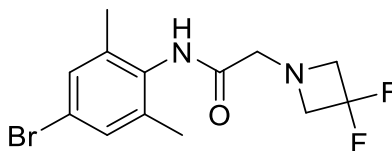


5 **Paso 1: Preparación de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamida**



10 **[0375]** A una solución de 4-bromo-2,6-dimetil-anilina (1,00 g, 5,00 mmol) y trietilamina (1,52 g, 14,90 mmol) en diclorometano (10,0 mL) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (0,62 g, 5,49 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 20 g, eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0-15 % en gradiente a 80 mL/min) para obtener 0,70 g de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-cloroacetamida (rendimiento del 51 %) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,67 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,13 (s, 6H).

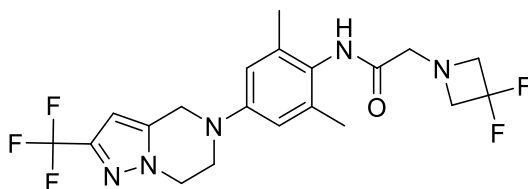
15 **Paso 2: Preparación de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-cloroacetamida**



20 **[0376]** Una mezcla de 3,3-difluoroazetidina (0,299 g, 2,310 mmol, clorhidrato), *N*-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-cloro-acetamida (0,400 g, 1,450 mmol), yoduro de sodio (0,022 g, 0,144 mmol) y carbonato de potasio (0,600 g, 4,340 mmol) en acetonitrilo (6,0 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró

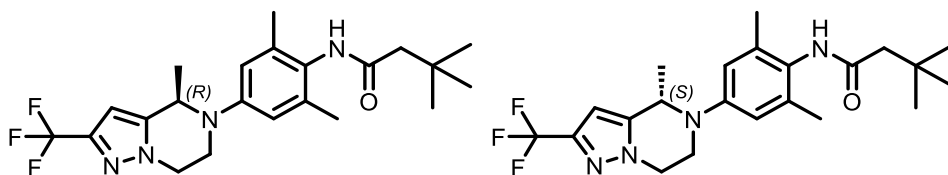
bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna SepaFlash® Silica Flash de 40 g, eluyente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0-45 % en gradiente a 100 mL/min) para obtener 0,36 g de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamida (rendimiento del 75 %) como un sólido amarillo: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 3,90 (t, J = 12,0 Hz, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

Paso 3: Preparación de 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-*N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4H)-il)fenil)acetamida

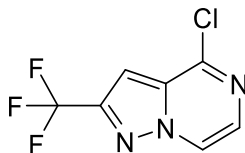


[0377] Una mezcla de *N*-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamida (0,150 g, 0,450 mmol), 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (0,123 g, 0,540 mmol, clorhidrato), carbonato de cesio (0,440 g, 1,350 mmol) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2,4,6-tri-*i*-propil-1,1-bifenil-2-il)paladio (II) (0,039 g, 0,045 mmol) en dioxano (5,0 mL) se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters xbridge 150 mm × 25 mm × 10 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; gradiente: 46 %-66 %). Se recolectó la fracción deseada y se liofilizó para obtener 0,087 g de 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-*N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4H)-il)fenil)acetamida (rendimiento del 42 %) como un sólido blanquecino: ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 6,82 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 12,4 Hz, 4H), 3,82–3,78 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,18 (s, 6H); MS (ES+) m/z 444,2 ($M + 1$).

Ejemplos 42 y 43. (*R*) y (*S*)-*N*-(2,6-dimetil-4-(4-metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4H)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

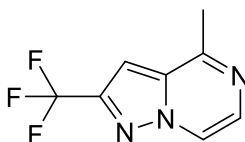


Paso 1. Preparación de 4-cloro-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirazina



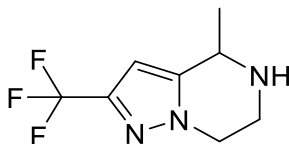
[0378] A una solución de 2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ol (10,00 g, 49,20 mmol) en oxiclورو de fósforo (50 mL) se añadió dimetilformamida (0,18 g, 2,46 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 8 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo se eliminó por destilación a presión reducida, el residuo se mezcló con hielo (100 g) y carbonato de sodio (10,0 g), luego la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 10,0 g de 4-cloro-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirazina cruda (10,0 g, crudo) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

Paso 2. Preparación de 4-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirazina



[0379] A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirazina (8,00 g, 36,10 mmol) en dimetilformamida (100 mL) se le añadió ácido metilborónico (6,48 g, 0,11 mol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,27 g, 1,81 mmol) y carbonato de potasio (25,00 g, 0,18 mol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas hasta que la LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con 300 mL de acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 200 mL (2 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2: 1, P1 R_f = 0,75 éter de petróleo: acetato de etilo = 500: 1 a 1: 1) para proporcionar 2,0 g de 4-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirazina (rendimiento del 27,5 %) como un sólido amarillo: ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,81 (s, 3H); LCMS (ES-): m/z 202,0 (M + 1).

Paso 3. Preparación de 4-metil-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



[0380] A una solución de 4-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirazina (2,00 g, 9,94 mmol) en propan-2-ol (20 mL) se añadió 10 % Pd/C (1,06 g, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. TLC (Éter de petróleo: Acetato de etilo = 3:1, P1 R_f = 0,28, R1 R_f = 0,75). La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con alcohol etílico (200 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2,20 g de 4-metil-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina cruda como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,28 (s, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,07-4,16 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,20-3,32 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Paso 4. Preparación de *N*-(2,6-dimetil-4-(4-metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida y separación quiral de enantiómeros (pico 1 y pico 2)

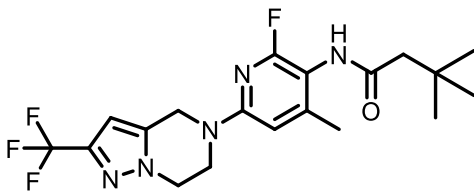
[0381] A una solución de *N*-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butanamida (1,74 g, 5,85 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió carbonato de cesio (3,81 g, 11,70 mmol), 4-metil-2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (0,80 g, 3,90 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2,6-di-*i*-propoxi-1,1-bifenilo (0,73 g, 1,56 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,36 g, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, P1 R_f = 0,35, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1). El producto crudo se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm * 30 mm, 5 μm); fase móvil: [dióxido de carbono-metanol (hidróxido de amonio al 0,1 %)]; B%:40 %, modo de elución isocrática). SFC de P1: TR = 1,316 min. SFC de P2: TR = 2,291 min. Se aislaron los enantiómeros individuales y la estereoquímica que se enumera a continuación se asignó arbitrariamente.

