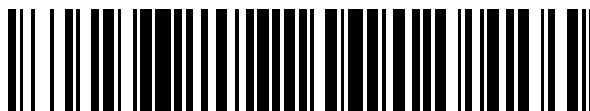


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 491**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2011 PCT/US2011/042716**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12003405**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011 E 11734221 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2588465**

54 Título: **Estimuladores de GCs**

30 Prioridad:

26.10.2010 US 406845 P

12.04.2011 US 201161474563 P

30.06.2010 US 360236 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.07.2017

73 Titular/es:

**IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
301 Binney Street, 2nd Floor
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**KIM, CHARLES;
NAKAI, TAKASHI;
WAI-HO LEE, THOMAS;
MOORE, JOEL;
PERL, NICHOLAS, ROBERT;
ROHDE, JASON;
IYENGAR, RAJESH, R.;
MERMERIAN, ARA y
FRETZEN, ANGELIKA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 623 491 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Estimuladores de GCs

5 Esta solicitud reivindica los beneficios de la Solicitud Provisional de EE.UU. núms. 61/360.236, presentada el 30 de junio de 2010, 61/406.845, presentada el 26 de octubre de 2010 y 61/474.563, presentada el 12 de abril de 2011, las descripciones de dichas solicitudes se incorporan en la presente memoria por referencia.

Campo de la invención

La presente descripción se refiere a estimuladores de guanilato ciclasa soluble (GCs), formulaciones farmacéuticas de los mismos y su uso, solos o en combinación con uno o más agentes adicionales, para tratar y/o prevenir varias enfermedades, en donde un aumento en la concentración de óxido nítrico (NO) sería deseable.

10 **Fundamento de la invención**

La guanilato ciclasa soluble (GCs) es el receptor principal para óxido nítrico (NO) *in vivo*. La GCs puede activarse *por medio de* mecanismos tanto no dependientes como no independientes. En respuesta a esta activación, la GCs convierte GTP en el segundo mensajero GMP cíclico (GMPc). El nivel aumentado de GMPc, a su vez, modula la actividad de los efectores corriente abajo que incluyen proteína quinasas, fosfodiesterasas (PDEs) y canales iónicos.

15 En el cuerpo, NO se sintetiza a partir de arginina y oxígeno mediante varias enzimas óxido nítrico sintasa (NOS) y por reducción secuencial de nitrato inorgánico. Se han identificado tres isoformas distintas de NOS: NOS inducible (iNOS o NOS II) encontrada en células macrófagas activas; NOS neuronal constitutiva (nNOS o NOS I), implicada en la neurotransmisión y potenciación a largo plazo; y NOS endotelial constitutiva (eNOS o NOS III) que regula la relajación del músculo liso y la presión sanguínea.

20 La evidencia experimental y clínica indica que la biodisponibilidad y/o reactividad reducidas a NO producido de forma endógena contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular, endotelial, renal y hepática, además de disfunción eréctil. En particular, la ruta de señalización de NO está alterada en las enfermedades cardiovasculares, incluyendo, por ejemplo, la hipertensión sistémica y pulmonar, fallo cardiaco, ictus, trombosis y aterosclerosis.

25 La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad caracterizada por elevación sostenida de presión sanguínea en la vasculatura pulmonar (arteria pulmonar, vena pulmonar y capilares pulmonares), que da por resultado la hipertrofia cardiaca derecha, llevando eventualmente al fallo cardiaco derecho y la muerte. En la HP, la bioactividad de NO y otros vasodilatadores tales como prostaciclina se reduce, mientras la producción de vasoconstrictores endógenos tales como endotelina se aumenta, dando por resultado la excesiva vasoconstricción pulmonar. Los estimuladores de GCs se han usado para tratar la HP porque promueven la relajación del músculo liso, que lleva a la vasodilatación.

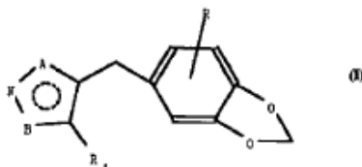
30 El tratamiento con estimuladores de GCs no independientes también promovió la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso de conejos, ratas y seres humanos sanos, provocando la erección del pene, indicando que los estimuladores de GCs son útiles para tratar la disfunción eréctil.

35 Los estimuladores de GCs no independientes, hemo-dependientes, tal como los descritos en esta memoria, tienen varias características diferenciadoras importantes, que incluyen la dependencia crucial en la presencia del resto hemo prostético reducido para su actividad, la activación enzimática sinérgica fuerte cuando se combinan con NO y la estimulación de la síntesis de GMPc por estimulación directa de la GCs, independiente de NO. El compuesto de bencilindazol YC-1 fue el primer estimulador de GCs en identificarse. Los estimuladores de GCs adicionales con potencia y especificidad mejoradas para GCs ya se han desarrollado. Estos compuestos se ha mostrado que

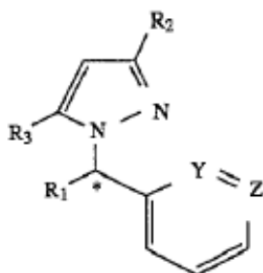
40 producen efectos anti-agregantes, anti-proliferativos y vasodilatadores.

Como los compuestos que estimulan la GCs de una manera no independiente ofrecen considerables ventajas sobre otras terapias alternativas actuales, hay una necesidad de desarrollar nuevos estimuladores de GCs. Serían útiles en la prevención, gestión y tratamiento de trastornos tales como hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, fallo cardiaco, aterosclerosis, inflamación, trombosis, fibrosis y fallo renal, cirrosis hepática, disfunción eréctil y otros trastornos cardiovasculares.

45 El documento WO 2010/020366 describe 5-aminopirazoles sustituidos con 4-azabicyclico y su uso como aglutinantes del receptor de adenosina. El documento WO 97/15570 describe productos de la fórmula siguiente y su uso como un medicamento.



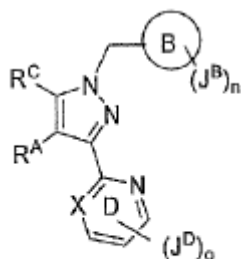
El documento US 5 470 862 describe compuestos pirazolilo sustituidos de la fórmula siguiente que son útiles como anestésicos intravenosos.



- 5 El documento WO 00/27394 describe derivados pirazol e indazol como activadores de la guanilato ciclasa soluble. El documento WO 2004/013135 describe derivados 2-fenilpiridin-4-il heterociclilo que son inhibidores del factor de crecimiento transformante. El documento WO 2004/069158 describe pirazoles sustituidos que son útiles como antagonistas del receptor de glucagón. Selwood David et al. "Synthesis and biological evaluation of novel pyrazoles and indazoles as activators of the nitric oxide receptor, soluble guanylate cyclase", Journal of medicinal chemistry, vol 44, no.1, 4 de enero de 2001, páginas 78-93, describe pirazoles e indazoles como estimuladores de la guanilato ciclasa solubles. Zabel David et al. "Iron and Cobalt complexes of tridentate N-donor ligands in ethylene polymerisation: efficient shielding of the active sites by simple phenyl groups", European Journal of Inorganic Chemistry, no.23, 2008, páginas 3648-3654, describe 2,6-bis[5-butil-1-(4-nitrofenil)pirazol-3-il]piridina como un ligando. Tarrago G et al. "Orientation de la reaction d'alkylation des pyrazoles dans des conditions neutres et en catalyse par transfert de phase", Journal of heterocyclic chemistry, vol. 17, no.1, 1 de enero de 1980. páginas 137-142, describe la síntesis de varios derivados pirazol.
- 10
- 15

Compendio de la invención

La presente invención se dirige a compuestos según la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



Fórmula I

En donde:

- 20 el anillo B es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos anulares de nitrógeno;
n es un número entero seleccionado de 1 a 3;
- cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-OR^B$; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^3 ;
- 25 cada R^B se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} o un grupo cicloalifático C_{3-8} ; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho y cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho están opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^3 ;
- cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}) o $-O$ (haloalquilo C_{1-4});
- X se selecciona de N, $C-J^D$ o C-H;
- 30 o es un número entero seleccionado de 0 a 3;
- cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-CN$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$, un grupo alifático C_{1-6} , $-(alifático C_{1-6})-$

- 5 R^D , un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo fenilo dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;
- 10 cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(\text{alifático } C_{1-6})-R^f$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;
- 15 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(\text{alifático } C_{1-6})-R^f$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;
- 20 cada R^f se selecciona independientemente de un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está sustituido opcionalmente e independientemente por hasta 3 ejemplos de R^5 ;
- 25 de forma alternativa, dos ejemplos de R^D unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^D , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ; o
- 30 de forma alternativa, un ejemplo de R^D unido a un átomo de carbono, oxígeno o azufre de J^D y un ejemplo de R^d unido a un átomo de nitrógeno del mismo J^D , junto con dicho carbono, oxígeno o azufre y dicho átomo de nitrógeno del mismo J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;
- 35 cada R^5 se selecciona independientemente de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-4} , un aralquilo C_{7-12} , anillo cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OCOR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^6$, fenilo o un grupo oxo; en donde cada grupo fenilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-\text{O}(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $-\text{O}(\text{haloalquilo } C_{1-4})$; y en donde cada aralquilo C_{7-12} dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;
- 45 cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} , un alqueno C_{2-4} , fenilo, un aralquilo C_{7-12} o un anillo cicloalquilo C_{3-8} ; en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-4} , cada uno de dicho alqueno C_{2-4} , cada fenilo dicho, cada aralquilo C_{7-12} dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;
- 50 de forma alternativa dos ejemplos de R^6 unidos al mismo átomo de nitrógeno de R^5 , junto con dicho átomo de nitrógeno de R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; o
- 55 de forma alternativa, un ejemplo de R^6 unido a un átomo de nitrógeno de R^5 y un ejemplo de R^6 unido a un átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , junto con dicho nitrógeno y dicho átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;

o, de forma alternativa, dos grupos J^D unidos a dos átomos del anillo D vecinos, tomados junto con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que dan por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), -O(haloalquilo C₁₋₄), oxo o fenilo; en donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente e independientemente con hasta tres ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄),

R^C se selecciona de -CN, alquilo C₁₋₆ o un anillo C;

10 el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros o dicho heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros, contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S; en donde dicho anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros no es un anillo 1,3,5-triazinilo; y en donde dicho fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C ;

20 cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^H, -SR^H, -N(R^H)₂, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho y cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷; o de forma alternativa, dos grupos J^C unidos a dos átomos del anillo C vecinos, tomados junto con dos átomos del anillo C vecinos dichos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que da por resultado un anillo C condensado; en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

30 cada R^H se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷;

35 de forma alternativa, dos ejemplos de R^H unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^C , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^C , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁷; o

cada R⁷ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, anillo cicloalquilo C₃₋₈, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, o un grupo oxo; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

40 cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

45 alternativamente, dos ejemplos de R⁸ unidos al mismo átomo de nitrógeno de R⁷, junto con dicho átomo de nitrógeno de R⁷, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;

R^A se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

con la condición de que cuando el anillo B es fenilo no sustituido y el anillo D es pirimidinilo no sustituido (X es N y o es cero), R^C no es metilo o etilo.

50 La invención también proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad, afección de salud o trastorno en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar, sola o en terapia de combinación, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto; en donde la enfermedad, afección de salud o trastorno es un trastorno/afección vascular periférica o cardíaca, o un trastorno del sistema urogenital que puede beneficiarse de la estimulación de GCs.

55

Descripción detallada de la invención

Se hará ahora referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas de acompañamiento. Mientras la invención se describirá en conjunto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas realizaciones. Más bien, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse en el alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. La presente invención no está limitada a los métodos y materiales descritos en la presente memoria, sino que incluye cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria que podrían usarse en la práctica de la presente invención. En el caso de que una o más de las referencias bibliográficas, patentes o materiales similares incorporados difieran de o contradigan dicha solicitud, que incluye, aunque no está limitada a términos definidos, uso de términos, técnicas descritas o similares, definidos, esta solicitud tiene el control.

Definiciones y terminología general

Para el propósito de esta descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, y el Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. 1994. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Smith, M. B. y March, J., Eds. John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, que se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Como se describe en esta memoria, los compuestos de Fórmula I pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra de forma general a continuación, o como se ejemplifica por clases, subclases y especies particulares de la invención. La frase "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Si un radical o estructura sustituyente no se identifica o define como "opcionalmente sustituido", el radical o estructura sustituyente no está sustituido. Como será evidente para un experto en la técnica, los grupos tales como -H, halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂ o -OCF₃ no serían grupos sustituibles.

La frase "hasta", como se usa en esta memoria, se refiere a cero o cualquier número entero que sea igual o menor que el número que sigue a la frase. Por ejemplo, "hasta 3" significa cualquiera de 0, 1, 2 o 3. Como se describe en esta memoria, un intervalo numérico especificado de átomos incluye cualquier número entero en él. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos. Cuando se da cualquier variable más de una vez en cualquier posición, su definición en cada caso es independiente de cualquier otro suceso.

La selección de sustituyentes y combinaciones concebidas por esta descripción son solo aquellas que dan por resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. Dichas elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos en la técnica y pueden determinarse sin experimentación indebida. El término "estable", como se usa en esta memoria, se refiere a compuestos que no están esencialmente alterados cuando se someten a condiciones para tener en cuenta su producción, detección, y en algunas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, un compuesto estable o químicamente viable es uno que no está esencialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 25°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Un compuesto, tal como los compuestos de Fórmula I u otros compuestos descritos en esta memoria, pueden estar presentes en su forma libre (por ejemplo, una forma amorfa, o una forma cristalina o polimorfos). Bajo ciertas condiciones, los compuestos pueden formar también sales. Tal y como se usa en la presente memoria, el término co-forma es sinónimo con el término forma cristalina multi-componente. Cuando uno de los componentes en la co-forma ha transferido claramente un protón al otro componente, la co-forma resultante se denomina como una "sal". La formación de una sal se determina por cómo de grande es la diferencia en los pK_as entre las partes que forman la mezcla.

A menos que solo uno de los isómeros se dibuje o nombre específicamente, las estructuras representadas en esta memoria se entiende que incluyen también todas las formas estereoisoméricas (por ejemplo enantioméricas, diastereoméricas, atropoisoméricas e isoméricas cis-trans) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico, las configuraciones *R_a* y *S_a* para cada eje asimétrico, las configuraciones de doble enlace (*Z*) y (*E*), y los isómeros conformacionales *cis* y *trans*. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos además de los racematos, y mezclas de enantiómeros, diastereómeros e isómeros *cis-trans* (doble enlace o conformacional) de los actuales compuestos están dentro del alcance de la presente descripción. A menos que se afirme otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente descripción están dentro del alcance de la descripción.

La presente descripción también abarca compuestos marcados de forma isotópica que son idénticos a los enumerados en esta memoria, salvo por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Ciertos compuestos marcados de forma isotópica de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución en tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono 14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, vida media in vivo aumentada o necesidades de dosis disminuidas) y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados de forma isotópica de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos de esta memoria posteriores, sustituyendo un reactivo marcado de forma isotópica por un reactivo no marcado de forma isotópica.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en esta memoria, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos y en aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos. Grupos alifáticos adecuados incluyen, aunque no están limitados a, grupos alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados o no sustituidos. Ejemplos específicos de grupos alifáticos incluyen, aunque no están limitados a: metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, vinilo, sec-butilo, terc-butilo, butenilo, propargilo, acetileno y similares.

El término "alquilo", como se usa en esta memoria, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado. A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-20 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono o 1-3 átomos de carbono). Ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 , carbono-carbono, en donde el radical alqueno incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o de forma alternativa, orientaciones "E" y "Z". A menos que se especifique otra cosa, un grupo alqueno contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, 2-20 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono o 2-3 átomos de carbono). Los ejemplos incluyen, aunque no están limitados a, vinilo, alilo y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquino contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, 2-20 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono o 2-3 átomos de carbono). Los ejemplos incluyen, aunque no están limitados a etinilo, propinilo y similares.

El término "carbocíclico" se refiere a un sistema anular formado solo por átomos de carbono e hidrógeno. A menos que se especifique otra cosa, a lo largo de esta descripción, carbociclo se usa como un sinónimo de "carbociclo no aromático" o "cicloalifático". En algunos ejemplos el término puede usarse en la frase "carbociclo aromático", y en este caso se refiere a un "grupo arilo" como se define a continuación.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo no aromático", "carbociclilo no aromático", "carbocíclico no aromático") se refiere a un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero que no es aromático, y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, un grupo cicloalifático puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, condensado, espiro o con puente. En una realización, el término "cicloalifático" se refiere a un hidrocarburo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ monocíclico o un hidrocarburo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ bicíclico. En algunas realizaciones, cualquier anillo individual en un sistema anular bicíclico o tricíclico tiene 3-7 miembros. Grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, aunque no están limitados a, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino. Ejemplos de grupos alifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, norbornilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

El término "cicloalifático" también incluye sistemas anulares policíclicos en que el anillo carbocíclico no aromático puede "condensarse" a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos, aromáticos o no aromáticos, o combinaciones de los mismos, mientras el radical o punto de unión está en el anillo carbocíclico no aromático.

5 "Heterociclo" (o "heterociclilo" o "heterocíclico"), como se usa en esta memoria, se refiere a un sistema anular en que uno o más miembros anulares son un heteroátomo independientemente seleccionado, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero que no es aromático, y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, durante toda esta descripción, heterociclo se usa como un sinónimo de "heterociclo no aromático". En algunos ejemplos el término puede usarse en la frase "heterociclo aromático", y en este caso se refiere a un "grupo heteroarilo" como se define a continuación. El término
10 heterociclo también incluye sistemas anulares heterocíclicos condensados, espiro o con puente. A menos que se especifique otra cosa, un heterociclo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas realizaciones, el heterociclo tiene 3-18 miembros anulares en que uno o más miembros anulares es un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre o nitrógeno, y cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros anulares. En otras realizaciones, un heterociclo puede ser un monociclo que tiene 3-7 miembros anulares (2-6 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos) o un biciclo que tiene 7-10 miembros anulares (4-9 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos). Ejemplos de sistemas anulares heterocíclicos bicíclicos incluyen, aunque no están limitados a: adamantanilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo.