[0382] Pico 1: Se obtuvo *N*-(2,6-dimetil-4-(4-metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida (210 mg, rendimiento del 12,6 %, pureza del 98,9 %) como un sólido blanco: la HPLC (RT = 3,370 min) mostró que la pureza (210 mg, 497,06 μmol , rendimiento del 12,75 %) fue del 98,923 %: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

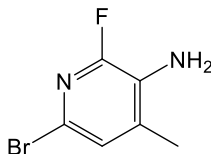
d_6) δ 8,92 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,16 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,08-4,33 (m, 2H), 3,84-3,98 (m, 1H), 3,56 (ddd, J = 14,0, 10,0, 4,0 Hz, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) m/z 423,3 (M + 1).

[0383] Pico 2: *N*-(2,6-dimetil-4-(4-metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida (250 mg, rendimiento del 14,8 %) se obtuvo como un sólido blanco: la HPLC (RT = 3,375 min) mostró que la pureza de (250 mg, 591,74 μ mol, rendimiento del 15,18 %) fue del 97,8 %. RMN de 1H y RMN de F de P2 (400 MHz, DMSO. SFC de P1:EC16504-40-P1A1, P1: RT = 1,316 min: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,12-5,23 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 2H), 3,87-3,98 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H).

Ejemplo 44. *N*-(2-fluoro-4-metil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida

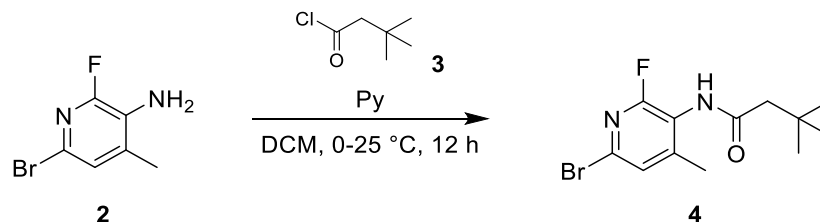


Paso 1. Preparación de 6-bromo-2-fluoro-4-metilpiridin-3-amina



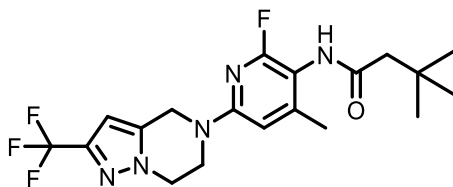
[0384] A una solución de 2-fluoro-4-metilpiridin-3-amina (0,50 g, 3,96 mmol) en diclorometano (5,0 mL) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (0,56 g, 1,98 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (5 mL). Se añadió agua (10 mL) a la mezcla y, a continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 $\times$ 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 $\times$ 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 0,79 g de 6-bromo-2-fluoro-4-metilpiridin-3-amina (rendimiento del 88 %) como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional: 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,18 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

Paso 2. Preparación de N-(6-bromo-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida



[0385] A una solución de 6-bromo-2-fluoro-4-metilpiridin-3-amina (0,79 g, 3,48 mmol) en diclorometano (7,0 mL) se añadió piridina (0,55 g, 6,94 mmol) y cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo (0,52 g, 3,84 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla y, a continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (3 × 5 mL) y salmuera (3 × 5 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) y, a continuación, mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; gradiente: 44 %-64 % B durante 10 min). La fracción deseada se recolectó a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla y, a continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 0,33 g de *N*-(6-bromo-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 31 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).

Paso 3. Preparación de *N*-(2-fluoro-4-metil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida



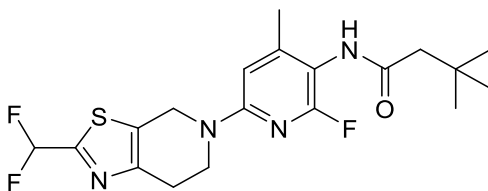
[0386] A una solución de *N*-(6-bromo-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida (0,083 g, 0,268 mmol) y 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (0,074 g, 0,325 mmol, clorhidrato) en dioxano (3,0 mL) se añadió carbonato de cesio (0,262 g, 0,804 mmol) y metanosulfonato (2-dici-hexil fosfino-2,6-bis(dimetilamino)-1,1-bifenilo)(2-amino-1,1-

bifenil-2-il)paladio(II) (0,025 g, 0,031 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; gradiente: 50 %-70 % B durante 10 min). Se recolectó la fracción deseada y se liofilizó para obtener 0,037 g de *N*-(2-fluoro-4-metil-6-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)piridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 31 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 6,70 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,32–4,26 (m, 2H), 4,17–4,10 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 414,3 (M+1).

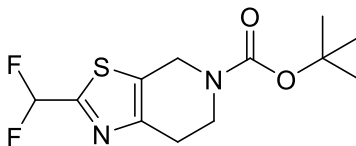
- 10 **[0387]** Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon de forma análoga al ejemplo 44 (como se ha descrito anteriormente), sustituyendo los materiales de partida adecuados cuando fue necesario y realizando los cambios oportunos en las condiciones experimentales basándose en conocimientos generales comunes. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).
- 15

EJEMPLO	Datos analíticos
45	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,71 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,01–3,98 (m, 2H), 3,04–2,95 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,10 (s, 9H); MS (ES+) <i>m/z</i> 431,2 (M+1)

Ejemplo 91: *N*-(6-(2-(difluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida

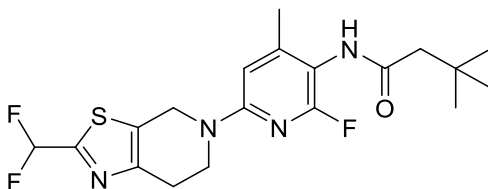


- 20 **Paso 1. Preparación de terc-butil 2-(difluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato**



[0388] A una solución de 2-formil-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc-butilo* (1,00 g, 3,73 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2,40 g, 40,91 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua fría (0 °C) (100 mL) y se agitó durante 15 minutos. Luego, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 mL) y se separaron dos capas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 % al 50 % de acetato de etilo en heptano, lo que proporcionó 1,06 g del compuesto del título en forma de jarabe incoloro (rendimiento del 97 %): MS (ES+) *m/z*: 291,6 (*M*+1).

*Paso 2. Preparación de N-(6-(2-(difluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanam*



[0389] A una solución de 2-(difluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-tiazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc-butilo* (1,06 g, 3,67 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,40 mL, 18,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 mL) y se agitó durante 20 minutos. Se separaron las dos capas y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (100 mL × 2). Se separaron dos capas y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 0,61 g de 2-(difluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridina cruda como un aceite marrón (rendimiento del 87 %) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional: MS (ES+) *m/z*: 191,0 (*M*+1).