Como se usa en esta memoria, el término "heterociclo" también incluye sistemas anulares policíclicos en donde el anillo heterocíclico está condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, o con combinaciones de los mismos, mientras el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico.
20

Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, aunque no están limitados a, los siguientes monociclos: 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo; y los siguientes biciclos: 3-1H-benzimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-benzimidazol-2-ona, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidroimidazol-2-ona.
25

Como se usa en esta memoria, el término "arilo" (como en "anillo arilo" o "grupo arilo"), usado solo o como parte de un resto mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi", "ariloxialquilo", se refiere a un sistema anular carbocíclico en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, un grupo arilo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y contener 6-18 miembros anulares. El término también incluye sistemas anulares policíclicos donde el anillo arilo está condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, o con combinaciones de los mismos, mientras el radical o punto de unión está en el anillo arilo. Ejemplos de anillos arilo incluyen, aunque no están limitados a fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetralino, fluorenilo y antraceno.
30
35

El término "aralquilo" se refiere a un radical que tiene un anillo arilo sustituido con un grupo alquileo, en donde el extremo abierto del grupo alquileo permite al radical aralquilo unirse a otra parte del compuesto de Fórmula I. El grupo alquileo es un grupo hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, bivalente. Como se usa en esta memoria, el término "aralquilo C₇₋₁₂" significa un radical aralquilo en donde el número total de átomos de carbono en el anillo arilo y el grupo alquileo combinado es 7 a 12. Ejemplos de "aralquilo" incluyen, aunque no están limitados a, un anillo fenilo sustituido por un grupo alquileo C₁₋₆, por ejemplo, bencilo y feniletilo, y un grupo naftilo sustituido por un grupo alquileo C₁₋₂.
40

El término "heteroarilo" (o "heteroaromático" o "grupo heteroarilo" o "heterociclo aromático") usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi" se refiere a un sistema anular en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y contiene uno o más heteroátomos, en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros anulares y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, un sistema anular heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y tener un total de cinco a catorce miembros anulares. En una realización, todos los anillos en un sistema heteroarilo son aromáticos. También están incluidos en esta definición radicales heteroarilo donde el anillo heteroarilo está condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, o combinaciones de los mismos, mientras el radical o punto de unión está en el anillo heteroarilo. El sistema heteroaromático 6, 5 bicíclico, como se usa en esta memoria, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros condensado con un segundo anillo de cinco miembros en donde el radical o punto de unión está en el anillo de seis miembros.
45
50

Los anillos heteroarilo incluyen, aunque no están limitados a los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,
55
60

1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, y los siguientes biciclos: benzimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzopirazinilo, benzopiranonilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

5 Como se usa en esta memoria, "ciclo" (o "cíclico" o "resto cíclico") abarca sistemas anulares mono-, bi- y tri-cíclicos que incluyen cicloalifático, heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

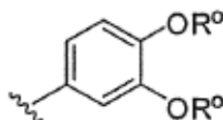
Los sistemas anulares bicíclicos "condensados" comprenden dos anillos que comparten dos átomos anulares adyacentes.

10 Los sistemas anulares bicíclicos "con puente" comprenden dos anillos que comparten tres o cuatro átomos anulares adyacentes. Como se usa en esta memoria, el término "puente" se refiere a un átomo o una cadena de átomos que conecta dos partes diferentes de una molécula. Los dos átomos que están conectados a través del puente (normalmente pero no siempre, dos átomos de carbono terciarios) se denominan como "cabezas de puente". Además del puente, las dos cabezas de puente están conectadas por al menos dos de átomos individuales o cadenas de átomos. Ejemplos de sistemas anulares bicíclicos con puente incluyen, aunque no están limitados a, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Los sistemas anulares bicíclicos "espiro" (normalmente un átomo de carbono cuaternario) entre los dos anillos.

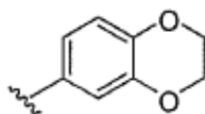
20 El término "átomo anular" se refiere a un átomo tal como C, N, O o S que es parte del anillo de un grupo aromático, un grupo cicloalifático o un anillo heteroarilo. Un "átomo anular sustituible" es un átomo de carbono o nitrógeno anular unido a al menos un átomo de hidrógeno. El hidrógeno puede sustituirse opcionalmente con un grupo sustituyente adecuado. Así, el término "átomo anular sustituible" no incluye átomos de nitrógeno o carbono anulares que se comparten cuando dos anillos están condensados. Además, "átomo anular sustituible" no incluye átomos de carbono o nitrógeno anulares cuando la estructura representa que están ya unidos a uno o más restos distintos de hidrógeno y no están disponibles los hidrógenos para la sustitución.

25 "Heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio, la forma cuaternaria de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico o heteroarilo, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

30 En algunas realizaciones, dos sucesos independientes de una variable pueden tomarse juntos con el(los) átomo(s) al(a los) que cada variable está unido para formar un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo, de 5-8 miembros, o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros. Anillos ejemplares que se forman cuando dos sucesos independientes de un sustituyentes se toman juntos con el(los) átomo(s) al(a los) que cada variable está unido incluyen, aunque no están limitados a los siguientes: a) dos sucesos independientes de un sustituyente que están unidos al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, donde ambos sucesos del sustituyente se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un anillo heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo o arilo, en donde el grupo está unido al resto de la molécula mediante un único punto de unión; y b) dos sucesos independientes de un sustituyente que están unidos a diferentes átomos y se toman juntos con ambos de esos átomos para formar un anillo heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo o arilo, en donde el anillo que se forma tiene dos puntos de unión con el resto de la molécula. Por ejemplo, donde un grupo fenilo está sustituido con dos sucesos de R⁰ como en la Fórmula D1:

D₁

40 estos dos sucesos de R⁰ se toman juntos con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo condensado que contiene oxígeno de 6 miembros como en la Fórmula D2:

D₂

Se apreciará que una variedad de otros anillos pueden formarse cuando dos sucesos independientes de un sustituyente se toman juntos con el(los) átomo(s) al(a los) que cada sustituyente está unido y que los ejemplos detallados anteriormente no se pretende que sean limitantes.

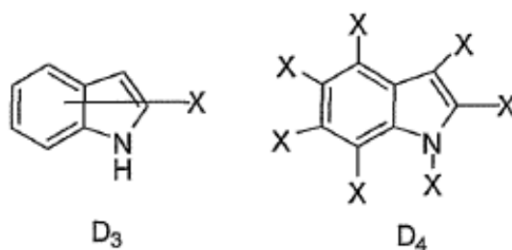
5 En algunas realizaciones, una cadena alquilo o alifática puede interrumpirse opcionalmente con otro átomo o grupo. Esto significa que una unidad metileno de la cadena alquilo o alifática puede reemplazarse opcionalmente con dicho otro átomo o grupo. A menos que se especifique otra cosa, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Las interrupciones opcionales pueden ocurrir tanto en la cadena y/o como en cualquier extremo de la cadena; es decir, tanto en el o los puntos de unión al resto de la molécula y/o como en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden ser adyacentes entre sí en una cadena siempre que resulte en un compuesto químicamente estable. A menos que se especifique otra cosa, si el reemplazo o interrupción ocurre en un extremo terminal de la cadena, el átomo de reemplazo está unido a un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ estuviera opcionalmente interrumpido con $-\text{O}-$, el compuesto resultante podría ser $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. En otro ejemplo, si el conector divalente $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ estuviera opcionalmente interrumpido con $-\text{O}-$, el compuesto resultante podría ser $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$.
 10 Los reemplazos opcionales también pueden reemplazar completamente todos los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, una cadena alifática C_3 puede reemplazarse opcionalmente por $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, y $-\text{N}(\text{R}')-$ para formar $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ (una urea).

20 En general, el término “vecinal” se refiere a la disposición de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes están unidos a átomos de carbono adyacentes.

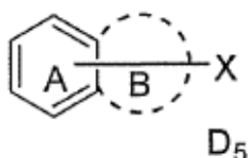
En general, el término “geminal” se refiere a la disposición de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono.

25 Los términos “de forma terminal” y “de forma interna” se refieren a la posición de un grupo en un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente al final del sustituyente no unido adicionalmente al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir, $\text{R}^x\text{O}(\text{O})\text{C}$ -alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi usado de forma terminal. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en el medio de un sustituyente al final del sustituyente unido al resto de la estructura química. Alquilarcoxi (por ejemplo, alquil- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ o alquil- $\text{O}(\text{CO})-$) y alquilcarboxiarilo (por ejemplo, alquil- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -aril- o alquil- $\text{O}(\text{CO})$ -aril-) son ejemplos de grupos carboxi usados de forma interna.

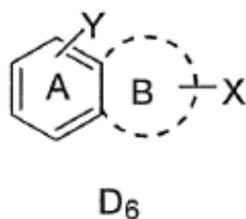
30 Como se describe en esta memoria, un enlace dibujado de un sustituyente al centro de un anillo en un sistema anular múltiple (como se muestra a continuación), representa la sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible en cualquiera de los anillos en el sistema anular múltiple. Por ejemplo, la fórmula D3 representa la posible sustitución de cualquiera de las posiciones mostradas en la fórmula D4:



35 Esto se aplica también a sistemas anulares múltiples condensados a sistemas anulares opcionales (que podrían representarse por líneas discontinuas). Por ejemplo, en la Fórmula D5, X es un sustituyente opcional tanto para el anillo A como para el anillo B.



40 Si, sin embargo, dos anillos en un sistema anular múltiple tienen cada uno diferentes sustituyentes dibujados desde el centro de cada anillo, entonces, a menos que se especifique otra cosa, cada sustituyente solo representa la sustitución en el anillo al que está unido. Por ejemplo, en la Fórmula D6, Y es un sustituyente opcional para el anillo A solo, y X es un sustituyente opcional para el anillo B solo.



Como se usa en esta memoria, los términos “alcoxi” o “alquiltio” se refieren a un grupo alquilo, como se define anteriormente, unido a la molécula, o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi” es decir, -O-alquilo) o un átomo de azufre (“alquiltio” es decir, -S-alquilo).

- 5 Los términos “alcoxialquilo” C_{n-m} , “alcoxialqueno” C_{n-m} , “alcoxialifático” C_{n-m} y “alcoxialcoxi” C_{n-m} significan alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituidos con uno o más grupos alcoxi, en donde el número total de carbonos combinado de los grupos alquilo y alcoxi, grupos alqueno y alcoxi, grupos alifático y alcoxi o grupos alcoxi y alcoxi, combinados, como puede ser el caso, está entre los valores de n y m . Por ejemplo, un alcoxialquilo C_{4-6} tiene un total de 4-6 carbonos divididos entre la parte alquilo y alcoxi; por ejemplo, puede ser
- 10 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$.

Cuando los restos descritos en el párrafo anterior se sustituyen opcionalmente, pueden sustituirse en cualquiera o ambas de las partes en cualquier lado del oxígeno o azufre. Por ejemplo, un alcoxialquilo C_4 opcionalmente sustituido podría ser, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_2(Me)CH_3$ o $-CH_2(OH)OCH_2CH_2CH_3$; un alcoxialqueno C_5 podría ser, por ejemplo, $-CH=CHOCH_2CH_2CH_3$ o $-CH=CHCH_2OCH_2CH_3$.

- 15 Los términos ariloxi, ariltio, benciloxi o benciltio, se refieren a un grupo arilo o bencilo unido a la molécula, o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno (“ariloxi”, benciloxi, por ejemplo, -O-Ph, -OCH₂Ph) o azufre (“ariltio” por ejemplo, -S-Ph, -S-CH₂Ph). Además, los términos “ariloxialquilo”, “benciloxialquilo”, “ariloxialqueno” y “ariloxialifático” significan alquilo, alqueno o alifático, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos ariloxi o benciloxi, como puede ser el caso. En este caso, el número de átomos para cada arilo, ariloxi, alquilo, alqueno o alifático se indicará de forma separada. Así, un ariloxi(alquilo C_{1-4}) de 5-6 miembros es un anillo arilo de 5-6 miembros, unido por medio de un átomo de oxígeno a una cadena alquilo C_{1-4} que, a su vez, está unida al resto de la molécula *por medio* del carbono terminal de la cadena alquilo C_{1-4} .
- 20

Como se usa en esta memoria, los términos “halógeno” o “halo” significan F, Cl, Br o I.

- 25 Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno”, “haloalifático” y “haloalcoxi” significan alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo un haloalquilo C_{1-3} podría ser $-CFHCH_2CHF_2$ y un haloalcoxi C_{1-2} podría ser $-OC(Br)HCHF_2$. Este término incluye grupos alquilo perfluorado, tal como $-CF_3$ y $-CF_2CF_3$.

Como se usa en esta memoria, el término “ciano” se refiere a $-CN$ o $-C\equiv N$.

- 30 Los términos “cianoalquilo”, “cianoalqueno”, “cianoalifático” y “cianoalcoxi” significan alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos ciano. Por ejemplo un cianoalquilo C_{1-3} podría ser $-C(CN)_2CH_2CH_3$ y un cianoalqueno C_{1-2} podría ser $=CHC(CN)H_2$.

Como se usa en esta memoria, un grupo “amino” se refiere a $-NH_2$.

- 35 Los términos “aminoalquilo”, “aminoalqueno”, “aminoalifático” y “aminoalcoxi” significan alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos amino. Por ejemplo un aminoalquilo C_{1-3} podría ser $-CH(NH_2)CH_2CH_2NH_2$ y un aminoalcoxi C_{1-2} podría ser $-OCH_2CH_2NH_2$.

El término “hidroxilo” o “hidroxi” se refiere a $-OH$.

Los términos “hidroxialquilo”, “hidroxialqueno”, “hidroxialifático” e “hidroxialcoxi” significan alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos $-OH$. Por ejemplo un hidroxialquilo C_{1-3} podría ser $-CH_2(CH_2OH)CH_3$ y un hidroxialcoxi C_4 podría ser $-OCH_2C(CH_3)(OH)CH_3$.

- 40 Como se usa en esta memoria, un “carbonilo”, usado solo o en conexión con otro grupo se refiere a $-C(O)-$ o $-C(O)H$. Por ejemplo, como se usa en esta memoria, un “alcoxicarbonilo”, se refiere a un grupo tal como $-C(O)O$ (alquilo).

- 45 Como se usa en esta memoria, un “oxo” se refiere a $=O$, en donde oxo está normalmente, pero no siempre, unido a un átomo de carbono (por ejemplo, puede estar unido también a un átomo de azufre). Una cadena alifática puede interrumpirse opcionalmente por un grupo carbonilo o puede estar sustituido opcionalmente por un grupo oxo, y ambas expresiones se refieren a lo mismo: por ejemplo $-CH_2-C(O)-CH_3$.

Como se usa en esta memoria, en el contexto de química de resina (por ejemplo, usando resinas sólidas o resinas solubles o gránulos), el término “conector” se refiere a un resto químico bifuncional que une un compuesto a un soporte sólido o soporte soluble.

- 5 En todas las demás situaciones, un “conector”, como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo divalente en que las dos valencias libres están en átomos diferentes (por ejemplo, carbono o heteroátomo) o están en el mismo átomo pero pueden sustituirse por dos sustituyentes diferentes. Por ejemplo, un grupo metileno puede ser un conector alquilo C₁ (-CH₂-) que puede sustituirse por dos grupos diferentes, uno por cada una de las valencias libres (por ejemplo, como en Ph-CH₂-Ph, en donde el metileno actúa como un conector entre dos anillos fenilo). El etileno puede ser un conector alquilo C₂ (-CH₂CH₂-) en donde las dos valencias libres están en átomos diferentes. El grupo amida, por ejemplo, puede actuar como un conector cuando se coloca en una posición interna de una cadena (por ejemplo, -CONH-). Un conector puede ser el resultado de la interrupción de una cadena alifática por ciertos grupos funcionales o de la sustitución de unidades de metileno en dicha cadena por dichos grupos funcionales. Por ejemplo, un conector puede ser una cadena alifática C₁₋₆ en que hasta dos unidades de metileno están sustituidas por -C(O)- o -NH- (como en -CH₂-NH-CH₂-C(O)-CH₂- o -CH₂-NH-C(O)-CH₂-). Una forma alternativa para definir los mismos grupos -CH₂-NH-CH₂-C(O)-CH₂- y -CH₂-NH-C(O)-CH₂- es como una cadena alquilo C₃ interrumpida opcionalmente por hasta dos restos -C(O)- o -NH-. Los grupos cíclicos pueden formar también conectores: por ejemplo, un 1,6-ciclohexanodiilo puede ser un conector entre dos grupos R, como en



Un conector puede adicionalmente estar opcionalmente sustituido en cualquier parte o posición.

- 20 Los grupos divalentes del tipo R-CH= o R₂C=, en donde ambas valencias libres están en el mismo átomo y están unidas al mismo sustituyente, también son posibles. En este caso, se denominarán por sus nombres aceptados por la IUPAC. Por ejemplo, un alquilideno (tal como, por ejemplo, un metilideno (=CH₂) o un etilideno (=CH-CH₃)) no estaría englobado por la definición de un conector en esta descripción.

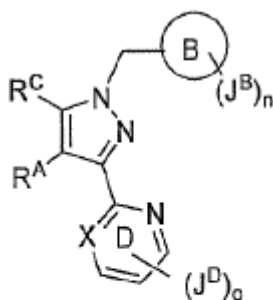
- 25 El término “grupo protector”, como se usa en esta memoria, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos deseados en un compuesto multifuncional. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferiblemente todas, de las siguientes características: a) reacciona de forma selectiva en buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones que se dan en uno o más de los demás sitios reactivos; y b) es eliminable de forma selectiva en buen rendimiento por reactivos que no atacan al grupo funcional regenerado. Los grupos protectores ejemplares se detallan en Greene, T. W. et al., “Protective Groups in Organic Synthesis”, Tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente memoria por referencia. El término “grupo protector de nitrógeno”, como se usa en esta memoria, se refiere a unos agentes usados para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ejemplificadas anteriormente, y ciertos grupos protectores de nitrógeno ejemplares se detallan en el Capítulo 7 en Greene, T. W., Wuts, P. G. en “Protective Groups in Organic Synthesis”, Tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente memoria por referencia.

Como se usa en esta memoria, el término “resto desplazable” o “grupo saliente” se refiere a un grupo que está asociado con un grupo alifático o aromático como se define en esta memoria y se somete a desplazarse por ataque nucleófilo mediante un nucleófilo.

- 40 Como se usa en esta memoria, “agente de acoplamiento de amida” o “reactivo de acoplamiento de amida” significa un compuesto que reacciona con el resto hidroxilo de un resto carboxi dejándolo así susceptible al ataque nucleófilo. Agentes de acoplamiento de amida ejemplares incluyen DIC (diisopropilcarbodiimida), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (diciclohexilcarbodiimida), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio), pyBOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio), etc.

- 45 Realizaciones de compuestos

La presente invención se dirige a compuestos según la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



Fórmula I

En donde:

el anillo B es un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos anulares de nitrógeno;

n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

5 cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^B; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R³;

cada R^B se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ o un grupo cicloalifático C₃₋₈; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho y cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho están opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R³;

10 cada R³ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄);

X se selecciona de N, C-J^D o C-H;

o es un número entero seleccionado de 0 a 3:

15 cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, -NO₂, -OR^D, -SR^D, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -C(O)N(R^D)₂, -CN, -N(R^D)₂, -N(R^d)C(O)R^D, -N(R^d)C(O)OR^D, -SO₂R^D, -SO₂N(R^D)₂, -N(R^d)SO₂R^D, un grupo alifático C₁₋₆, -(alifático C₁₋₆)-R^D, un anillo cicloalifático C₃₋₈, un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo fenilo dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁵;

25 cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -(alifático C₁₋₆)-R^f, un anillo cicloalifático C₃₋₈, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁵;

30 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -(alifático C₁₋₆)-R^f, un anillo cicloalifático C₃₋₈, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵;

35 cada R^f se selecciona independientemente de un anillo cicloalifático C₃₋₈, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está sustituido opcionalmente e independientemente por hasta 3 ejemplos de R⁵;

40

de forma alternativa, dos ejemplos de R^D unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^D , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ; o

de forma alternativa, un ejemplo de R^D unido a un átomo de carbono, oxígeno o azufre de J^D y un ejemplo de R^D unido a un átomo de nitrógeno del mismo J^D , junto con dicho carbono, oxígeno o azufre y dicho átomo de nitrógeno del mismo J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;

cada R^5 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, un aralquilo C₇₋₁₂, anillo cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -OCOR⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -N(R⁶)SO₂R⁶, fenilo o un grupo oxo; en donde cada grupo fenilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄); y en donde cada aralquilo C₇₋₁₂ dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, un alqueno C₂₋₄, fenilo, un aralquilo C₇₋₁₂ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada uno de dicho alquilo C₁₋₄, cada uno de dicho alqueno C₂₋₄, cada fenilo dicho, cada aralquilo C₇₋₁₂ dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

de forma alternativa dos ejemplos de R^6 unidos al mismo átomo de nitrógeno de R^5 , junto con dicho átomo de nitrógeno de R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; o

de forma alternativa, un ejemplo de R^6 unido a un átomo de nitrógeno de R^5 y un ejemplo de R^6 unido a un átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , junto con dicho nitrógeno y dicho átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;

o, de forma alternativa, dos grupos J^D unidos a dos átomos del anillo D vecinos, tomados junto con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que dan por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), -O(haloalquilo C₁₋₄), oxo o fenilo; en donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente e independientemente con hasta tres ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄),

R^C se selecciona de -CN, alquilo C₁₋₆ o un anillo C;

el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros o dicho heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros, contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S; en donde dicho anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros no es un anillo 1,3,5-triazinilo; y en donde dicho fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C ;

cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^H, -SR^H, -N(R^H)₂, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho y cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^7 ; o de forma alternativa, dos grupos J^C unidos a dos átomos del anillo C vecinos, tomados junto con dos átomos del anillo C vecinos dichos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que da por resultado un anillo C condensado; en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

5 cada R^H se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷;

10 de forma alternativa, dos ejemplos de R^H unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^C, junto con dicho átomo de nitrógeno de J^C, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁷; o

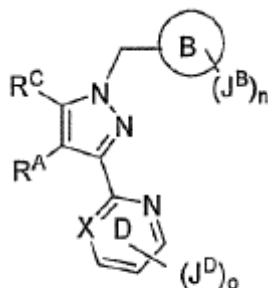
15 cada R⁷ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, anillo cicloalquilo C₃₋₈, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, o un grupo oxo; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

20 cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

alternativamente, dos ejemplos de R⁸ unidos al mismo átomo de nitrógeno de R⁷, junto con dicho átomo de nitrógeno de R⁷, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; R^A se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

con la condición de que cuando el anillo B es fenilo no sustituido y el anillo D es pirimidinilo no sustituido (X es N y o es cero), R^C no es metilo o etilo.

25 En otro aspecto, la invención se dirige a un compuesto de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



Fórmula I

en donde:

el anillo B es un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos anulares de nitrógeno;

30 n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^B; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R³;

35 cada R^B se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ o un grupo cicloalifático C₃₋₈; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho y cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho están opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R³;

cada R³ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄);

X se selecciona de N, C-J^D o C-H;

o es un número entero seleccionado de 0 a 3:

5 cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^D$, $-\text{SR}^D$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^D$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^D$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{C}(\text{O})\text{R}^D$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{C}(\text{O})\text{OR}^D$, $-\text{SO}_2\text{R}^D$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^D)_2$, $-\text{N}(\text{R}^D)\text{SO}_2\text{R}^D$, un grupo alifático C_{1-6} , $-(\text{alifático } \text{C}_{1-6})-\text{R}^D$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo fenilo dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;

10 cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(\text{alifático } \text{C}_{1-6})-\text{R}^f$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;

15 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(\text{alifático } \text{C}_{1-6})-\text{R}^f$, un anillo cicloalifático C_{1-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;

20 cada R^f se selecciona independientemente de un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está sustituido opcionalmente e independientemente por hasta 3 ejemplos de R^5 ;

25 de forma alternativa, dos ejemplos de R^D unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^D , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ; o

30 de forma alternativa, un ejemplo de R^D unido a un átomo de carbono, oxígeno o azufre de J^D y un ejemplo de R^d unido a un átomo de nitrógeno del mismo J^D , junto con dicho carbono, oxígeno o azufre y dicho átomo de nitrógeno del mismo J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;

35 cada R^5 se selecciona independientemente de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-4} , un aralquilo C_{7-12} , anillo cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^6$, fenilo o un grupo oxo; en donde cada grupo fenilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ o $-\text{O}(\text{haloalquilo } \text{C}_{1-4})$; y en donde cada aralquilo C_{7-12} dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

40 cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} , un alqueno C_{2-4} , fenilo, un aralquilo C_{7-12} o un anillo cicloalquilo C_{3-8} ; en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-4} , cada uno de dicho alqueno C_{2-4} , cada fenilo dicho, cada aralquilo C_{7-12} dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

45 de forma alternativa dos ejemplos de R^6 unidos al mismo átomo de nitrógeno de R^5 , junto con dicho átomo de nitrógeno de R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; o

50 de forma alternativa, un ejemplo de R^6 unido a un átomo de nitrógeno de R^5 y un ejemplo de R^6 unido a un átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , junto con dicho nitrógeno y dicho átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , forman

un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;

5 o, de forma alternativa, dos grupos J^D unidos a dos átomos del anillo D vecinos, tomados junto con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que dan por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), -O(haloalquilo C₁₋₄), o oxo;

10 R^C se selecciona de -CN, alquilo C₁₋₆ o un anillo C;

15 el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros o dicho heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros, contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S; en donde dicho fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C ;

20 cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^H, -SR^H, -N(R^H)₂, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho y cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷; o de forma alternativa, dos grupos J^C unidos a dos átomos del anillo C vecinos, tomados junto con dos átomos del anillo C vecinos dichos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que da por resultado un anillo C condensado; en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

25 cada R^H se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷;

30 de forma alternativa, dos ejemplos de R^H unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^C , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^C , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁷; o

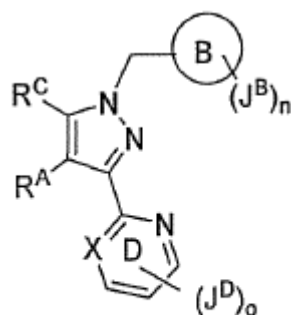
35 cada R⁷ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, anillo cicloalquilo C₃₋₈, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, o un grupo oxo; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

40 cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

45 alternativamente, dos ejemplos de R⁸ unidos al mismo átomo de nitrógeno de R⁷, junto con dicho átomo de nitrógeno de R⁷, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; R^A se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

con la condición de que cuando el anillo B es fenilo no sustituido y el anillo D es pirimidinilo no sustituido (X es N y o es cero), R^C no es metilo o etilo.

50 En otro aspecto, la invención se dirige a un compuesto de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de éste,

**Fórmula I**

en donde:

el anillo B es un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos anulares de nitrógeno;

n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

- 5 cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-OR^B$; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^3 ;

cada R^B se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} o un grupo cicloalifático C_{3-8} ; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho y cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho están opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^3 ;

- 10 cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}) o $-O$ (haloalquilo C_{1-4});

X se selecciona de N, C- J^D o C-H;

o es un número entero seleccionado de 0 a 3:

- 15 cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-CN$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$, un grupo alifático C_{1-6} , $-(alifático C_{1-6})-R^D$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo arilo fenilo, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo arilo fenilo dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;

- 25 cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(alifático C_{1-6})-R^f$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;

- 30 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(alifático C_{1-6})-R^f$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;

- 35 cada R^f se selecciona independientemente de un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está sustituido opcionalmente e independientemente por hasta 3 ejemplos de R^5 ;
- 40

- de forma alternativa, dos ejemplos de R^D unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^D , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ; o
- de forma alternativa, un ejemplo de R^D unido a un átomo de carbono, oxígeno o azufre de J^D y un ejemplo de R^D unido a un átomo de nitrógeno del mismo J^D , junto con dicho carbono, oxígeno o azufre y dicho átomo de nitrógeno del mismo J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;
- cada R^5 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, un aralquilo C₇₋₁₂, anillo cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -N(R⁶)SO₂R⁶, fenilo o un grupo oxo; en donde cada grupo fenilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄); y en donde cada aralquilo C₇₋₁₂ dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;
- cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, un alqueno C₂₋₄, fenilo, un aralquilo C₇₋₁₂ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada uno de dicho alquilo C₁₋₄, cada uno de dicho alqueno C₂₋₄, cada fenilo dicho, cada aralquilo C₇₋₁₂ dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;
- de forma alternativa dos ejemplos de R^6 unidos al mismo átomo de nitrógeno de R^5 , junto con dicho átomo de nitrógeno de R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; o
- de forma alternativa, un ejemplo de R^6 unido a un átomo de nitrógeno de R^5 y un ejemplo de R^6 unido a un átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , junto con dicho nitrógeno y dicho átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;
- o, de forma alternativa, dos grupos J^D unidos a dos átomos del anillo D vecinos, tomados junto con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que dan por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), -O(haloalquilo C₁₋₄), u oxo;
- R^C se selecciona de -CN, alquilo C₁₋₆ o un anillo C;
- el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros o dicho heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros, contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros no es un anillo 1,3,5-triazinilo; y en donde dicho fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C ;
- cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^H, -SR^H, -N(R^H)₂, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho y cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^7 ; o de forma alternativa, dos grupos J^C unidos a dos átomos del anillo C vecinos, tomados junto con dos átomos del anillo C vecinos dichos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que da por resultado un anillo C condensado; en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

5 cada R^H se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , un anillo cicloalifático C_{3-8} o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^7 ;

10 de forma alternativa, dos ejemplos de R^H unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^C , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^C , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^7 ; o

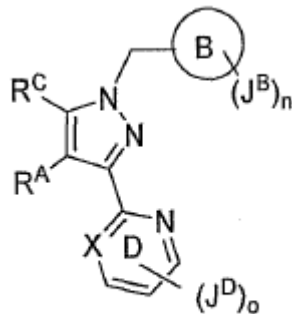
cada R^7 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , anillo cicloalquilo C_{3-8} , -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, o un grupo oxo; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

15 cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o un anillo cicloalquilo C_{3-8} ; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

20 alternativamente, dos ejemplos de R^8 unidos al mismo átomo de nitrógeno de R^7 , junto con dicho átomo de nitrógeno de R^7 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; R^A se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ;

con la condición de que cuando el anillo B es fenilo no sustituido y el anillo D es pirimidinilo no sustituido (X es N y o es cero), R^C no es metilo o etilo.

25 En otro aspecto, la invención se dirige a un compuesto de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de éste



Fórmula I

en donde:

el anillo B es un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos anulares de nitrógeno;

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

30 cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C_{1-6} , -OR^B o un grupo cicloalifático C_{3-8} ; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho y cada grupo cicloalifático C_{3-8} dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^3 ;

35 cada R^B se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} o un grupo cicloalifático C_{3-8} ; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho y cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho están opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^3 ;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -O(alquilo C_{1-4}) o -O(haloalquilo C_{1-4});

X se selecciona de N, C- J^D o C-H;

o es un número entero seleccionado de 0 a 3:

5 cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^D$, $-\text{SR}^D$, $-\text{C(O)R}^D$, $-\text{C(O)OR}^D$, $-\text{C(O)N(R}^D)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N(R}^D)_2$, $-\text{N(R}^D)\text{C(O)R}^D$, $-\text{N(R}^D)\text{C(O)OR}^D$, $-\text{SO}_2\text{R}^D$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^D)_2$, $-\text{N(R}^D)\text{SO}_2\text{R}^D$, un grupo alifático C_{1-6} , $-(\text{alifático } \text{C}_{1-6})-\text{R}^D$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo arilo de 6 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo arilo de 6 a 10 miembros dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;

10 cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(\text{alifático } \text{C}_{1-6})-\text{R}^f$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;

15 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(\text{alifático } \text{C}_{1-6})-\text{R}^f$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;

20 cada R^f se selecciona independientemente de un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está sustituido opcionalmente e independientemente por hasta 3 ejemplos de R^5 ;

25 de forma alternativa, dos ejemplos de R^D unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^D , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ; o

30 de forma alternativa, un ejemplo de R^D unido a un átomo de carbono, oxígeno o azufre de J^D y un ejemplo de R^d unido a un átomo de nitrógeno del mismo J^D , junto con dicho carbono, oxígeno o azufre y dicho átomo de nitrógeno del mismo J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;

35 cada R^5 se selecciona independientemente de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-4} , un aralquilo C_{7-12} , anillo cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{COR}^6$, $-\text{C(O)OR}^6$, $-\text{C(O)N(R}^6)_2$, $-\text{N(R}^6)\text{C(O)R}^6$, $-\text{N(R}^6)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^6)_2$, $-\text{N(R}^6)\text{SO}_2\text{R}^6$, fenilo o un grupo oxo; en donde cada grupo fenilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ o $-\text{O}(\text{haloalquilo } \text{C}_{1-4})$; y en donde cada aralquilo C_{7-12} dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

40 cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} , un alqueno C_{2-4} , fenilo, un aralquilo C_{7-12} o un anillo cicloalquilo C_{3-8} ; en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-4} , cada uno de dicho alqueno C_{2-4} , cada fenilo dicho, cada aralquilo C_{7-12} dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

45 de forma alternativa dos ejemplos de R^6 unidos al mismo átomo de nitrógeno de R^5 , junto con dicho átomo de nitrógeno de R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; o

50 de forma alternativa, un ejemplo de R^6 unido a un átomo de nitrógeno de R^5 y un ejemplo de R^6 unido a un átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , junto con dicho nitrógeno y dicho átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , forman

un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;

5 o, de forma alternativa, dos grupos J^D unidos a dos átomos del anillo D vecinos, tomados junto con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que dan por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), -O(haloalquilo C₁₋₄), oxo o fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄);

R^C se selecciona de -CN, alquilo C₁₋₆ o un anillo C;

15 el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros o dicho heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros, contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros no es un anillo 1,3,5-triazinilo; y en donde dicho fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C ;

20 cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^H, -SR^H, -N(R^H)₂, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho y cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷; o de forma alternativa, dos grupos J^C unidos a dos átomos del anillo C vecinos, tomados junto con dos átomos del anillo C vecinos dichos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que da por resultado un anillo C condensado; en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

30 cada R^H se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷;

35 de forma alternativa, dos ejemplos de R^H unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^C , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^C , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁷; o

40 cada R⁷ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, anillo cicloalquilo C₃₋₈, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, o un grupo oxo; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

45 cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

50 alternativamente, dos ejemplos de R⁸ unidos al mismo átomo de nitrógeno de R⁷, junto con dicho átomo de nitrógeno de R⁷, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; R^A se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

con la condición de que cuando el anillo B es fenilo no sustituido y el anillo D es pirimidinilo no sustituido (X es N y y es cero), R^C no es metilo o etilo.

55 En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo B es fenilo. En algunas realizaciones, dicho anillo fenilo no está sustituido y n = 0. En otras realizaciones, el anillo B es fenilo sustituido, y n es un número entero seleccionado entre 1 y 3.

- En algunas realizaciones de Fórmula I, en donde el anillo B es fenilo sustituido, cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} o $-OR^B$. En algunas realizaciones, cada J^B se selecciona independientemente de un átomo de halógeno. En algunas realizaciones, cuando J^B se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, cada J^B puede seleccionarse independientemente de flúor o cloro, o cada J^B es flúor. En otras realizaciones, cada J^B se selecciona independientemente de un grupo alifático C_{1-6} . En algunas realizaciones, cada J^B es metilo o etilo. En otras realizaciones, cada J^B es metilo. En aún otras realizaciones de Fórmula I, en donde el anillo B es fenilo sustituido, cada J^B se selecciona independientemente de $-OR^B$, en donde cada R^B es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, cada R^B es metilo, etilo, propilo o isopropilo.
- En algunas de las realizaciones anteriores, en donde el anillo B es fenilo sustituido, n es 1 o 2 y cada J^B se selecciona independientemente de flúor, cloro, metilo o metoxi. En otras realizaciones de Fórmula I, el anillo B es un anillo heteroarilo de 6 miembros. En algunas realizaciones, n = 0 y el anillo heteroarilo de 6 miembros no está sustituido. En otras realizaciones el anillo B es un anillo piridilo sustituido y n es un número entero seleccionado entre 1 y 3. En otras realizaciones el anillo B es un anillo pirimidinilo sustituido y n se selecciona entre 1 y 3. En algunas de las realizaciones anteriores, en donde el anillo B es piridina o pirimidina sustituida, n es 1 o 2 y cada J^B se selecciona independientemente de flúor, cloro, metilo o metoxi.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, al menos un J^B es orto respecto a la unión del conector metileno entre el anillo B y el anillo pirazolilo. En algunas realizaciones, dicho J^B orto se selecciona independientemente de un átomo de halógeno. En otras realizaciones, dicho J^B orto se selecciona de flúor o cloro. En realizaciones adicionales, dicho J^B orto es flúor.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, X en el anillo D es $C-J^D$ o C-H. En otras realizaciones X en el anillo D es N.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo D no está sustituido y o es 0. En otras realizaciones de Fórmula I, o es un número entero seleccionado de 1 a 3.
- En aquellas realizaciones de Fórmula I en donde el anillo D está sustituido, cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)R^D$, $-N(R^d)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^d)SO_2R^D$, $-SR^D$, $-OR^D$ o un anillo cicloalifático C_{3-8} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, cada J^D se selecciona independientemente de un átomo de halógeno. En aún otras realizaciones, cada J^D se selecciona de cloro o flúor. En algunas realizaciones, cada J^D se selecciona independientemente de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo cicloalifático C_{3-8} . En otras realizaciones, cada J^D se selecciona de metilo, etilo, propilo, ciclobutilo, ciclopropilo o isopropilo. En más realizaciones, cada J^D es metilo, etilo o ciclopropilo. En otras realizaciones de Fórmula I, cada J^D se selecciona independientemente de $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)R^D$, $-N(R^d)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^d)SO_2R^D$ o $-OR^D$. En algunas realizaciones, cada R^d se selecciona independientemente de un alquilo C_{1-4} o hidrógeno y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En otras realizaciones, cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo. En aún otras realizaciones, cada R^d y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo. En algunas de las realizaciones anteriores, en donde el anillo D está sustituido, o es 1. En otras realizaciones, o es 2. En otras realizaciones, o es 3.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, en donde el anillo D está sustituido, o es 1, 2 o 3 y cada J^D se selecciona independientemente de metilo, flúor, $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)R^D$, $-N(R^d)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$ o $-N(R^d)SO_2R^D$; en donde cada R^d y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, R^C es $-CN$.
- En otras realizaciones de Fórmula I, R^C es un alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^C se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.
- En aún otras realizaciones de Fórmula I, R^C es un anillo C.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, R^C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; cada uno de ellos opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 6 ejemplos de J^C . En otras realizaciones de Fórmula I, el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros; cada uno de ellos opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C .
- En algunas realizaciones de Fórmula I, R^C es un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 6 miembros, opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 2 ejemplos de J^C . En otras realizaciones, el anillo C es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otras realizaciones de Fórmula I, R^C es un anillo C que es un anillo cicloalifático de 4 miembros sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C , un anillo cicloalifático de 5 miembros sustituido con 1 a 4 ejemplos de J^C , o un anillo cicloalifático de 6 miembros sustituido con 1 a 5 ejemplos de J^C , en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno o un grupo alifático C_{1-6} .