[0390] A una solución de 2-(difluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (0,20 g, 1,05 mmol) y *N*-(6-bromo-2-fluoro-4-metil-3-piridil)-3,3-dimetil-butanamida (0,48 g, 1,58 mmol) en tolueno (45 mL) se añadió *tert*-butóxido de potasio (0,30 g, 2,63 mmol), 2-(díciclohexilfosfino)-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (0,12 g, 0,31 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,10 g, 0,10 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 % a 40 % de acetato de etilo en heptano, proporcionando 0,04 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (9 % de rendimiento): ¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 6,98 (t, *J* = 54,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,00 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,12 (s, 9H); MS (ES +) *m/z* 413,2 (M+1).

[0391] Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon de forma análoga a los ejemplos anteriores (tal y como se ha descrito anteriormente), sustituyendo los materiales de partida adecuados cuando fue necesario y realizando los cambios oportunos en las condiciones experimentales basándose en conocimientos generales comunes. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

EJEMPLO	Datos analíticos
60	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 6,96 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) <i>m/z</i> 447,2, 449,2 (M + 1).
61	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,96 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,37 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,78 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 2H), 1,16 (s, 9H); MS (ES+) <i>m/z</i> 449,0, 450,0, 452,0 (M + 1).
62	¹ H-NMR (400 MHz; MeOD- <i>d</i> ₄): δ 6,78-6,73 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,18 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,82 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) <i>m/z</i> 379,2, 381,2 (M+1).
63	¹ H-NMR (400 MHz; MeOD- <i>d</i> ₄): δ 6,84 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,31 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 4,18 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,31 (s, 2H),

EJEMPLO	Datos analíticos
	2,26 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 1,15 (s, 9H); MS (ES +) m/z 430,0 (M+1).
64	^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6): δ 9,12 (s, 1H), 6,95 (t, $J = 54,8$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,26-4,17 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H), 2,25-2,04 (m, 5H), 1,03 (s, 9H); MS (ES+) m/z 396,0 (M + 1).
65	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,79$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,37 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,29 (s, 5H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 479,1 (M + 1).
66	^1H -NMR (400 MHz; MeOD- d_4): δ 7,06 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,31 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,16 (s, 9H); MS (ES+) m/z 429,2, 431,2 (M+1).
67	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,35 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 490,1 (M + 1).
68	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,78–6,72 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 458,1 (M + 1).
69	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,8$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,78–3,69 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,11 (s, 9H); MS (ES+) m/z 465,2 (M + 1).
70	^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6): δ 8,93 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,57-4,32 (m, 3H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,52 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,05 (s, 9H); MS (ES +) m/z 423,2 (M + 1).
71	^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6): δ 8,94 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,32-4,25 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,05 (s, 9H); MS (ES +) m/z 243,0, 245,0 (M + 1).

EJEMPLO	Datos analíticos
72	^1H -NMR (400 MHz; MeOD- d_4): δ 6,53 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,34-4,32 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); MS (ES +) m/z 441,2 (M+1).
73	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,64 (s, 1H), 6,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,35 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,15 (s, 9H); MS (ES+) m/z 431,1 (M + 1).
74	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,82 (J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,21–1,12 (m, 9H); MS (ES+) m/z 468,1, 470,1 (M + 1).
75	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (s, 1H), 6,96–6,80 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,19–2,05 (m, 2H), 2,05–1,88 (m, 2H), 1,88–1,80 (m, 2H), 1,32 (s, 3H); MS (ES+) m/z 479,1 (M + 1).
76	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,86–6,82 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,34 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,28–2,24 (m, 5H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 395,2 (M + 1).
77	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,95–6,87 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,35 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 415,1, 417,1 (M + 1).
78	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,87–6,80 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,41–4,35 (m, 4H), 3,71–3,67 (m, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 451,1, 453,1 (M + 1).
79	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,09 (s, 9H); MS (ES+) m/z 434,1 (M+1).
80	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,31–7,15 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,84 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,08–2,98 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,12 (s, 9H); MS (ES+) m/z 441,2 (M+1).

EJEMPLO	Datos analíticos
81	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,27 (d, J = 2,8 Hz, 5H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 496,1 ($M + 1$).
82	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 6,87–6,84 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,10–3,05 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,11 (s, 9H); MS (ES+) m/z 482,5 ($M + 1$).
83	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,61 (s, 1H), 6,48–6,37 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 442,2 ($M + 1$).
84	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 6,77 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84–2,73 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,16 (s, 9H); MS (ES+) m/z 423,2 ($M + 1$).
85	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 7,13 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); MS (ES+) m/z 481,1 ($M + 1$).
86	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,88 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,93 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,04 (s, 9H); MS (ES+) m/z 436,2 ($M + 1$).
87	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60–7,54 (m, 1H), 6,83 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 5H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 412,2 ($M + 1$).
88	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,92–6,88 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,12 (s, 9H); MS (ES+) m/z 432,1/434,1 ($M + 1$).
89	^1H -NMR (400 MHz; $\text{MeOD-}d_4$): δ 7,03 (d, J = 54,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,56–4,54 (m, 2H), 3,72 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,97–2,95 (m, 2H), 2,31 (s, 2H),

EJEMPLO	Datos analíticos
	2,21 (s, 6H), 1,15 (s, 9H); MS (ES +) m/z 408,0 (M+1).
90	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,63 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 448,2 (M + 1).
122	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,98 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,11 (s, 9H). MS (ES+) m/z 467,1 (M + 1)
91	^1H -NMR (400 MHz; $\text{MeOD}-d_4$): δ 6,98 (t, $J = 54,7$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,00 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,12 (s, 9H); MS (ES +) m/z 413,2 (M+1).
92	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,88 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18–2,10 (m, 2H), 2,05–1,81 (m, 4H), 1,36 (s, 3H); MS (ES+) m/z 458,1/460,1 (M + 1).
93	^1H -NMR (400 MHz; $\text{MeOD}-d_4$): δ 7,00 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,28 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 409 (M+1).
94	^1H -NMR (400 MHz; $\text{MeOD}-d_4$): δ 6,82 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,16 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (s, 9H); MS (ES+) m/z 375, 377,2 (M+1).
95	^1H -NMR (400 MHz; $\text{MeOD}-d_4$): δ 7,16 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,08-6,80 (m, 3H), 4,26-4,24 (m, 2H), 3,62 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (s, 9H); MS (ES+) m/z 407,2 (M+1).
96	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 6,77 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,84–2,73 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,16 (s, 9H); MS (ES+) m/z 423,2 (M + 1).
97	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,56 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,16 (s, 9H); MS (ES+) m/z 420,2 (M + 1).

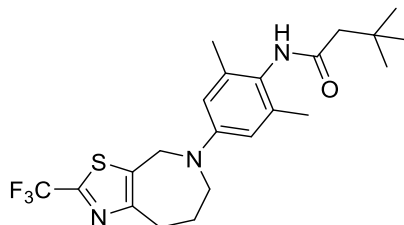
EJEMPLO	Datos analíticos
98	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,44 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,58–4,56 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) m/z 412,2 (M + 1).
99	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9,09 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,73–4,64 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) m/z 417,2 (M+1).
100	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,64 (s, 1H), 6,51 (dd, J = 2,4, 12,0 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,63–4,59 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 436,1, 438,1 (M + 1), 264
101	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8,44 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,60 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) m/z 369,3 (M + 1)
102	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,42 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,37 (s, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,16 (s, 9H); MS (ES+) m/z 341,3 (M + 1).
103 ^d	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,82 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,60–2,52 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,41 (dt, J = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,19 (ddd, J = 4,4, 8,0, 12,4 Hz, 1H); MS (ES+) m/z 443,3 (M + 1).
104	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,81 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,19–2,12 (m, 2H), 2,06–1,88 (m, 2H), 1,87–1,75 (m, 2H), 1,33 (s, 3H); MS (ES+) m/z 421,2 (M+1).
105 ^d	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,82 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,64–2,50 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,41 (dt, J = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,20 (ddd, J = 4,4, 8,0, 12,4 Hz, 1H); MS (ES+) m/z 443,2 (M + 1).
106	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,45 (dt, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,05–6,93 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,85–3,73 (m, 4H), 2,19 (s, 6H); MS (ES+) m/z 465,1 (M + 1).

EJEMPLO	Datos analíticos
107	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,82 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,11–1,96 (m, 3H), 1,95–1,88 (m, 2H), 1,87–1,68 (m, 2H), 1,49–1,33 (m, 2H); MS (ES+) m/z 471,2 ($M + 1$).
108	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 7,48–7,39 (m, 2H), 7,13–7,03 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,11 (s, 6H); MS (ES+) m/z 447,1 ($M + 1$).
109	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,36 (dt, J = 6,0, 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,11 (s, 6H) MS (ES+) m/z 447,1 ($M + 1$).
110	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,03 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 2H), 6,94–6,84 (m, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,12 (s, 6H); MS (ES+) m/z 465,1 ($M + 1$).
111	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 7,47–7,38 (m, 1H), 7,35–7,28 (m, 1H), 7,19–7,08 (m, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,87–3,75 (m, 4H), 2,18 (s, 6H); MS (ES+) m/z 447,1 ($M + 1$).
112	^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 6,80 (s, 2H), 4,58 (br s, 2H), 3,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,02–2,94 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,07 (d, J = 2,4 Hz, 6H); MS (ES+) m/z 454,1 ($M + 1$).
113	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,81 (s, 1H), 6,68–6,62 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,18–2,09 (m, 2H), 2,01–1,78 (m, 4H), 1,34 (s, 3H); MS (ES+) m/z 462,1, 464,1 ($M + 1$).
114	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,80 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,23–2,05 (m, 2H), 2,05–1,78 (m, 4H), 1,34 (s, 3H); MS (ES+) m/z 462,0, 464,0 ($M + 1$).

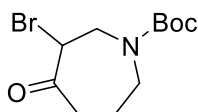
EJEMPLO	Datos analíticos
115	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,70 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,30–4,25 (m, 2H), 4,17–4,10 (m, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16–2,12 (m, 1H), 2,11–1,71 (m, 5H), 1,32 (s, 3H); MS (ES+) m/z 422,2 ($M + 1$).
116	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (s, 1H), 6,66 (dd, $J = 2,8, 12,0$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,37 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,24–2,09 (m, 2H), 2,06–1,90 (m, 2H), 1,88–1,78 (m, 2H), 1,34 (s, 3H); MS (ES+) m/z 445,1 ($M + 1$).
117	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 6,82 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 6H); MS (ES+) m/z 437,2 ($M + 1$).
123	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,97 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,94–1,84 (m, 1H), 1,04 (s, 9H), 0,83–0,76 (m, 2H), 0,62–0,54 (m, 2H); MS (ES+) m/z 452,1 ($M + 1$).

^d La estereoquímica absoluta de los ejemplos 103 y 105 se ha definido arbitrariamente.

Ejemplo 118: *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-4,6,7,8-tetrahidro-5*H*-tiazolo[5,4-*c*]azepin-5-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida



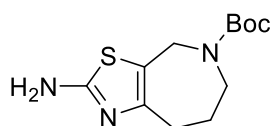
5 **Paso 1. Preparación de 3-bromo-4-oxo-azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



[0392] A una solución de 4-oxoazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (25,00 g, 0,12 mol) en diclorometano (200 mL) y tetrahidrofurano (200 mL) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (2,02 g, 11,70 mmol) y *N*-bromosuccinimida (25,00 g, 0,14 mol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

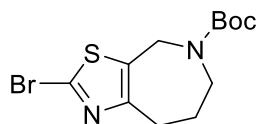
cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1, P1: R_f = 0,61 éter de petróleo/ acetato de etilo = 400/ 1 a 1/ 1) para proporcionar 34,0 g de 3-bromo-4-oxo-azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (crudo) como un aceite amarillo: MS (ES) m/z 235,9 (M + H).

Paso 2. Preparación de 2-amino-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]azepina-5-carboxilato de *terc*-butilo



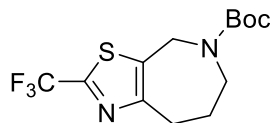
[0393] A una solución de tiourea (8,86 g, 0,12 mol) en alcohol etílico (300 mL) se añadió 3-bromo-4-oxo-azepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (34,00 g, 0,12 mol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (condición H₂O) para proporcionar 7,5 g de 2-amino-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]azepina-5-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento del 24 %) como un aceite amarillo: MS (ES-) m/z 270,1 (M + H).

Paso 3. Preparación de *terc*-butil 2-bromo-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]azepina-5-carboxilato



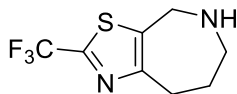
[0394] A una solución de 2-amino-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]azepina-5-carboxilato de *terc*-butilo (7,50 g, 27,80 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se añadió nitrito de *terc*-butilo (4,59 g, 44,60 mmol) y bromuro cuproso (4,79 g, 33,40 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Daisogel C18 250*70 mm*10 μ m; fase móvil: [agua(NH₄HCO₃)-ACN]; gradiente: 45 %-65 % B durante 22 min) para proporcionar 0,50 g de 2-bromo-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*] azepina-5-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento del 5 %) se obtuvo como un aceite amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,35 - 4,51 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 11,2, 4,8 Hz, 2H), 2,95 - 3,09 (m, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,42 (d, J = 9,6 Hz, 9H); MS (ES-) m/z 332,9 (M + H).