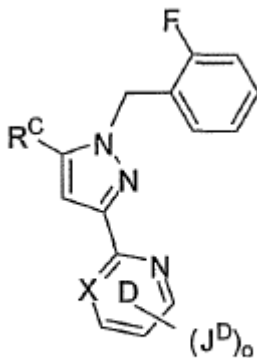
En otras realizaciones de Fórmula I, R^C es fenilo, opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 5 ejemplos de J^C . En algunas realizaciones, el anillo C es fenilo y no está sustituido. En otras realizaciones, está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C , en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-NH_2$, $-CN$ o $-O$ (alifático C_{1-6}). En otras realizaciones, cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, $-NH_2$, $-CN$, alquilo C_{1-6} o $-O$ (alquilo C_{1-6}). En aún otras realizaciones, el anillo C es fenilo sustituido con 1 a 2 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona de flúor, cloro, metilo, $-CN$ o $-OCH_3$.

En aún otras realizaciones de Fórmula I, R^C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 5 ejemplos de J^C . En algunas realizaciones, dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros no está sustituido. En otras realizaciones, está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C . En algunas de estas realizaciones, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros puede seleccionarse de tienilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, triazolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. En otras realizaciones, el anillo heteroarilo C se selecciona de furanilo, tienilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazin-3-ilo. En aún otras realizaciones, el anillo heteroarilo C se selecciona de tienilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o piridinilo. En realizaciones adicionales, dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-3-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo; y está opcionalmente sustituido con hasta 2 ejemplos de J^C .

En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y está sustituido con 1 a 5 ejemplos de J^C ; en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-CN$, NH_2 , o $-O$ (alifático C_{1-6}). En otras realizaciones, el anillo C es tienilo o piridinilo sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un halógeno, grupo alifático C_{1-6} , $-NH_2$ o $-O$ (alquilo C_{1-4}). En aún otras realizaciones, el anillo C está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un grupo alifático C_{1-6} . En realizaciones adicionales, dicho grupo alifático C_{1-6} se selecciona de metilo, etilo, propilo o isopropilo. En todavía más realizaciones, el anillo C está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, $-NH_2$, metilo o $-OCH_3$. En otras realizaciones, el anillo C es un heteroarilo de 5-6 miembros y está sustituido con 1 o 2 ejemplos de J^C ; en donde cada J^C se selecciona de flúor, cloro, bromo, metilo, $-CN$, $-NH_2$ o $-OCH_3$.

En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros. En otras realizaciones, el anillo C es benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotienilo o indolilo. En aún otras realizaciones, el anillo C es benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridinilo o benzotienilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención están representados por la Fórmula estructural II:



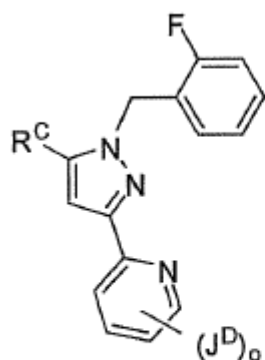
Fórmula II

En algunas realizaciones de Fórmula II, X en el anillo D es C-H. En otras realizaciones, X en el anillo D es N.

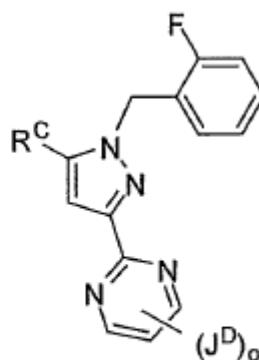
En algunas realizaciones de Fórmula II, el anillo D no está sustituido y o es 0. En otras realizaciones de Fórmula II, o es un número entero de 1 a 3.

En aquellas realizaciones de Fórmula II en donde el anillo D está sustituido, cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$, $-SR^D$, $-OR^D$ o un anillo cicloalifático C_{3-8} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, cada J^D se selecciona independientemente de un átomo de halógeno. En aún otras realizaciones, cada J^D se selecciona de cloro o flúor. En algunas realizaciones, cada J^D se selecciona independientemente de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo cicloalifático C_{3-8} . En otras realizaciones, cada J^D se selecciona de metilo, etilo, propilo, ciclobutilo, ciclopropilo o isopropilo. En más realizaciones, cada J^D es metilo, etilo o ciclopropilo. En otras realizaciones de Fórmula II, cada J^D se selecciona independientemente de $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$,

- SO₂R^D, -SO₂N(R^D)₂, -N(R^D)SO₂R^D o -OR^D. En algunas realizaciones, cada R^D se selecciona independientemente de un alquilo C₁₋₄ o hidrógeno y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En otras realizaciones, cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo. En aún otras realizaciones, cada R^D y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo. En algunas de las realizaciones anteriores, en donde el anillo D está sustituido, o es 1. En otras realizaciones, o es 2. En otras realizaciones, o es 3.
- En algunas realizaciones de Fórmula II, en donde el anillo D está sustituido, o es 1, 2 o 3 y cada J^D se selecciona independientemente de metilo, flúor, -N(R^D)₂, -N(R^D)C(O)R^D, -N(R^D)C(O)OR^D, -SO₂R^D, -SO₂N(R^D)₂ o -N(R^D)SO₂R^D; en donde cada R^D y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo.
- En algunas realizaciones de Fórmula II, R^C es -CN.
- En otras realizaciones de Fórmula II, R^C es un alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R^C se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. En aún otras realizaciones de Fórmula II, R^C es un anillo C.
- En algunas realizaciones de Fórmula II, en donde R^C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; cada uno de ellos opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 6 ejemplos de J^C. En otras realizaciones de Fórmula II, el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros; cada uno de ellos opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C.
- En algunas realizaciones de Fórmula II, R^C es un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 6 miembros, opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 2 ejemplos de J^C. En otras realizaciones, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otras realizaciones de Fórmula II, R^C es un anillo C que es un anillo cicloalifático de 4 miembros sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C, un anillo cicloalifático de 5 miembros sustituido con 1 a 4 ejemplos de J^C, o un anillo cicloalifático de 6 miembros sustituido con 1 a 5 ejemplos de J^C, en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno o un grupo alifático C₁₋₆.
- En otras realizaciones de Fórmula II, R^C es fenilo, opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 5 ejemplos de J^C. En algunas realizaciones, el anillo C es fenilo y no está sustituido. En otras realizaciones, está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C, en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -NH₂, -CN o -O(alifático C₁₋₆). En otras realizaciones, cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, -NH₂, -CN, alquilo C₁₋₆ o -O(alquilo C₁₋₆). En aún otras realizaciones, el anillo C es fenilo sustituido con 1 a 2 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona de flúor, cloro, metilo, -CN o -OCH₃.
- En aún otras realizaciones de Fórmula II, R^C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 5 ejemplos de J^C. En algunas realizaciones, dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros no está sustituido. En otras realizaciones, está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C. En algunas de estas realizaciones, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros puede seleccionarse de tienilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, triazolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. En otras realizaciones, el anillo heteroarilo C se selecciona de furanilo, tienilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazin-3-ilo. En aún otras realizaciones, el anillo heteroarilo C se selecciona de tienilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o piridinilo. En realizaciones adicionales, dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-3-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo; y está opcionalmente sustituido con hasta 2 ejemplos de J^C.
- En algunas realizaciones de Fórmula II, el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y está sustituido con 1 a 5 ejemplos de J^C; en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -CN, -NH₂, o -O(alifático C₁₋₆). En otras realizaciones, el anillo C es tienilo o piridinilo sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un halógeno, grupo alifático C₁₋₆, -NH₂ o -O(alquilo C₁₋₄). En aún otras realizaciones, el anillo C está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un grupo alifático C₁₋₆. En realizaciones adicionales, dicho grupo alifático C₁₋₆ se selecciona de metilo, etilo, propilo o isopropilo. En todavía más realizaciones, el anillo C está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, -NH₂, metilo o -OCH₃. En otras realizaciones, el anillo C es un heteroarilo de 5-6 miembros y está sustituido con 1 o 2 ejemplos de J^C; en donde cada J^C se selecciona de flúor, cloro, bromo, metilo, -CN, -NH₂ o -OCH₃.
- En algunas realizaciones de Fórmula II, el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros. En otras realizaciones, el anillo C es benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotienilo o indolilo. En aún otras realizaciones, el anillo C es benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridinilo o benzotienilo.
- En algunas realizaciones, los compuestos de la invención están representados por la Fórmula III o Fórmula IV estructural:



Fórmula III



Fórmula IV

En algunas realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, o es 0 y J^D no está presente. En otras realizaciones de Fórmula III o Fórmula IV, o es un número entero de 1 a 3.

En aquellas realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV en donde el anillo D está sustituido, cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)R^D$, $-N(R^d)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^d)SO_2R^D$, $-SR^D$, $-OR^D$ o un anillo cicloalifático C_{3-8} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, cada J^D se selecciona independientemente de un átomo de halógeno. En aún otras realizaciones, cada J^D se selecciona de cloro o flúor. En algunas realizaciones, cada J^D se selecciona independientemente de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo cicloalifático C_{3-8} . En otras realizaciones, cada J^D se selecciona de metilo, etilo, propilo, ciclobutilo, ciclopropilo o isopropilo. En más realizaciones, cada J^D es metilo, etilo o ciclopropilo. En otras realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, cada J^D se selecciona independientemente de $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)R^D$, $-N(R^d)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^d)SO_2R^D$ o $-OR^D$. En algunas realizaciones, cada R^d se selecciona independientemente de un alquilo C_{1-4} o hidrógeno y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En otras realizaciones, cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo. En aún otras realizaciones, cada R^d y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo. En algunas de las realizaciones anteriores, en donde el anillo D está sustituido, o es 1. En otras realizaciones, o es 2 o 3.

En algunas realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, en donde el anillo D está sustituido, o es 1, 2 o 3 y cada J^D se selecciona independientemente de metilo, flúor, $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)R^D$, $-N(R^d)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$ o $-N(R^d)SO_2R^D$; en donde cada R^d y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo.

En algunas realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, R^C es $-CN$.

En otras realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, R^C es un alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^C se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. En aún otras realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, R^C es un anillo C.

En algunas realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, en donde R^C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; cada uno de ellos opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 6 ejemplos de J^C . En otras realizaciones de Fórmula II, el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros; cada uno de ellos opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C .

En algunas realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, R^C es un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 6 miembros, opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 2 ejemplos de J^C . En otras realizaciones, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otras realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, R^C es un anillo C que es un anillo cicloalifático de 4 miembros sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C , un anillo cicloalifático de 5 miembros sustituido con 1 a 4 ejemplos de J^C , o un anillo cicloalifático de 6 miembros sustituido con 1 a 5 ejemplos de J^C , en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno o un grupo alifático C_{1-6} .

En otras realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, R^C es fenilo, opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 5 ejemplos de J^C . En algunas realizaciones, el anillo C es fenilo y no está sustituido. En otras realizaciones, está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C ; en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-NH_2$, $-CN$ o $-O$ (alifático C_{1-6}). En otras realizaciones, cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, $-NH_2$, $-CN$, alquilo C_{1-6} o $-O$ (alquilo C_{1-4}). En aún otras realizaciones, el anillo C es fenilo sustituido con 1 a 2 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona de flúor, cloro, metilo, $-CN$ o $-OCH_3$.

En aún otras realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, R^C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 5 ejemplos de J^C . En algunas realizaciones, dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros no está sustituido. En otras realizaciones, está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C . En algunas de estas realizaciones, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros puede seleccionarse de tienilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, triazolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. En otras realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, R^C es oxazolilo opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 5 ejemplos de J^C . En otras realizaciones, el anillo heteroarilo C se selecciona de furanilo, tienilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazin-3-ilo. En aún otras realizaciones, el anillo heteroarilo C se selecciona de tienilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o piridinilo. En realizaciones adicionales, dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-3-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo; y está opcionalmente sustituido con hasta 2 ejemplos de J^C .

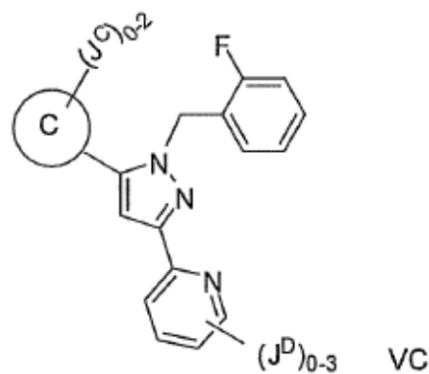
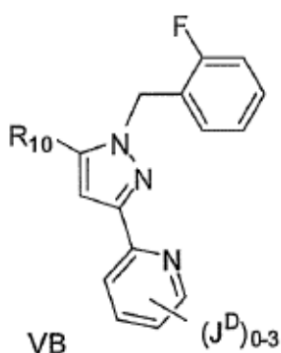
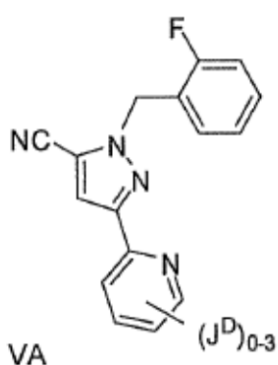
En otras realizaciones de Fórmula IV, R^C es oxazolilo opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 5 ejemplos de J^C . En estas realizaciones, J^D puede ser $-N(R^D)C(O)R^D$ o $-N(R^D)_2$.

En algunas realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y está sustituido con 1 a 5 ejemplos de J^C ; en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-CN$, $-NH_2$, o $-O$ (alifático C_{1-6}). En otras realizaciones, el anillo C es tienilo o piridinilo sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un halógeno, grupo alifático C_{1-6} , $-NH_2$ o $-O$ (alquilo C_{1-4}). En aún otras realizaciones, el anillo C está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un grupo alifático C_{1-6} . En realizaciones adicionales, dicho grupo alifático C_{1-6} se selecciona de metilo, etilo, propilo o isopropilo. En todavía más realizaciones, el anillo C está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, $-NH_2$, metilo o $-OCH_3$. En otras realizaciones, el anillo C es un heteroarilo de 5-6 miembros y está sustituido con 1 o 2 ejemplos de J^C ; en donde cada J^C se selecciona de flúor, cloro, bromo, metilo, $-CN$, $-NH_2$ o $-OCH_3$.

En algunas realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros. En otras realizaciones, el anillo C es benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotienilo o indolilo. En aún otras realizaciones, el anillo C es benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridinilo o benzotienilo.

En algunas realizaciones de Fórmula III y Fórmula IV, J^D es $-N(R^D)C(O)R^D$ o $-N(R^D)_2$ o dos grupos J^D unidos a dos átomos del anillo D vecinos, tomados junto con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S que dan por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, $-CN$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}), $-O$ (haloalquilo C_{1-4}) u oxo.