Paso 4. Preparación de *terc*-butil 2-(trifluorometil)-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]azepina-5-carboxilato



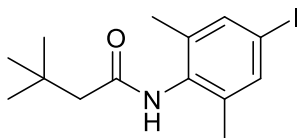
[0395] A una solución de 2-bromo-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-c]azepina-5-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,50 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se añadió yoduro cuproso (0,57 g, 3,00 mmol), *N*-[bis(dimetilamino)fosforil]-*N*-metilmetanamina (0,27 g, 1,50 mmol) y 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acetato de metilo (0,58 g, 3,00 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (condición H₂O) para proporcionar 0,40 g de 2-(trifluorometil)-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-c] azepina-5-carboxilato de *tert*-butilo (rendimiento del 83 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,48 - 4,66 (m, 2H), 3,74 (dd, *J* = 10,0, 5,2 Hz, 2H), 3,10 - 3,24 (m, 2H), 1,90 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,43 (d, *J* = 12,0 Hz, 9H); LCMS: *m/z* = 323,1 (M+H).

Paso 5. Preparación de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[5,4-c]azepina



[0396] A una solución de 2-(trifluorometil)-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-c]azepina-5-carboxilato de *tert*-butilo (0,40 g, 1,24 mmol) se añadió HCl/acetato de etilo (2 M, 4 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 10: 1, P1: R_f = 0,63, diclorometano/metanol = 500/ 1 a 5/ 1) para proporcionar 0,30 g de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[5,4-c] azepina cruda como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional: MS (ES-) *m/z* 222,9 (M+H)

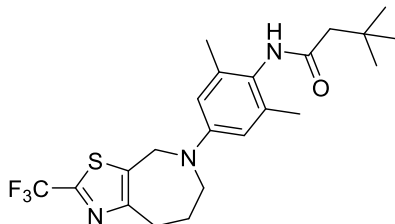
Paso 6. Preparación de N-(4-yodo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida



[0397] A una solución de 4-yodo-2,6-dimetil-anilina (1,00 g, 4,05 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió trietilamina (0,82 g, 8,09 mmol) y cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo (0,82 g, 6,07 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión

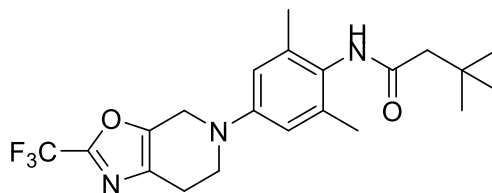
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1, P1: R_f = 3: 1, éter de petróleo/ acetato de etilo = 500/ 1 a 1/ 1) para proporcionar 1,0 g de *N*-(4-yodo-2,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butanamida (rendimiento del 72 %) que se obtuvo como un sólido blanco: MS (ES-) m/z 345,9 (M+H).

5 **Paso 7. Preparación de *N*-[2,6-dimetil-4-[2-(trifluorometil)-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]azepin-5-il]fenil]-3,3-dimetil-butanamida**



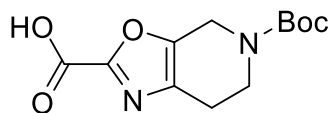
[0398] A una solución de *N*-(4-yodo-2,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butanamida (0,58 g, 1,67 mmol) en 2-metilbutan-2-ol (5 mL) se añadió carbonato de cesio (0,21 g, 0,66 mmol) y
 10 diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano;metanosulfonato;[2-[2-(metilamino)fenil]fenil]paladio(1+) (0,08 g, 0,10 mmol) y 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-tiazolo[5,4-*c*]azepina (0,17 g, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se lavó con 50 mL de acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en
 15 gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1, P1: R_f = 0,56, éter de petróleo/ acetato de etilo = 500/ 1 a 1/ 1) para proporcionar 39 mg de *N*-[2,6-dimetil-4-[2-(trifluorometil)-4,6,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]azepin-5-il]fenil]-3,3-dimetil-butanamida (rendimiento del 13 %) como un sólido blanco: ^1H NMR: EC16504-461-p1C1 (400 MHz, MeOD) δ 6,60 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,85 - 3,98 (m, 2H), 3,07 - 3,18 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,88 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 1,11 (s,
 20 9H); MS (ES-) m/z 440,1 (M+H).

Ejemplo 119: *N*-[2,6-dimetil-4-[2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridin-5-il]fenil]-3,3-dimetil-butanamid



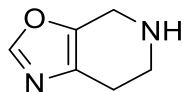
Paso 1. Preparación del ácido 5-terc-butoxicarbonil-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-2-

carboxílico



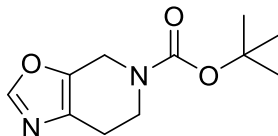
[0399] A una solución de 6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-2,5-dicarboxilato de O5-terc-butilo O2-etilo (2,00 g, 6,75 mmol) en metanol (20 mL) y agua (20 mL) se añadió hidróxido de sodio (0,81 g, 20,20 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y luego se ajustó el pH a 2,0 con ácido clorhídrico 1 M, luego se extrajo con acetato de etilo 60 mL (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1,5 g de ácido 5-terc-butoxicarbonil-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-2-carboxílico crudo (rendimiento del 82 %) como un aceite incoloro: MS (ES) *m/z* 269,1 (M + H).

*Paso 2. Preparación de 4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-*c*]piridina*



[0400] A una solución de ácido 5-terc-butoxicarbonil-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-2-carboxílico (1,00 g, 3,73 mmol) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (2 M, 20 mL, 10,73 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y obtener 462 mg de 4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-*c*]piridina cruda (rendimiento del 99 %) como un sólido blanco.

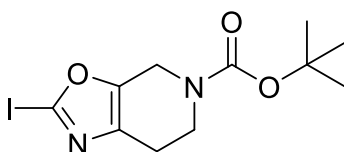
*Paso 3. Preparación de terc-butil 6,7-dihidro-4H-oxazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato*



[0401] A una solución de 4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-*c*]piridina (0,46 g, 3,72 mmol) en agua (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,62 g, 7,44 mmol, 1,71 mL) y bicarbonato de sodio (0,94 g, 11,10 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se extrajo con acetato de etilo 90 mL (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se

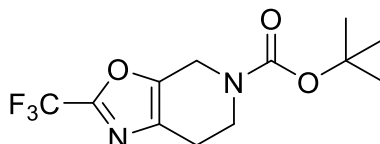
secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 4: 1, P1: R_f = 0,65 éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1/1) para obtener 1,0 g de 6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo en forma de aceite incoloro: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,78 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,50 (s, 9H); MS (ES-) m/z 225,2 (M + H).

Paso 4. Preparación de *terc*-butil 2-yodo-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato



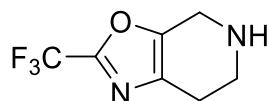
[0402] Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M, 6,69 mL) a -78 °C a una solución de 6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,46 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y se añadió cloruro de zinc (0,97 g, 7,13 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 30 minutos bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de yodo (2,26 g, 8,92 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio (40 mL) a 25 °C y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1, P1: R_f = 0,38 éter de petróleo/acetato de etilo = 500/1 a 1/1) para obtener 1,4 g de 2-yodo-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (rendimiento del 89 %) como un aceite incoloro: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,53 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,40 - 1,57 (m, 9H); LCMS: m/z = 351,0 (M+H).

Paso 5. Preparación de *terc*-butil 2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato



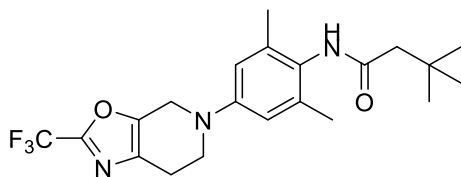
[0403] A una solución de 2-yodo-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato de *tert*-butilo (1,40 g, 4,00 mmol) en dimetilformamida (20 mL) se le añadió yoduro de cobre (1,52 g, 8,00 mmol), *N*-[bis(dimetilamino)fosforil]-*N*-metilmetanamina (0,72 g, 4,00 mmol, 0,70 mL) y 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acetato de metilo (1,54 g, 8,00 mmol, 1,02 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1, P1: R_f = 0,41 éter de petróleo/acetato de etilo = 500/1 a 1/1) para obtener 0,50 g de 2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato de *tert*-butilo (rendimiento del 43 %) como un aceite incoloro: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,58 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,50 (s, 9H); MS (ES-) m/z 293,1 (M+H).

*Paso 6. Preparación de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-*c*]piridina*



[0404] A una solución de 2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridina-5-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,71 mmol) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (2 M, 9,18 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, obteniéndose 0,328 g de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-*c*]piridina bruta en forma de aceite amarillo.

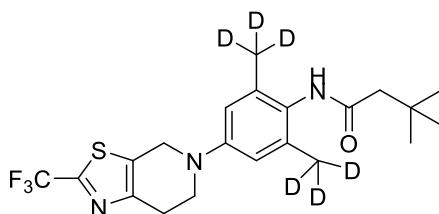
*Paso 7. Preparación de N-[2,6-dimetil-4-[2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridin-5-il]fenil]-3,3-dimetil-butanamida*



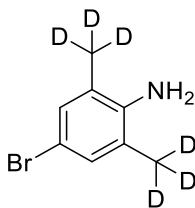
[0405] A una solución de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-*c*]piridina (0,17 g, 0,74 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) se le añadió carbonato de cesio (1,20 g, 3,69 mmol) y diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano;metanosulfonato; [2-[2-(metilamino)fenil]fenil]paladio(1+) (0,06 g, 0,07 mmol) y 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-tiazolo[5,4-*c*]azepina (0,22 g, 0,74 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente.

El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1, P1: R_f = 0,34, éter de petróleo/acetato de etilo = 500/ 1 a 1/ 1) para obtener 0,17 g de *N*-[2,6-dimetil-4-[2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[5,4-*c*]piridin-5-il]fenil]-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 55 %) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6,78 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,65 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,68 - 2,87 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,13 (s, 9H); LCMS *m/z* = 410,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 120: *N*-(2,6-bis(metil-*d*3)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida

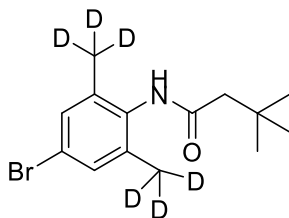


Paso 1. Preparación de 4-bromo-2,6-bis(metil-*d*3)anilina



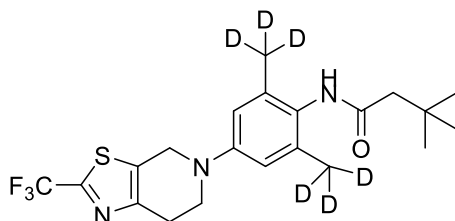
[0406] A una solución de 2,6-dimetilanilina[*d*6] (2,5 g, 19,7 mmol) en ácido acético (4 mL) se añadió una solución de bromo (1,0 mL, 19,7 mmol) en ácido acético (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión marrón resultante se diluyó con heptano, se filtró y el sólido se lavó con heptano. El sólido se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para obtener 3,6 g de 4-bromo-2,6-bis(metil-*d*3)anilina (rendimiento del 88 %) como un líquido púrpura que se utilizó sin purificación adicional: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (sm 2H); MS (ES⁺) *m/z* 206 and 208 (M+H).

Paso 2. Preparación de *N*-(4-bromo-2,6-bis(metil-*d*3)fenil)-3,3-dimetilbutanamida



[0407] A una solución de 4-bromo-2,6-bis(trideuteriometil)anilina (3,6 g, 17,5 mmol) en acetonitrilo (25 mL) a 0-5 °C se añadió cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo (2,5 mL, 18,3 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (3,8 mL, 21,0 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua helada (35 mL, 10 vol) y la suspensión resultante se filtró y se lavó con agua y luego con *n*-heptano. El sólido resultante se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 4 horas para proporcionar 5,1 g de *N*-(4-bromo-2,6-bis(metil-*d*3)fenil)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 96 %) como un polvo de color beige: ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7,22 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,14 (s, 9H); MS (ES⁺) *m/z* 306,1 (M+H).

Paso 3. Preparación de *N*-(2,6-bis(metil-*d*3)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida



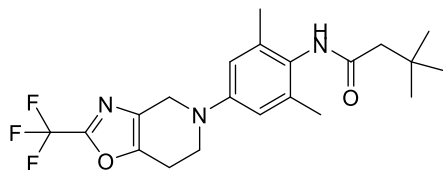
[0408] A un matraz se añadieron clorhidrato de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridina (2,00 g, 8,17 mmol), *N*-[4-bromo-2,6-bis(trideuteriometil)fenil]-3,3-dimetilbutanamida (2,49 g, 8,17 mmol), carbonato de cesio (6,66 g, 20,40 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL) (10 vol) a temperatura ambiente. La suspensión se desgasificó purgando con nitrógeno durante 30 min. A continuación, se añadió 2-diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano;[2-[2-(metilamino)fenil]fenil]-metilsulfonilo-paladio (0,21 g, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 mL, 10 vol.) y 2-MeTHF (20 mL, 10 vol.). La bicapa se filtró a través de celite. Las capas se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano (1:9 a 1:1)). Las fracciones que contenían el producto se combinaron

y se concentraron al vacío. El sólido resultante se disolvió en diclorometano y el producto se precipitó mediante la adición de exceso de heptano. La suspensión se filtró y el sólido filtrado se secó al vacío a 50 °C durante toda la noche para obtener 2,7 g de *N*-(2,6-bis(metil-*d*3)-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5 (4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida (rendimiento del 76 %) en forma de polvo blanco: ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-*d*6): δ 8,89 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,04 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* : 432,2 (*M* + *H*).