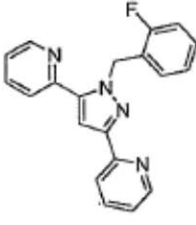
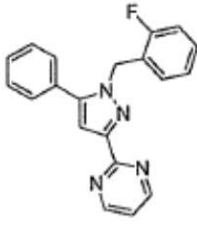
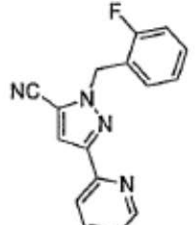
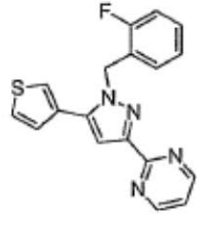
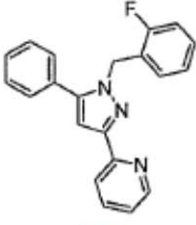
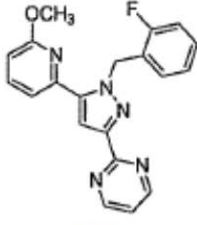
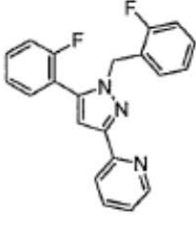
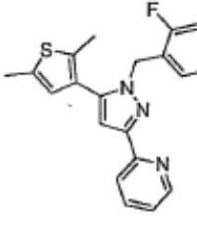
En algunas realizaciones, los compuestos de la invención están representados por una de las Fórmulas estructurales VA-VF:



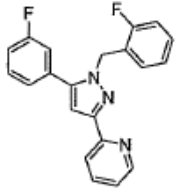
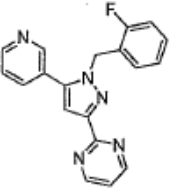
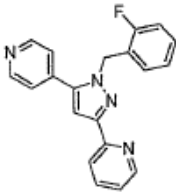
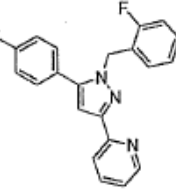
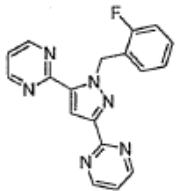
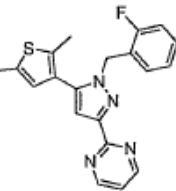
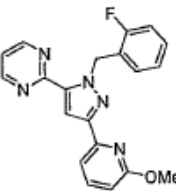
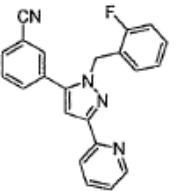
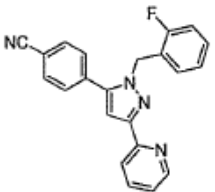
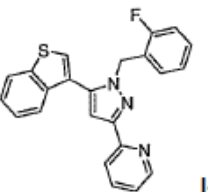
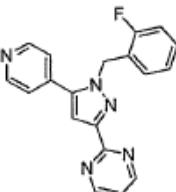
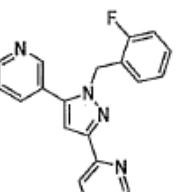
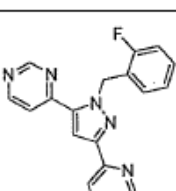
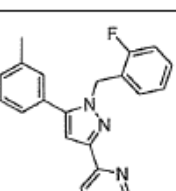
- 5 piridazinilo. En otras realizaciones, el anillo heteroarilo C se selecciona de furanilo, tienilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazin-3-ilo. En aún otras realizaciones, el anillo heteroarilo C se selecciona de tienilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o piridinilo. En realizaciones adicionales, dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-3-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo; y está opcionalmente sustituido con hasta 2 ejemplos de J^C.
- 10 En algunas realizaciones de Fórmula VC y Fórmula VF, el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y está sustituido con 0 a 2 ejemplos de J^C; en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -CN, -NH₂, o -O(alifático C₁₋₆). En otras realizaciones, el anillo C es tienilo o piridinilo sustituido con 0 a 2 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un halógeno, grupo alifático C₁₋₆, -NH₂ o -O(alquilo C₁₋₄). En aún otras realizaciones, el anillo C está sustituido con 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un grupo alifático C₁₋₆. En realizaciones adicionales, dicho grupo alifático C₁₋₆ se selecciona de metilo, etilo, propilo o isopropilo. En todavía más realizaciones, el anillo C está sustituido con 1 a 2 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, -NH₂, metilo o -OCH₃. En otras realizaciones, el anillo C es un heteroarilo de 5-6 miembros y está sustituido con 1 o 2 ejemplos de J^C; en donde cada J^C se selecciona de flúor, cloro, bromo, metilo, -CN, -NH₂ o -OCH₃.
- 15 En algunas realizaciones de Fórmula VC y Fórmula VF, el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros. En otras realizaciones, el anillo C es benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotienilo o indolilo. En aún otras realizaciones, el anillo C es benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridinilo o benzotienilo.
- 20 Los compuestos de la invención se definen en la presente memoria por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando un compuesto se refiere tanto por una estructura química como por un nombre químico, y la estructura química y nombre químico discrepan, la estructura química es determinativa de la identidad del compuesto.
- En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se seleccionan de los enumerados en las Tablas 1A, 1B, 1C y 1D en esta memoria.

25

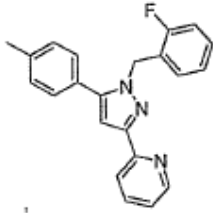
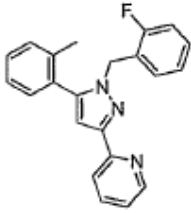
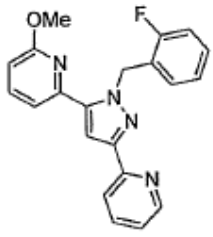
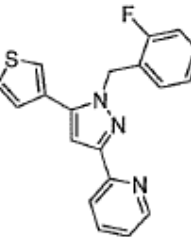
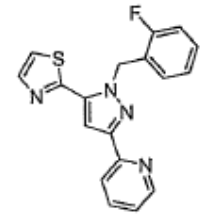
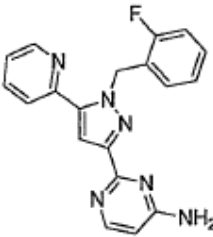
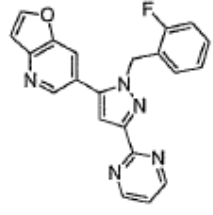
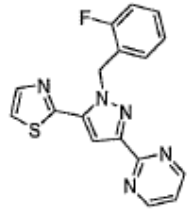
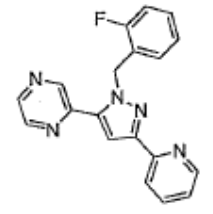
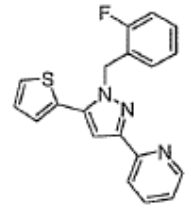
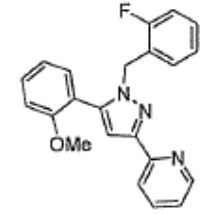
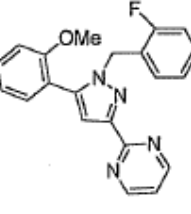
Tabla 1A

 I-1	 I-2
 I-3	 I-4
 I-5	 I-6
 I-7	 I-8

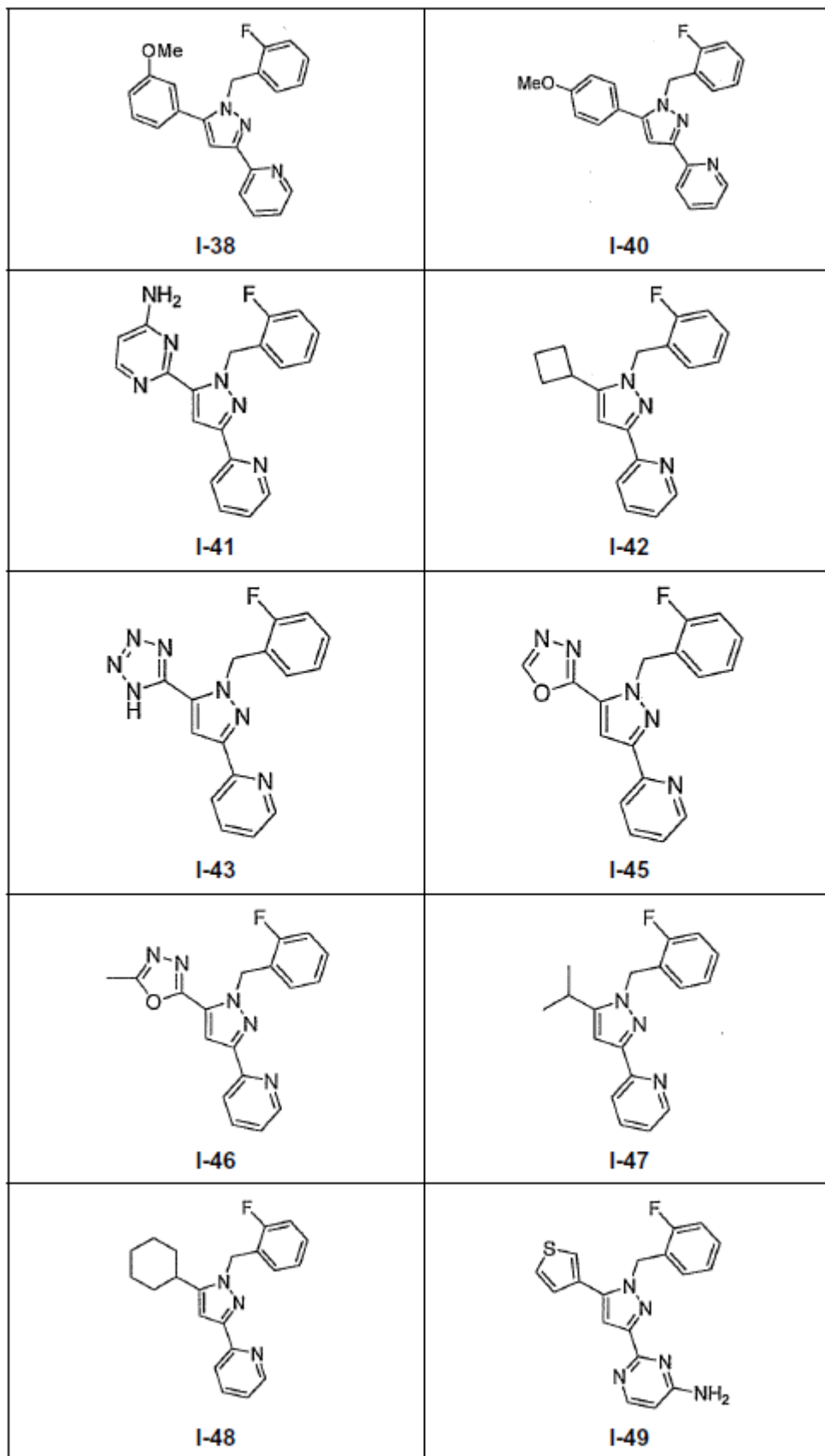
(continuación)

 <p>I-9</p>	 <p>I-10</p>
 <p>I-11</p>	 <p>I-12</p>
 <p>I-13</p>	 <p>I-14</p>
 <p>I-15</p>	 <p>I-16</p>
 <p>I-17</p>	 <p>I-18</p>
 <p>I-19</p>	 <p>I-20</p>
	

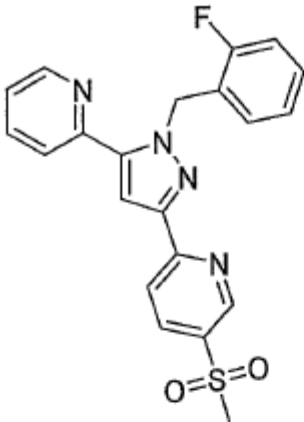
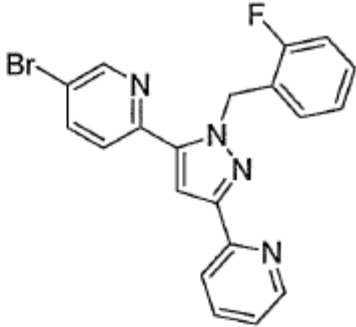
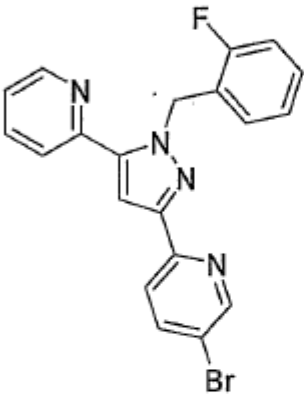
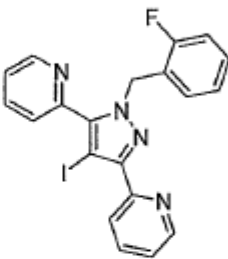
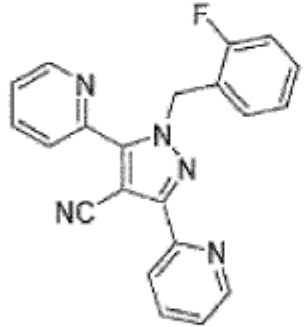
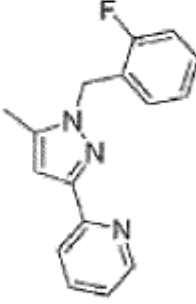
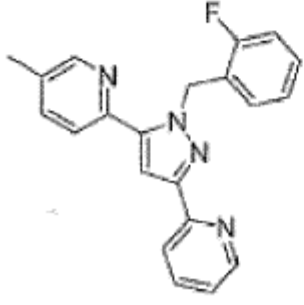
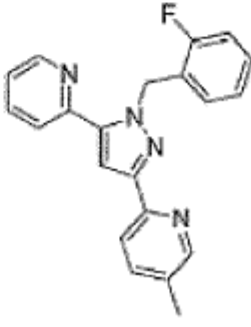
(continuación)

I-21	I-22
 I-23	 I-24
 I-25	 I-26
 I-27	 I-31
 I-32	 I-33
 I-34	 I-35
 I-36	 I-37

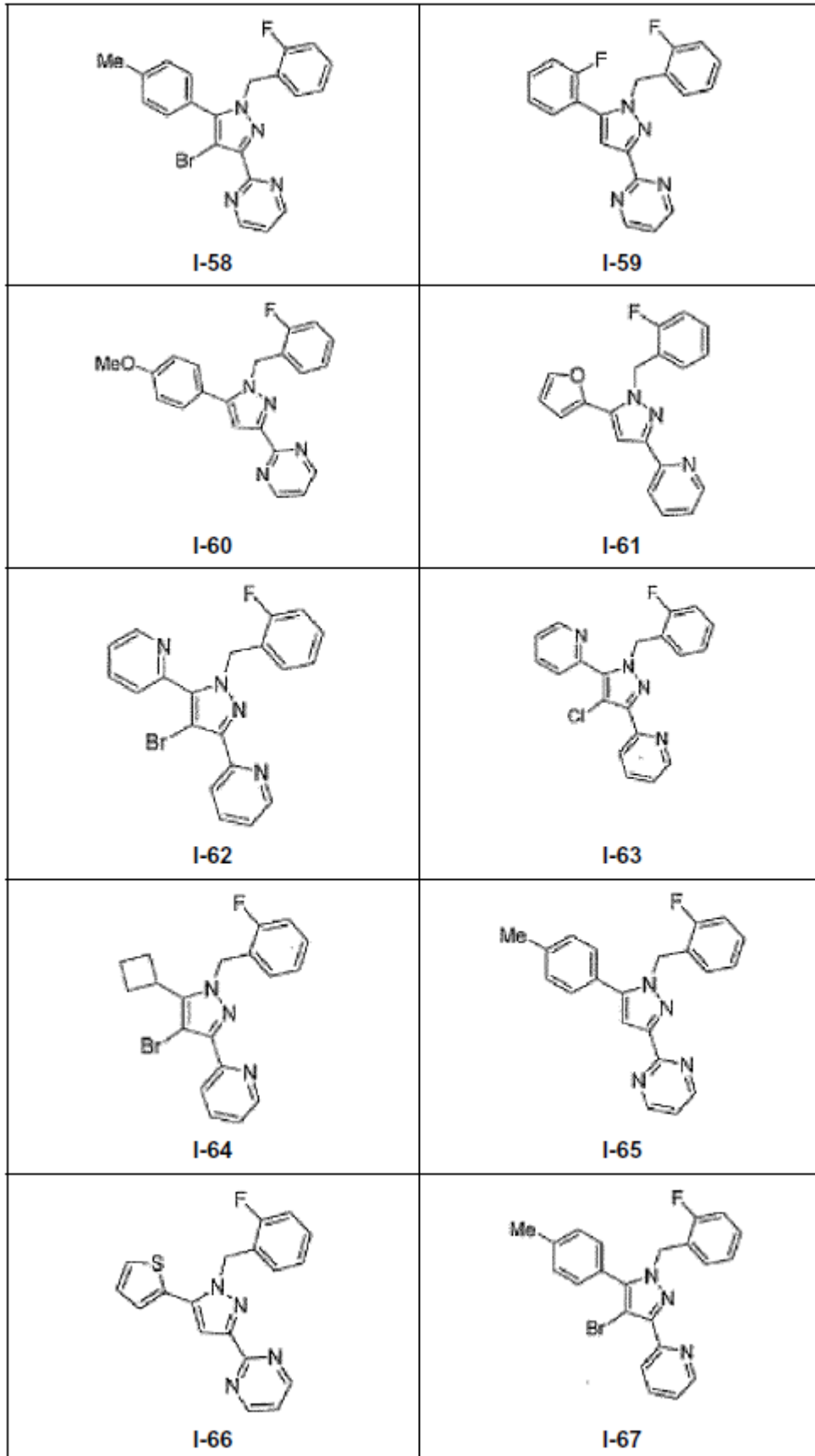
(continuación)



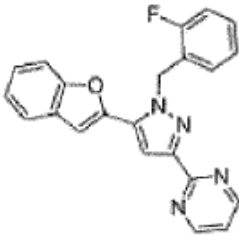
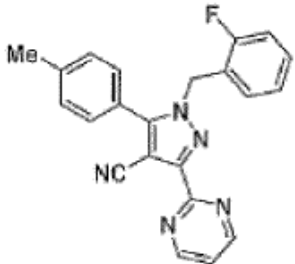
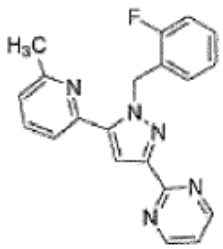
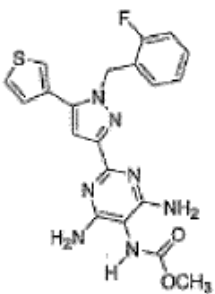
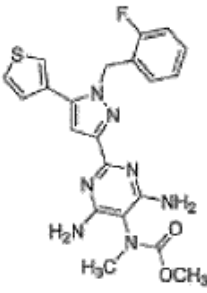
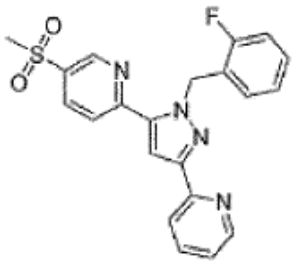
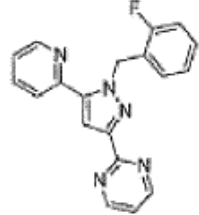
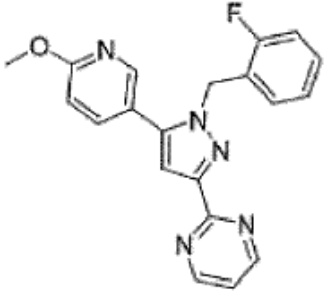
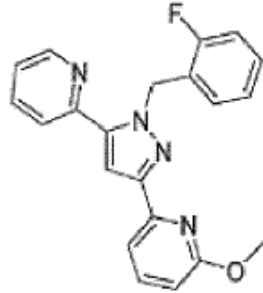
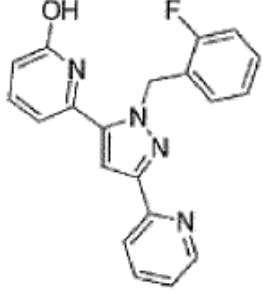
(continuación)

 <p>I-50</p>	 <p>I-51</p>
 <p>I-52</p>	 <p>I-53</p>
 <p>Referencia I-54</p>	 <p>I-55</p>
 <p>I-56</p>	 <p>I-57</p>

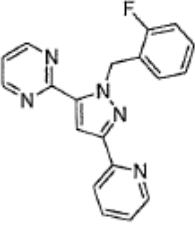
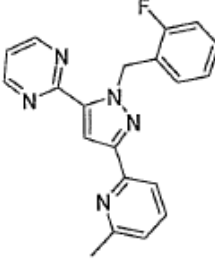
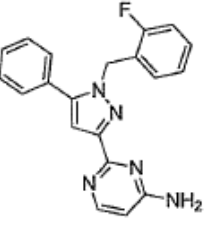
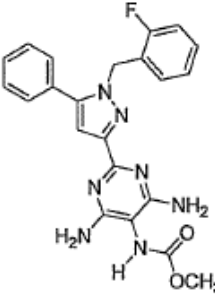
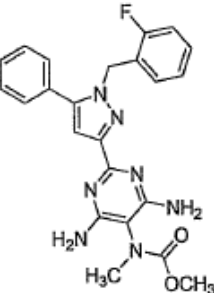
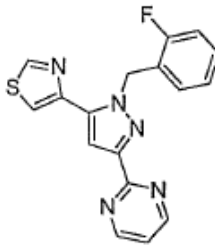
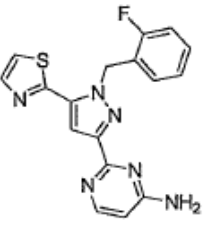
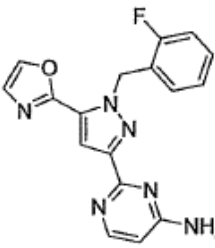
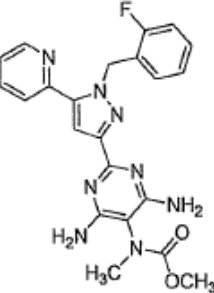
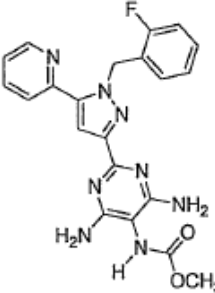
(continuación)



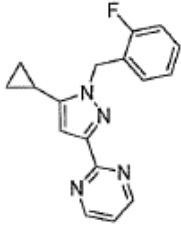
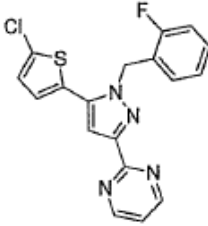
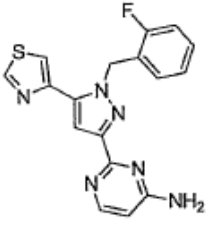
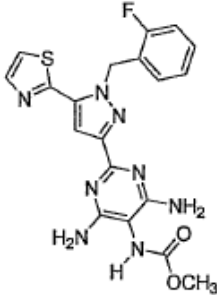
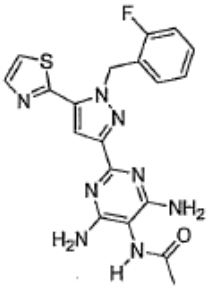
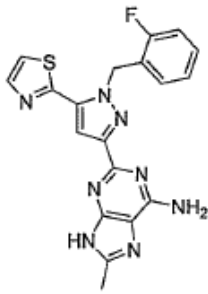
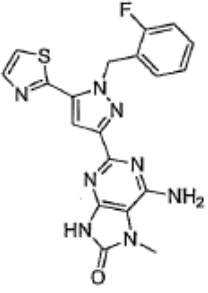
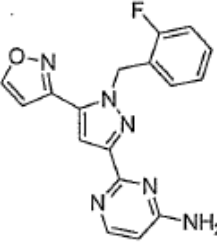
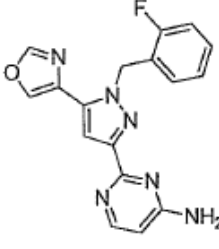
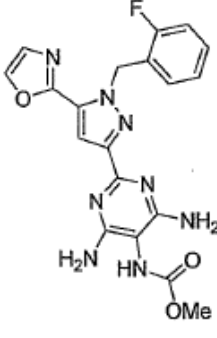
(continuación)

 <p>I-68</p>	 <p>Referencia I-69</p>
 <p>I-70</p>	 <p>I-71</p>
 <p>I-72</p>	 <p>Referencia I-73</p>
 <p>I-75</p>	 <p>I-77</p>
 <p>I-78</p>	 <p>I-79</p>

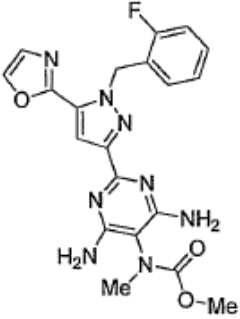
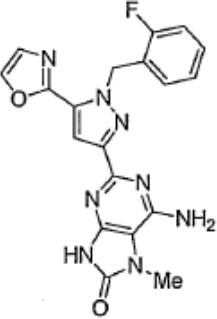
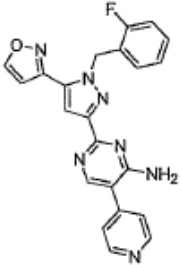
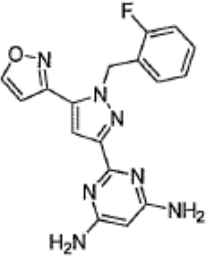
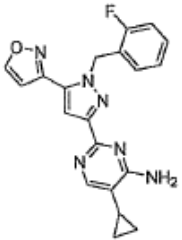
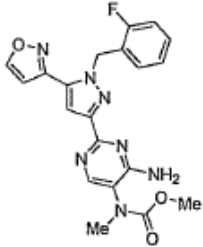
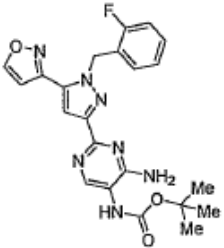
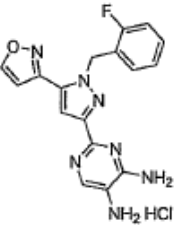
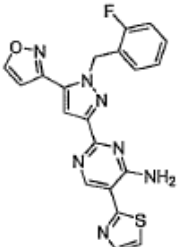
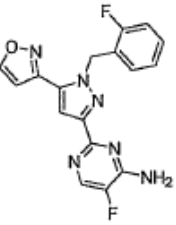
(continuación)

 <p>I-80</p>	 <p>I-81</p>
 <p>I-82</p>	 <p>I-83</p>
 <p>I-84</p>	 <p>I-85</p>
 <p>I-86</p>	 <p>I-87</p>
 <p>I-88</p>	 <p>I-89</p>

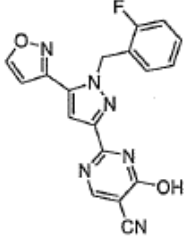
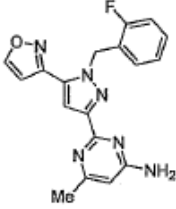
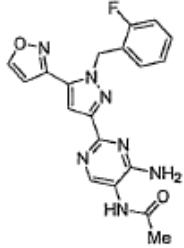
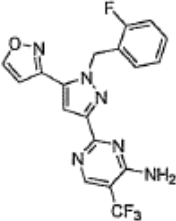
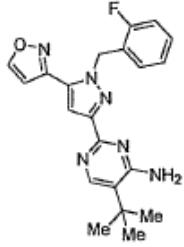
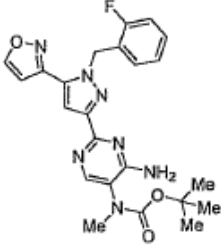
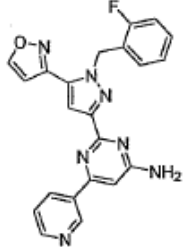
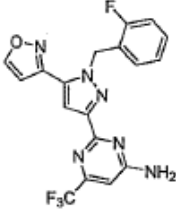
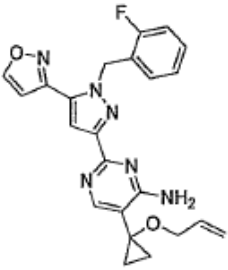
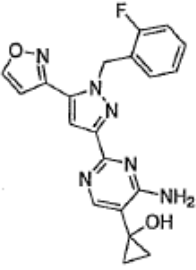
(continuación)

 <p>I-90</p>	 <p>I-91</p>
 <p>I-92</p>	 <p>I-93</p>
 <p>I-94</p>	 <p>I-95</p>
 <p>I-96</p>	 <p>I-97</p>
 <p>I-98</p>	 <p>I-99</p>

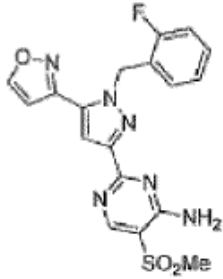
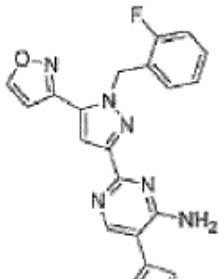
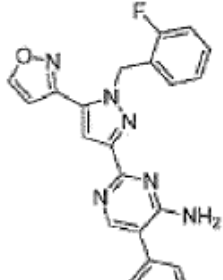
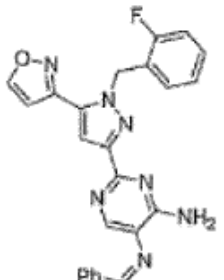
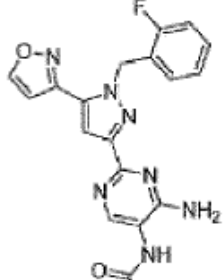
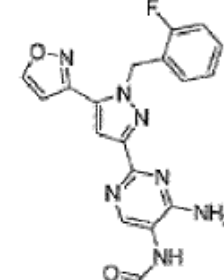
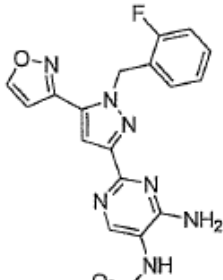
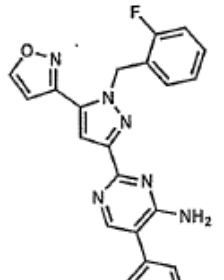
(continuación)

 <p>I-100</p>	 <p>I-101</p>
 <p>I-102</p>	 <p>I-103</p>
 <p>I-104</p>	 <p>I-105</p>
 <p>I-106</p>	 <p>I-107</p>
 <p>I-108</p>	 <p>I-109</p>

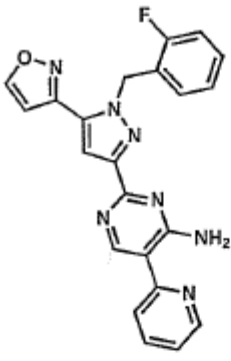
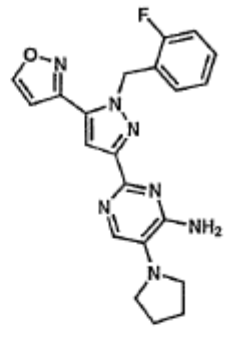
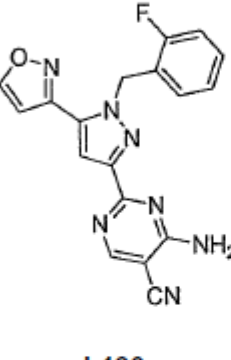
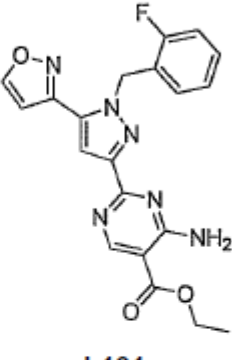
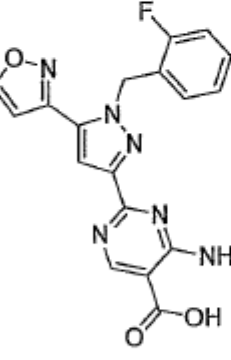
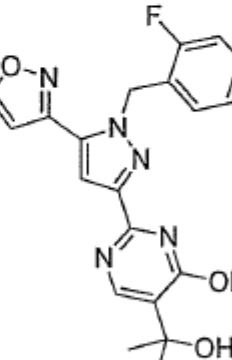
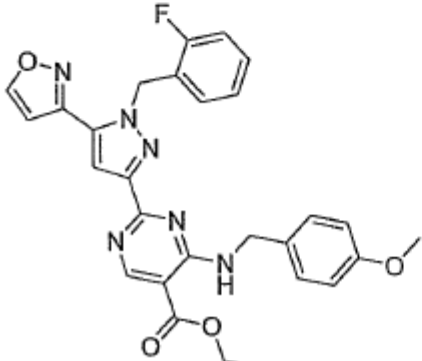
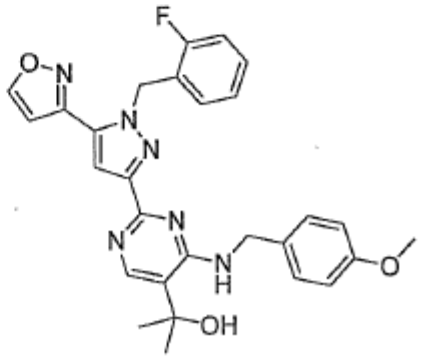
(continuación)

 <p>I-110</p>	 <p>I-111</p>
 <p>I-112</p>	 <p>I-113</p>
 <p>I-114</p>	 <p>I-115</p>
 <p>I-116</p>	 <p>I-117</p>
 <p>I-118</p>	 <p>I-119</p>

(continuación)

 <p>I-120</p>	 <p>I-121</p>
 <p>I-122</p>	 <p>Referencia I-123</p>
 <p>I-124</p>	 <p>I-125</p>
 <p>I-126</p>	 <p>I-127</p>

(continuación)

 <p>I-128</p>	 <p>I-129</p>
 <p>I-130</p>	 <p>I-131</p>
 <p>I-132</p>	 <p>I-133</p>
 <p>I-134</p>	 <p>I-135</p>

(continuación)

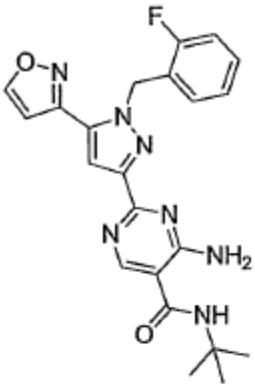
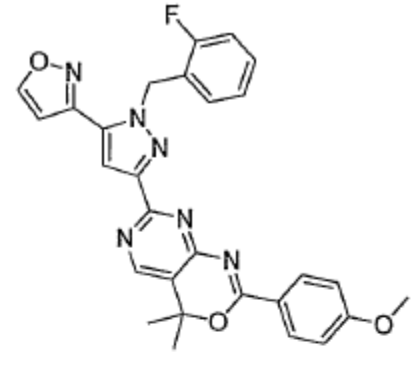
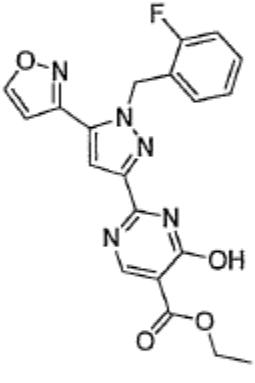
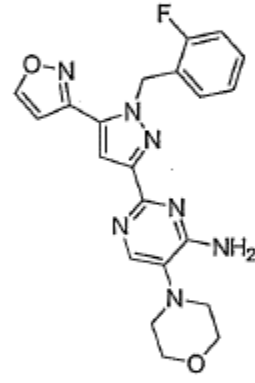
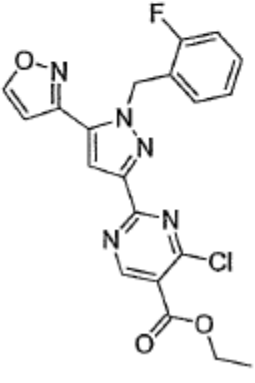
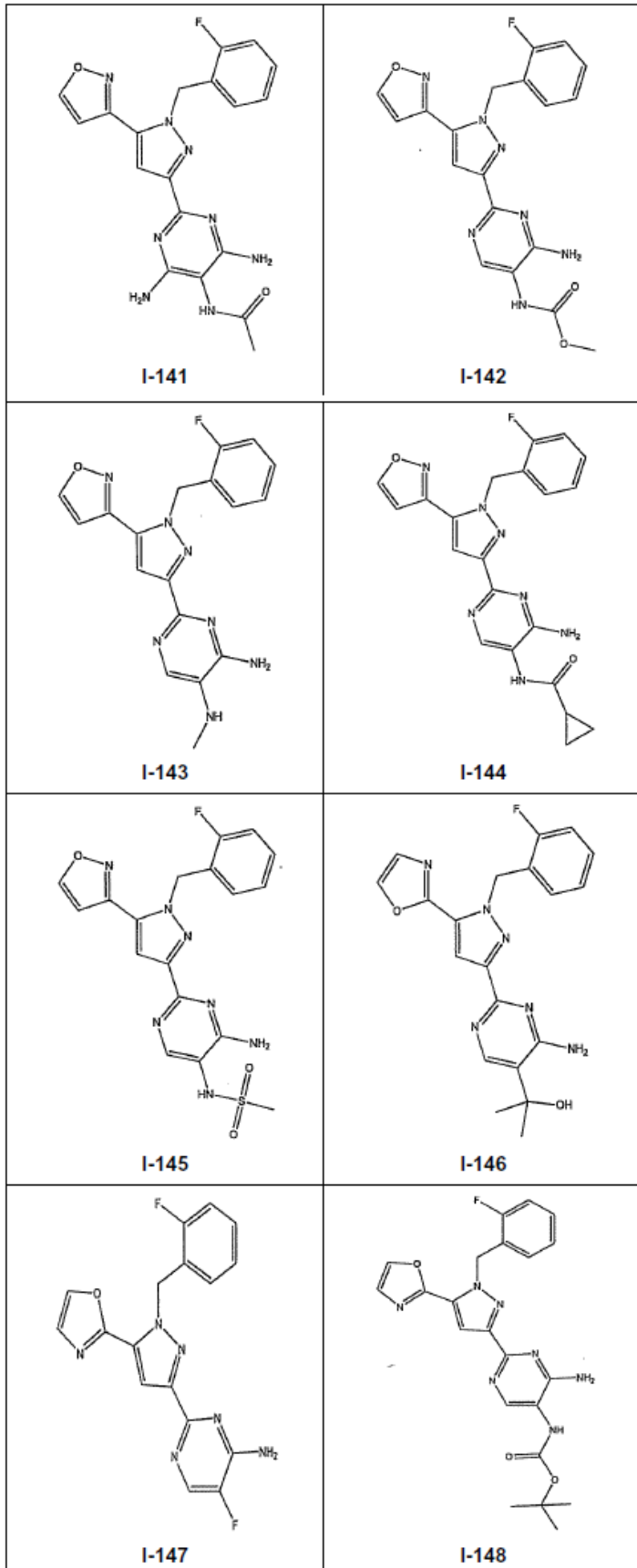
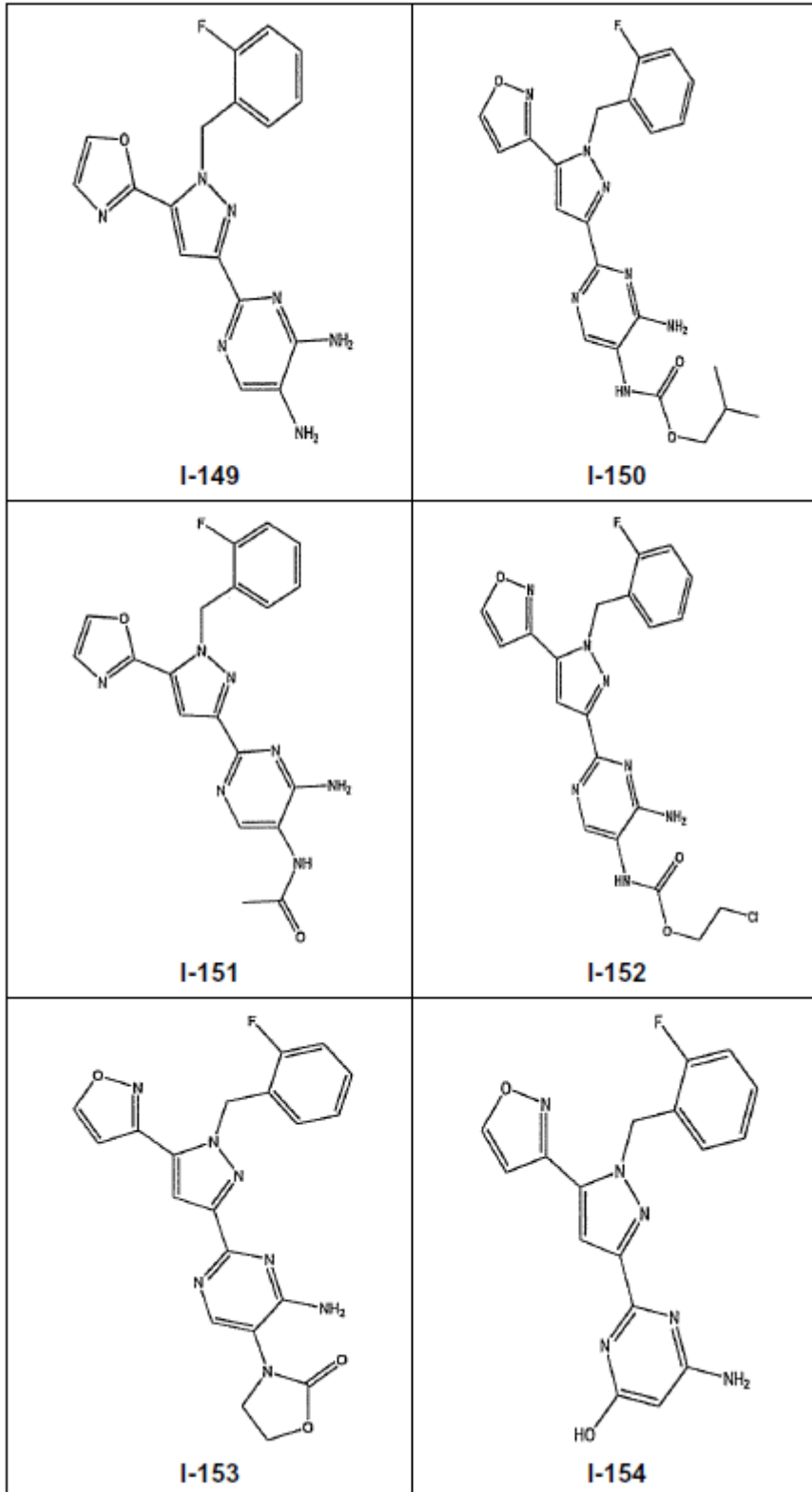
 <p>I-136</p>	 <p>I-137</p>
 <p>I-138</p>	 <p>I-139</p>
 <p>I-140</p>	