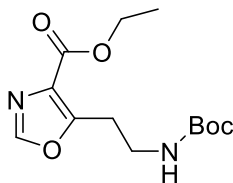
[0409] Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon de forma análoga al ejemplo 120 anterior (tal y como se ha descrito anteriormente), sustituyendo los materiales de partida adecuados cuando fue necesario y realizando los cambios oportunos en las condiciones experimentales según los conocimientos generales comunes. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa de fase inversa o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

EJEMPLO	Datos analíticos
121	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,26 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 3,77 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) <i>m/z</i> 415,2 (<i>M</i> + 1).

Ejemplo 136: *N*, *N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrooxazolo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida



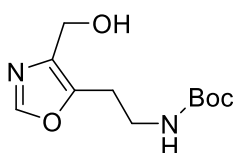
*Paso 1. Preparación de 5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)oxazol-4-carboxilato de etilo*



[0410] Se disolvió ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (20,00 g, 105,70 mmol, 1 eq) en THF (330 mL) y se añadió carbonil diimidazol (20,57 g, 126,84 mmol) en porciones a

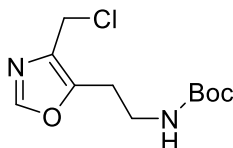
la solución. La mezcla resultante se calentó a 55 °C durante 1 hora y luego se enfrió a 0 °C. Se añadió 2-(metilenamino)acetato de etilo (14,35 g, 126,84 mmol) en una porción, seguido de DBU (19,31 g, 126,84 mmol, 19,12 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 2/1) para obtener 30 g de 5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)oxazol-4-carboxilato de etilo: MS (ES) *m/z* 229,0 (*M* + 1 - 56).

*Paso 2. Preparación de (2-(4-(hidroximetil)oxazol-5-il)etil)carbamato de *tert*-butilo*



[0411] A una solución de 5-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil]oxazol-4-carboxilato de etilo (27,0 g, 94,7 mmol) en THF (270 mL) se añadió LiBH₄ (2 M, 118,35 mL, 2,50 eq) en pequeñas porciones a 0 °C bajo N₂. La mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (300 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 0/1) para obtener 6 g de *N*-[2-[4-(hidroximetil)oxazol-5-il]etil]carbamato de *tert*-butilo: MS (ES+) *m/z* 265,0 (*M*+23).

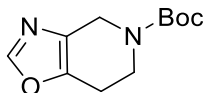
*Paso 3 Preparación de *tert*-butil (2-(4-(clorometil)oxazol-5-il)etil)carbamato*



[0412] A una solución de *N*-[2-[4-(hidroximetil)oxazol-5-il]etil]carbamato de *tert*-butilo (2 g, 8,26 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se añadió trietilamina (5,01 g, 49,53 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y luego se añadió gota a gota MsCl (4,73 g, 41,28 mmol). La mezcla se agitó a 0-25 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

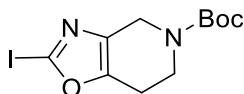
para proporcionar 2,4 g de *N*-[2-[4-(clorometil)oxazol-5-il]etil]carbamato de *terc*-butilo (2,4 g, crudo) como un aceite amarillo.

Paso 4. Preparación de *terc*-butil 6,7-dihidrooxazolo[4,5-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato



- 5 **[0413]** A una solución de *N*-[2-[4-(clorometil)oxazol-5-il]etil]carbamato de *terc*-butilo (2,40 g, 9,21 mmol) en DMF (240 mL) se añadió *terc*-butóxido de sodio (1,06 g, 11,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se separó entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se
10 secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para obtener 1,0 g de 6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo en forma de aceite amarillo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,77 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 1,47 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 225,1 (M+H-Boc).

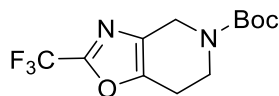
- 15 **Paso 5 Preparación de *terc*-butil 2-yodo-6,7-dihidrooxazolo[4,5-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato**



- [0414]** A una solución de 6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,45 g, 2,01 mmol) en THF (4,5 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 3,01 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y se añadió
20 gota a gota ZnCl₂ (0,44 g, 3,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de yodo (1,02 g, 4,01 mmol) en THF (4,5 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (10 mL) a 25 °C y, a continuación, se extrajo
25 con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, y se combinaron con un segundo lote de material bruto. Los residuos combinados se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 9/1) para obtener 780 mg de 2-yodo-6,7-

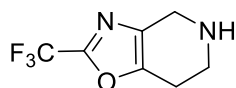
dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo en forma de goma amarillo pálido: MS (ES+) *m/z* 351,0 (M+1).

Paso 6. Preparación de *terc*-butil 2-(trifluorometil)-6,7-dihidrooxazolo[4,5-*c*]piridina-5(4*H*)-carboxilato



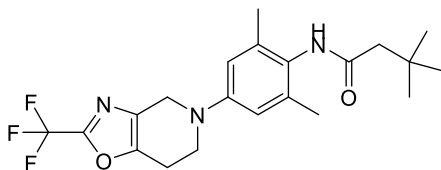
[0415] A una solución de 2-yodo-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,73 g, 2,08 mmol) y CuI (0,79 g, 4,17 mmol) en HMPA (7,00 mL) se añadió 2,2-difluoro-2-fluorosulfonilacetato de metilo (0,80 g, 4,17 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (condición FA) para proporcionar 210 mg de 2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo: MS (ES+) *m/z* 237,0 (M+1).

Paso 7. Preparación de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-*c*]piridina



[0416] A una solución de 2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,21 g, 0,72 mmol) en EtOAc (2,00 mL) se añadió HCl/EtOAc (2 M, 8 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se utilizó directamente sin purificación adicional. Se obtuvo 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-*c*]piridina (145 mg, HCl) como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,84 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,51 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

Paso 8. Preparación de *N N*-(2,6-dimetil-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrooxazolo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)fenil)-3,3-dimetilbutanamida



[0417] A una solución de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridina (0,115 g, 0,598 mmol) y *N*-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butanamida (0,178 g, 0,598 mmol) en dioxano (3,50 mL) se añadió Cs₂CO₃ (0,585 g, 1,800 mmol) y RuPhos Pd G3 (0,051 g, 0,059 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de 3-etilo = 1/0 a 3/1) para proporcionar 90 mg de *N*-[2,6-dimetil-4-[2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4*H*-oxazolo[4,5-c]piridin-5-il]fenil]-3,3-dimetilbutanamida como un sólido amarillo: ¹H NMR: δ 8,89 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,05 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 410,2 (*M*+1).