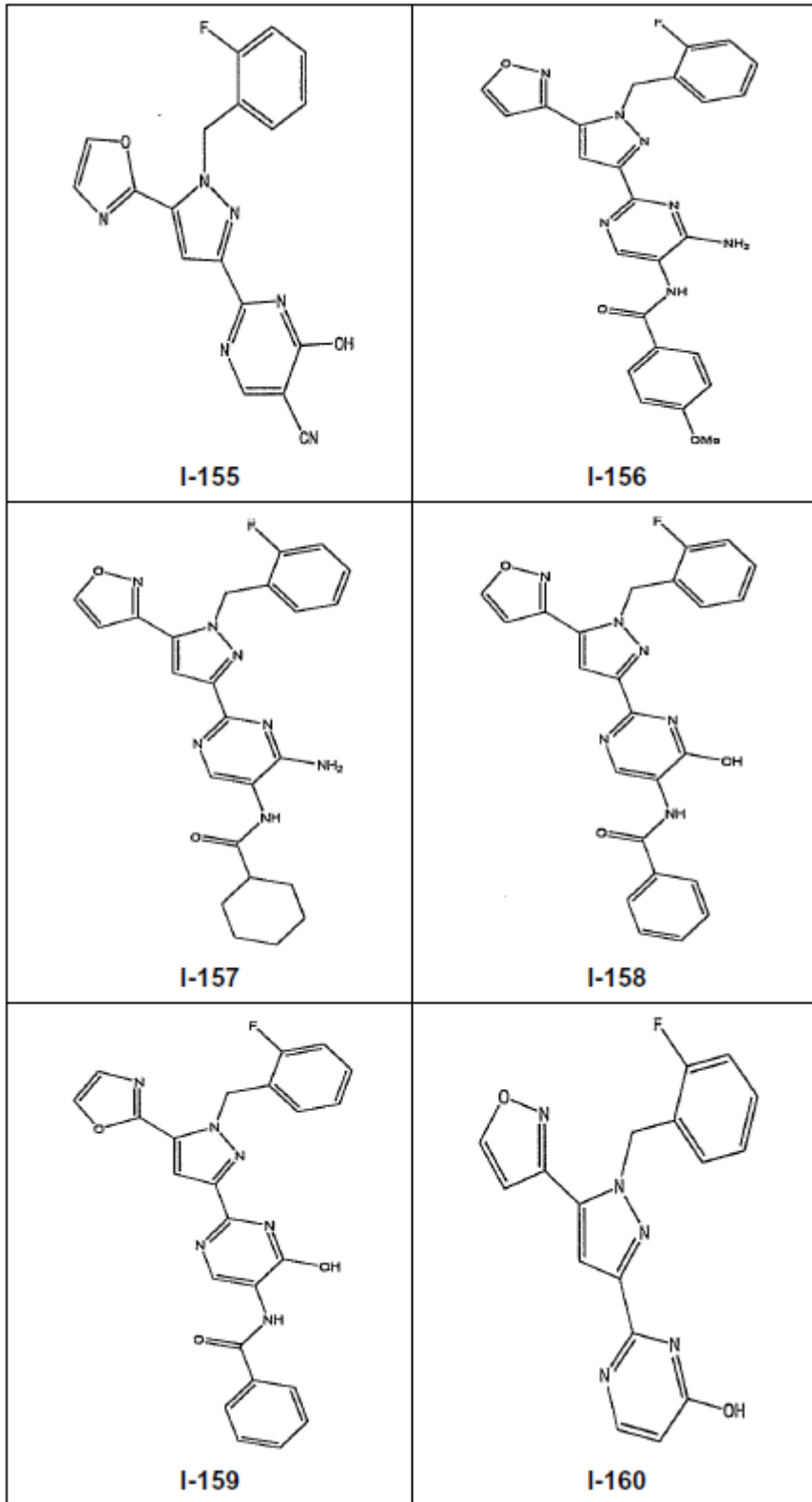
Tabla 1B



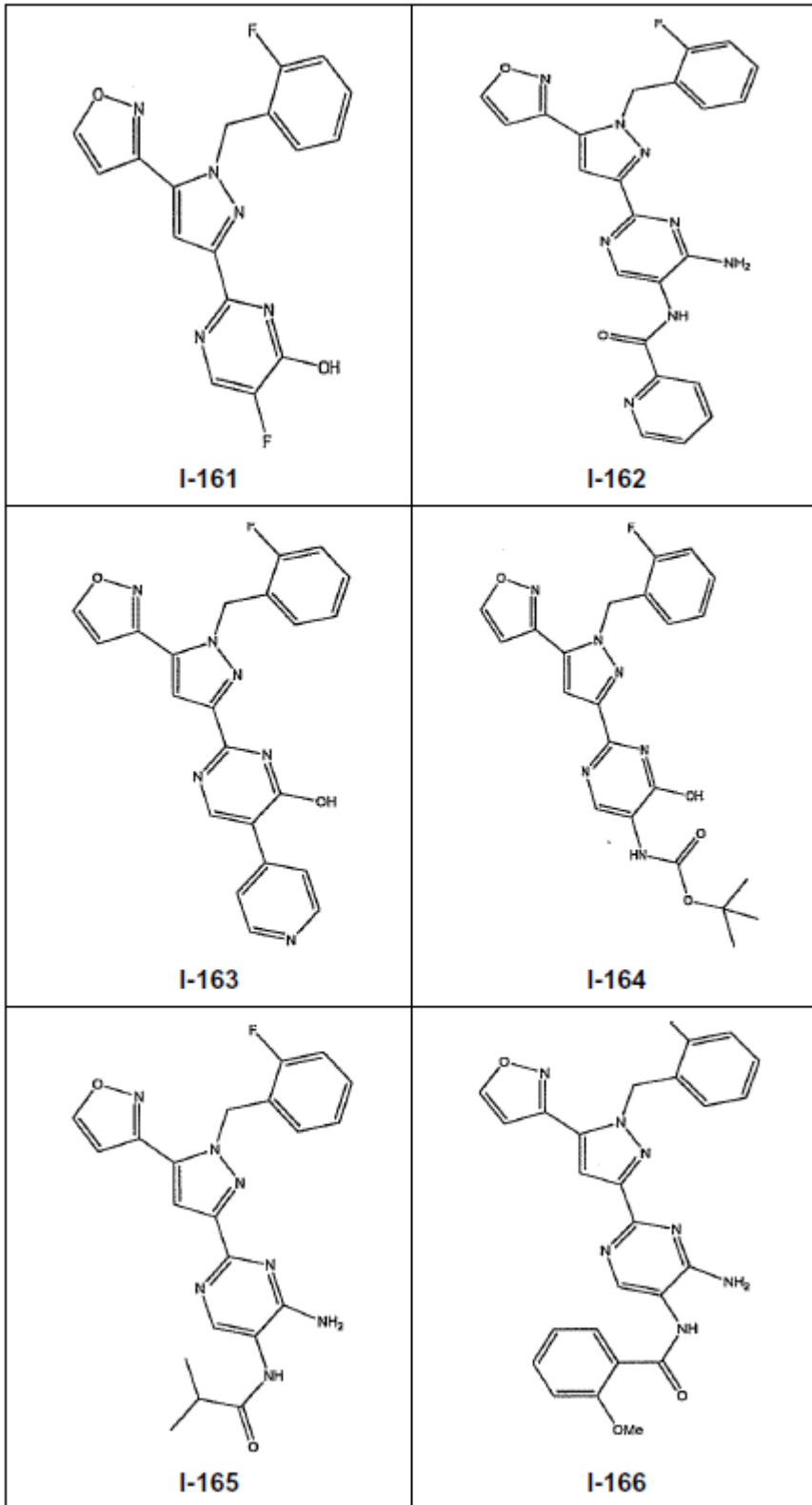
(continuación)



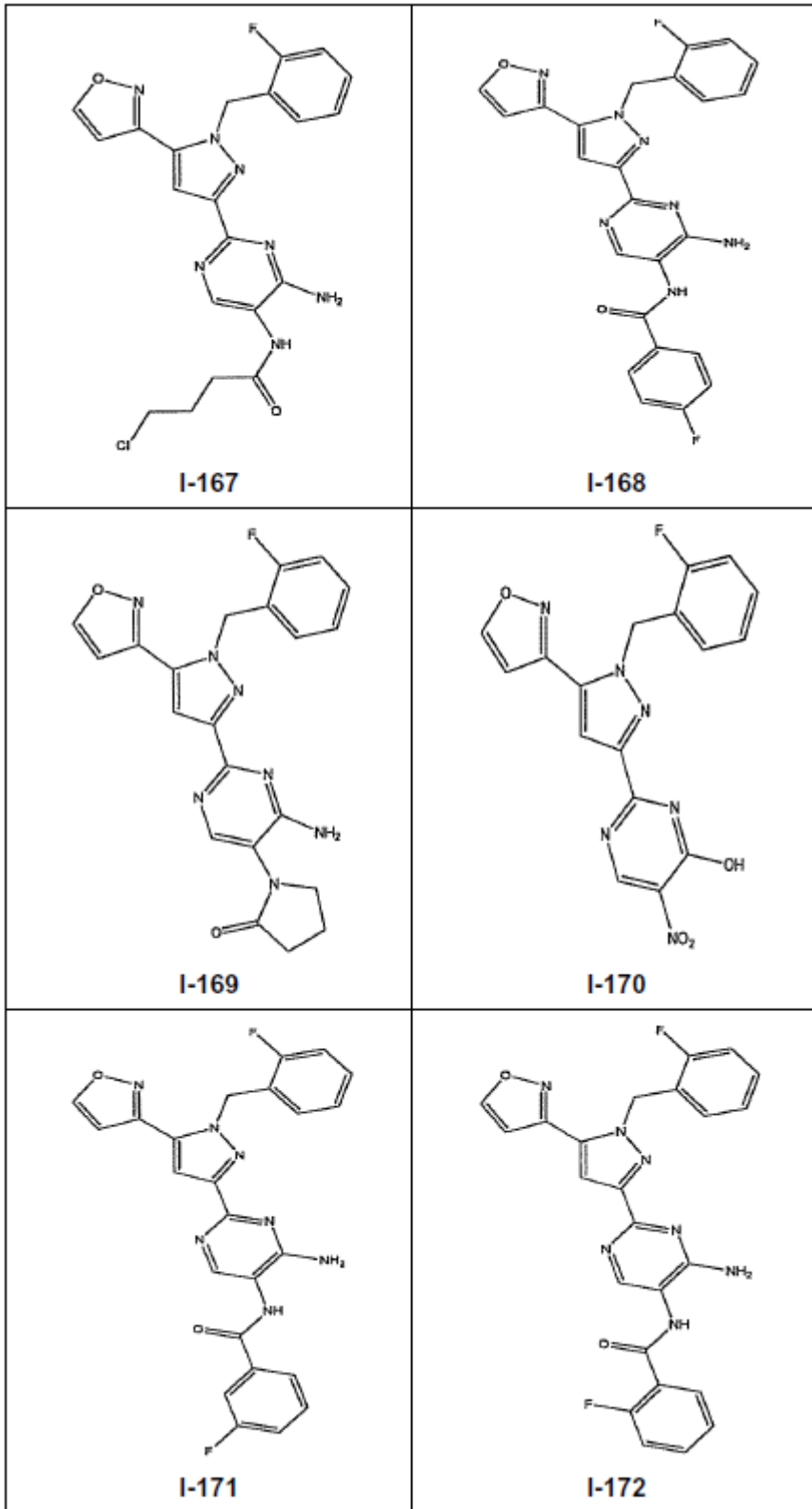
(continuación)



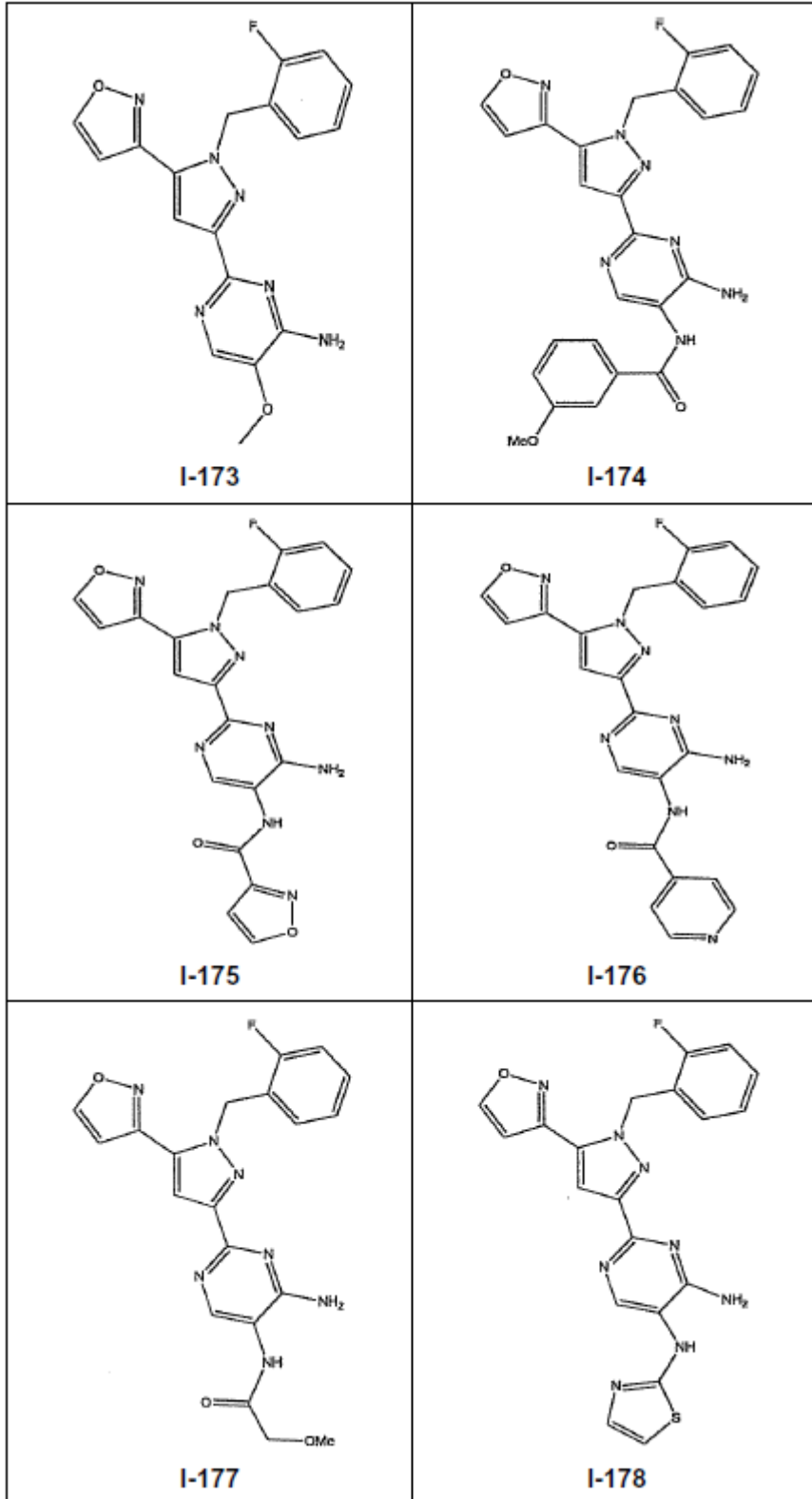
(continuación)