Actividad biológica

Ensayo del canal de potasio Kv7,2/Kv7,3

[0418] Este ensayo de flujo de potasio emplea el colorante sensible al potasio y permeable a las células, IPG-2 AM, para cuantificar el flujo de iones de potasio a través de los canales de potasio. En general, las células TREX HEK 293 o HEK 293 se transfectaron de forma estable con un vector de expresión inducible o no inducible que contenía el ADNc de longitud completa que codifica el Kv7,2/Kv7,3 humano deseado o en combinación con otro ADNc de longitud completa para un segundo canal de potasio Kv7 humano deseado. Las líneas celulares que expresan canales de potasio se indujeron con tetraciclina (1 µg/mL), si era necesario, y se sembraron en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (PDL) en medio de cultivo (DMEM, que contenía 10 % de FBS y 1 % de L-glutamina). Tras la incubación durante la noche, se retiró el medio de cultivo y se cargaron las células con 5 µM de colorante IPG-2 AM durante 1 hora en tampón de ensayo (140 mM NaCl, 20 mM RbCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES (tampón de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico), 10 mM glucosa, ajustado con Tris a pH 7,4). Se eliminó el exceso de tinte y las células se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos con o sin compuesto de prueba. Se utilizó un µCell FDSS de Hamamatsu para realizar una adición 1:1 de tampón de desafío K (150 mM NaCl, 10 mM HEPES, 2 mM CaCl₂, 10 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 10 mM glucosa, ajustado con Tris a pH 7,4 para Kv7,2/Kv7,3 humano) y leer simultáneamente las placas a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión de 558 nm. La entrada de potasio

mediada por canales no de potasio se determinó en presencia de DMSO, y la entrada máxima se determinó en presencia de un modulador del canal Kv7.x conocido. Para cada compuesto de prueba, se generó una curva de concentración-respuesta con 16 puntos de concentración, una dilución seriada de 2 veces a partir de 30 μM y se determinó un valor de CE_{50} .

- 5 **[0419]** Los compuestos proporcionados en este documento son potenciadores de los canales de potasio Kv7,2/Kv7,3 como se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2

EJEMPLO	Kv7,2/ Kv7,3 CE_{50} (μM)	EJEMPLO	Kv7,2/ Kv7,3 CE_{50} (μM)
1	++++	65	++++
2	+++	66	++++
3	+	67	++++
4	+++	68	++++
5	+++	69	++++
6	+++	70	+
7	++++	71	++++
8	++	72	++++
9	++++	73	++++
10	++++	74	++++
11	+++	75	++++
12	++++	76	++++
13	++++	77	++++
14	++++	78	++++
15	++++	79	++++
16	++++	80	++++
17	++++	81	++++
18	++++	82	++++
18a	++++	83	++++
18b	++++	84	++++

EJEMPLO	Kv7,2/ Kv7,3 CE₅₀ (μM)	EJEMPLO	Kv7,2/ Kv7,3 CE₅₀ (μM)
19	++++	85	++++
19a	+	86	+++
19b	++++	87	++++
20	++++	88	++++
21	++++	89	++++
22	++++	90	++++
23	++++	91	++++
24	+++	92	++++
25	++	93	++++
26	++++	94	++++
27	++++	95	++++
28	++++	96	+++
29	++++	97	++++
30	++++	98	++
31	++++	99	+
32	++++	100	+++
33	++++	101	+
34	++++	102	+
35	++++	103	++++
36	++++	104	++++
37	++++	105	++++
38	++++	106	++++
39	++++	107	++++
40	++++	108	++++
41	++++	109	++++
42	++++	110	++++
43	++++	111	++++
44	++++	112	++++

EJEMPLO	Kv7,2/ Kv7,3 CE ₅₀ (μM)	EJEMPLO	Kv7,2/ Kv7,3 CE ₅₀ (μM)
45	++++	113	++++
46	++++	114	++++
47	++++	115	++++
48	+++	116	++++
49	++++	117	++++
50	++++	118	++++
51	++++	119	++++
52	++++	122	++++
53	++++	123	++++
54	++++	124	++++
55	++++	125	++++
56	++++	126	++++
57	++++	127	++++
58	++++	128	++++
59	++++	129	++++
60	+++	130	++++
61	++++	131	++++
62	++++	132	++
63	++++	133	++++
64	++++	135	++++

Para valores de EC₅₀:

++++ indica un valor menor a 1 μM

+++ indica un valor de 1 a 10 μM

++ indica un valor de entre 10 y 30 μM

+ indica un valor de 30 μM o más

5

EQUIVALENTES Y ALCANCE

[0420] En las reivindicaciones, los artículos tales como "un", "una" y "el" pueden significar uno o más, a menos que se indique lo contrario o se desprenda claramente del contexto. Las

reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, empleados o son relevantes de otro modo para un producto o proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o se desprenda claramente del contexto. La presente divulgación incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea o es relevante de otro modo en un producto o proceso determinado. La presente divulgación incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo, están presentes, se emplean o son relevantes de otro modo en un producto o proceso determinado.

[0421] Además, la presente divulgación abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones que se encuentren en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan en forma de *listas*, por ejemplo, en formato de grupo Markush, también se divulga cada subgrupo de los elementos, y cualquier elemento puede eliminarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la presente divulgación, o aspectos de la presente divulgación, se refieren a elementos y/o características particulares, ciertas modalidades de la presente divulgación o aspectos de la presente divulgación consisten, o consisten esencialmente, en dichos elementos y/o características. En aras de la simplicidad, dichas modalidades no se han expuesto específicamente *in haec verba* en el presente documento. También se señala que los términos "que comprende" y "que contiene" pretenden ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o pasos adicionales. Cuando se indican rangos, se incluyen los criterio de valoración. Además, a menos que se indique lo contrario o se desprenda claramente del contexto y la comprensión de un experto en la materia, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor específico o subrango dentro de los rangos indicados en diferentes modalidades de la presente divulgación, con una precisión de una décima de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0422] Esta solicitud hace referencia a varias patentes concedidas, solicitudes de patente publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, todos los cuales se incorporan aquí como

referencia. Si existe algún conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la presente especificación, prevalecerá la especificación. Además, cualquier modalidad concreta de la presente divulgación que se encuentre dentro del estado de la técnica puede quedar explícitamente excluida de una o varias de las reivindicaciones. Dado que tales modalidades se consideran conocidas por un experto en la materia, pueden excluirse aunque la exclusión no se establezca explícitamente en el presente documento. Cualquier modalidad concreta de la presente divulgación puede excluirse de cualquier reivindicación, por cualquier motivo, esté o no relacionado con la existencia de antecedentes técnicos.

[0423] Los expertos en la técnica reconocerán o podrán determinar, mediante experimentos rutinarios, muchos equivalentes a las modalidades específicas descritas en el presente documento. El alcance de las presentes modalidades descritas en el presente documento no pretende limitarse a la descripción anterior, sino que se establece en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica comprenderán que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones a esta descripción sin apartarse del espíritu o el alcance de la presente divulgación, tal y como se define en las siguientes reivindicaciones.