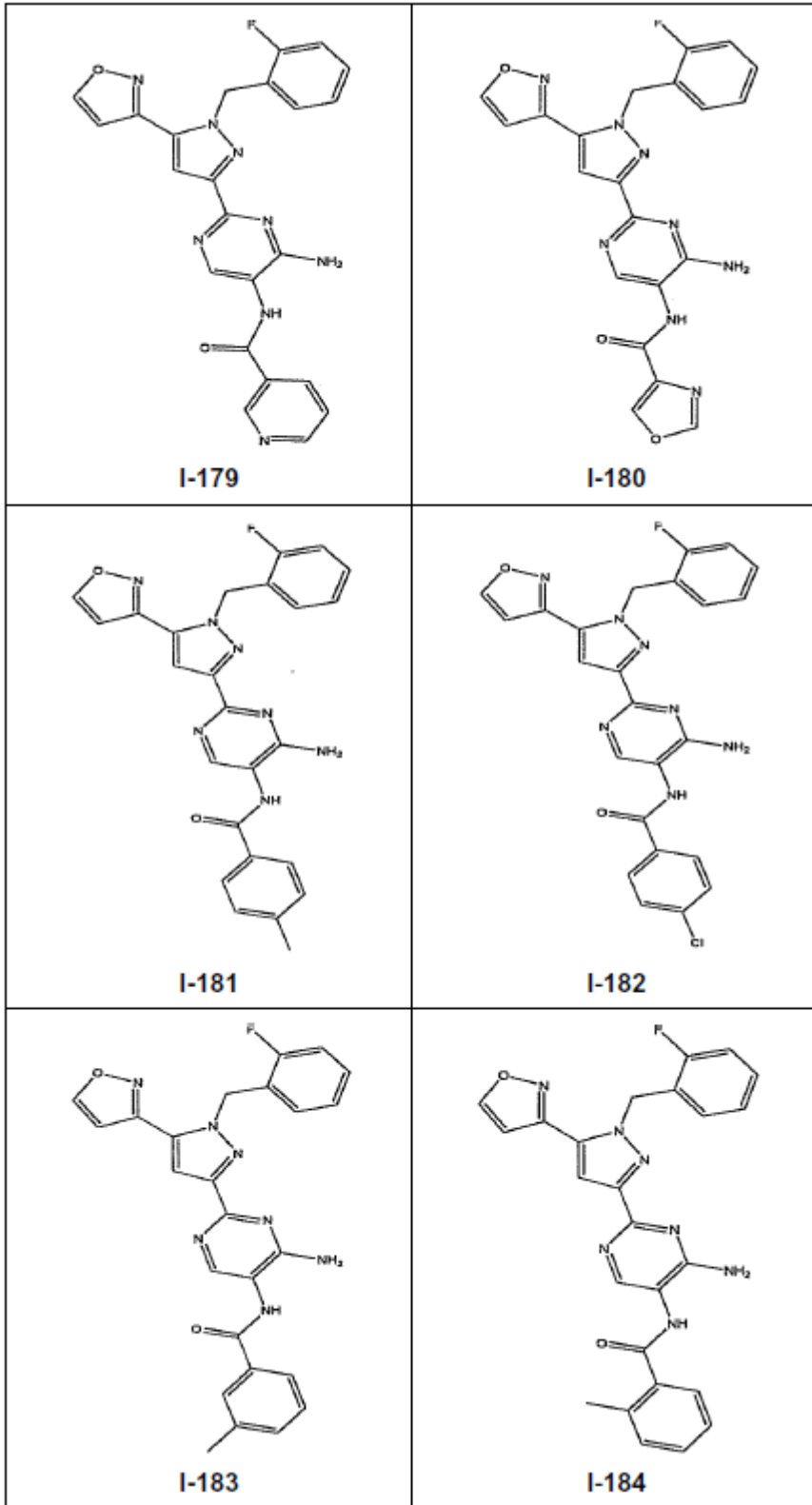
(continuación)



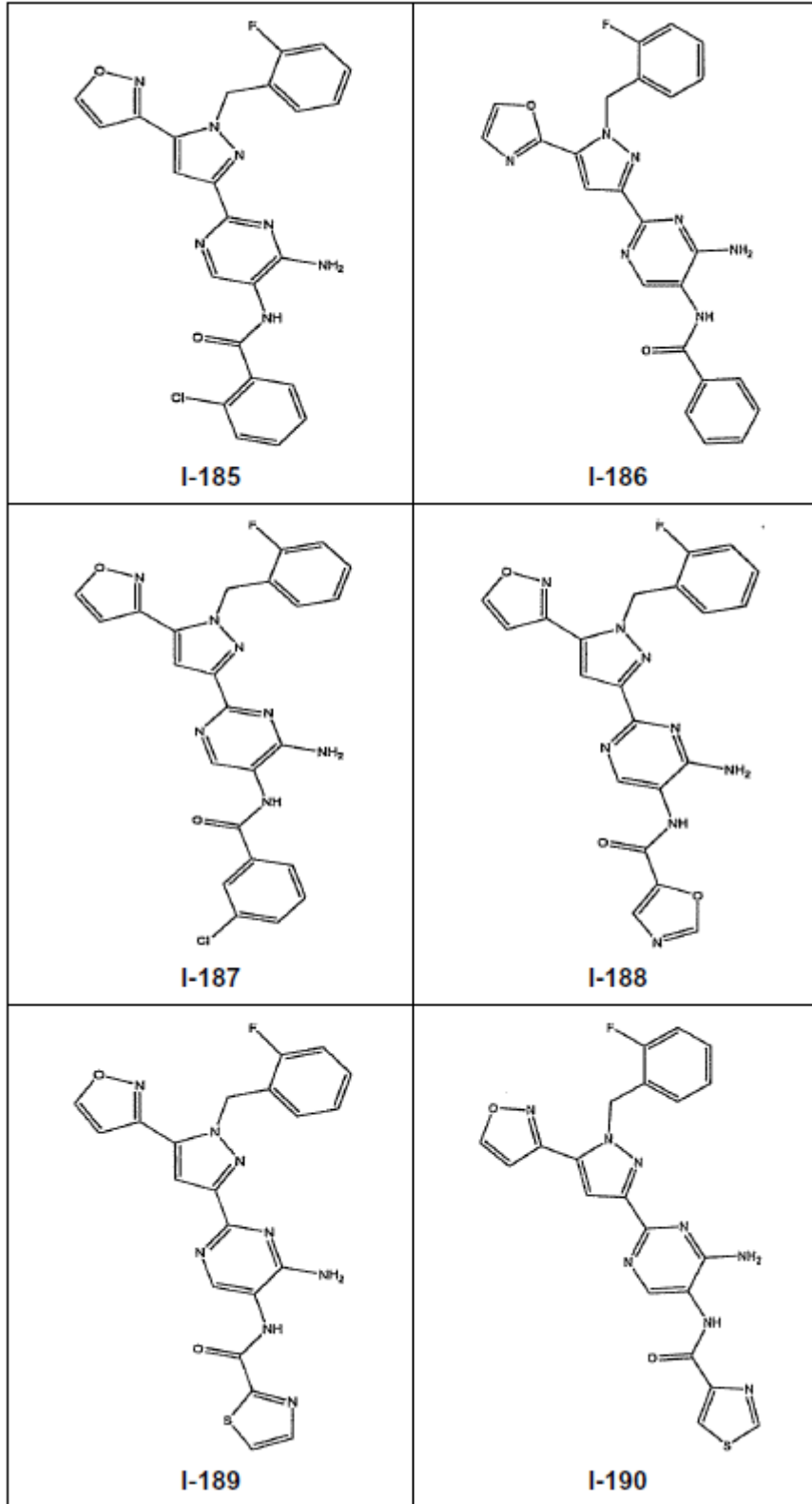
(continuación)



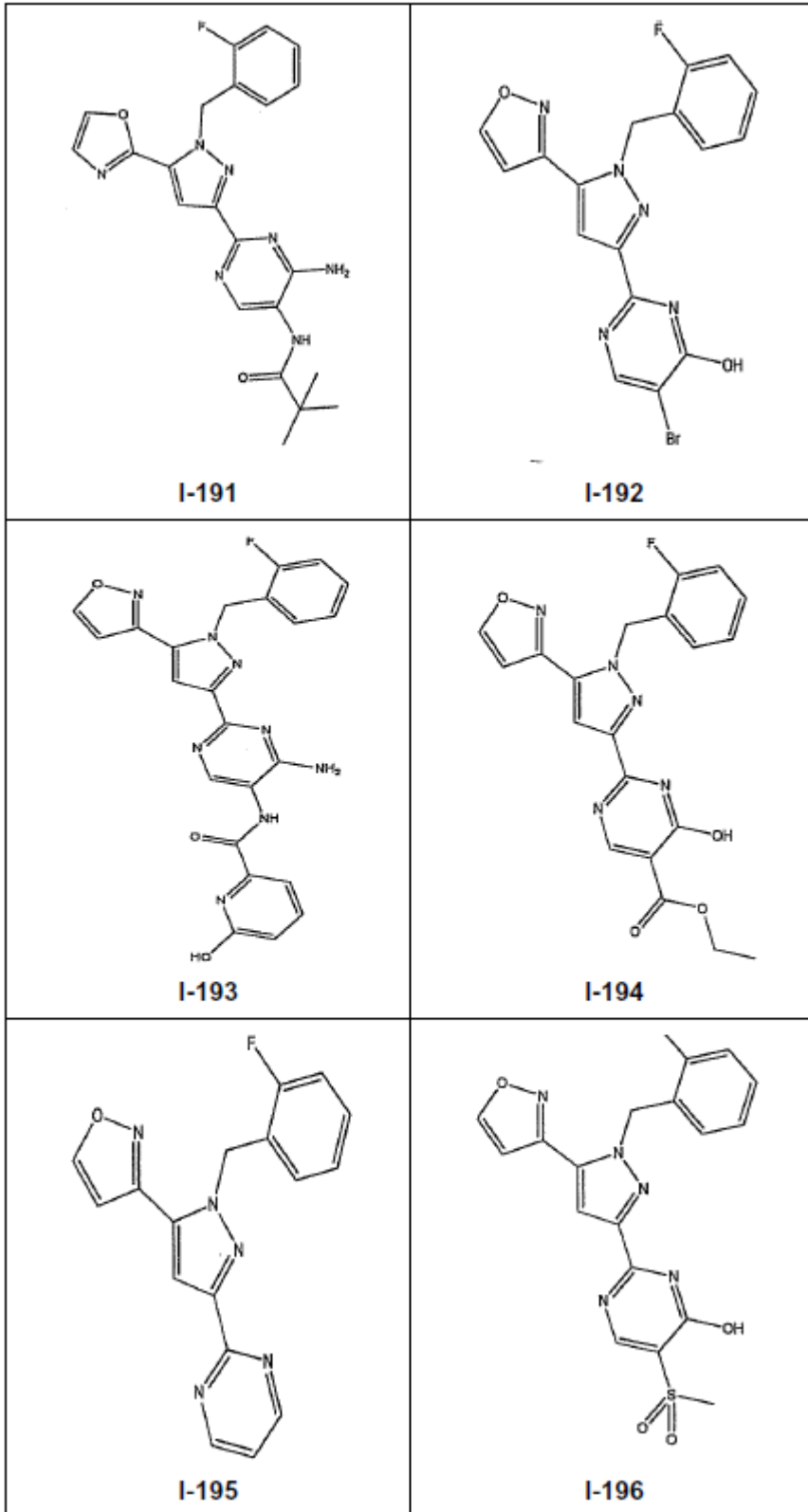
(continuación)



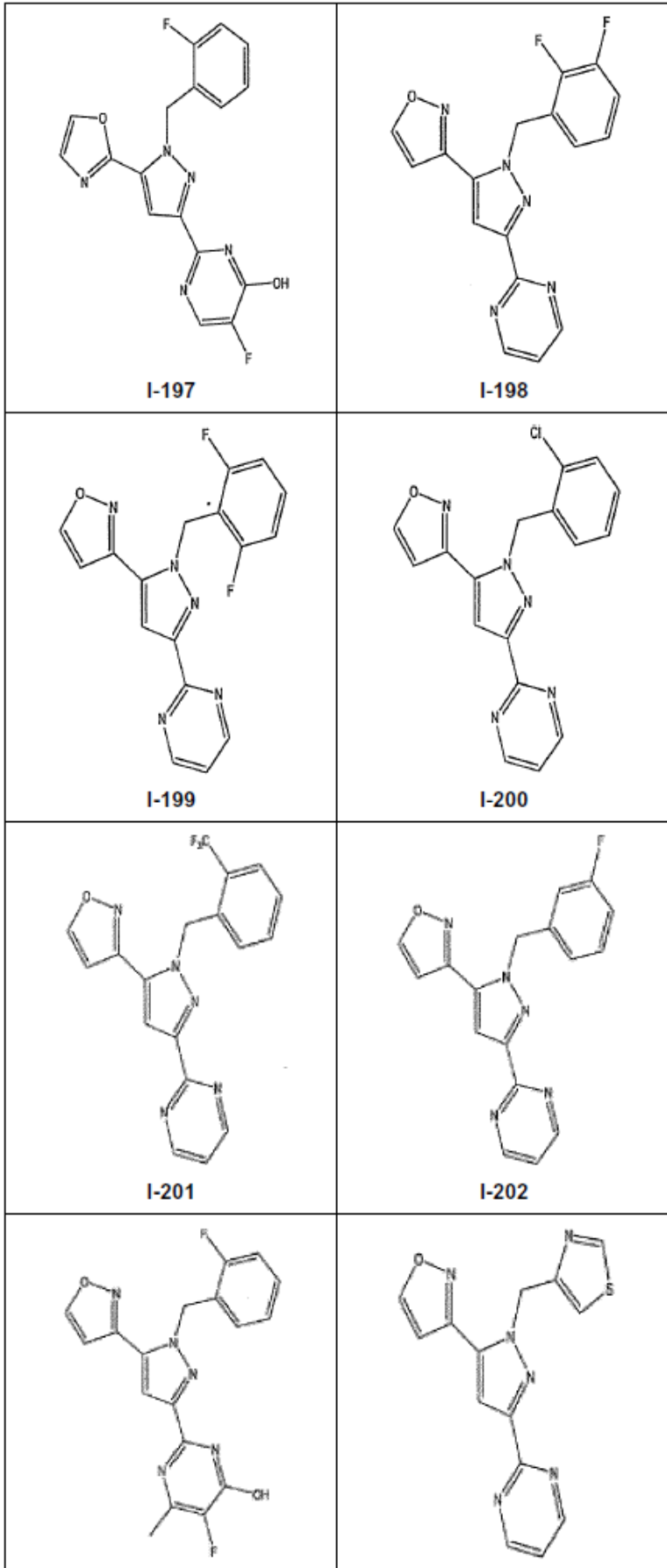
(continuación)



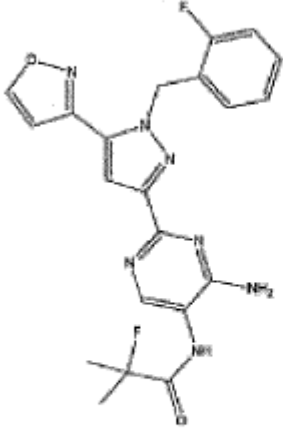
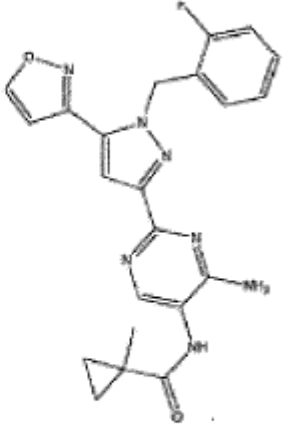
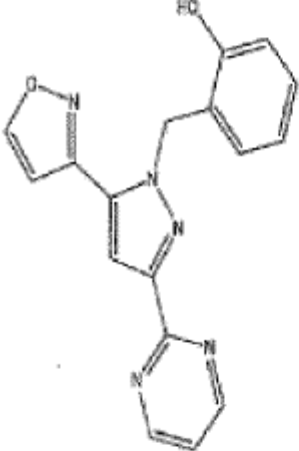
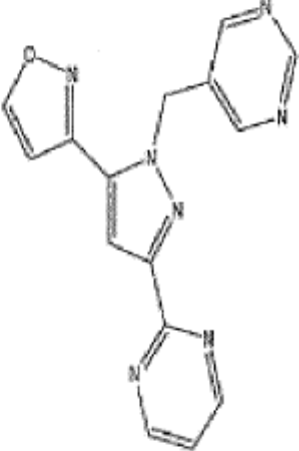
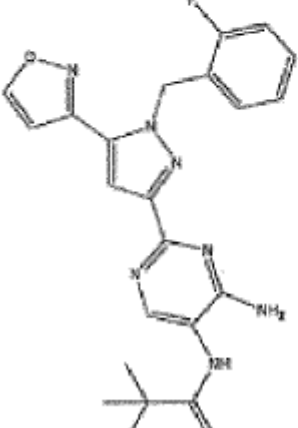
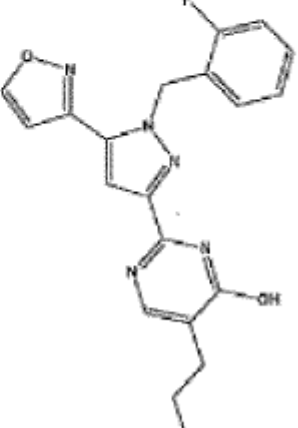
(continuación)



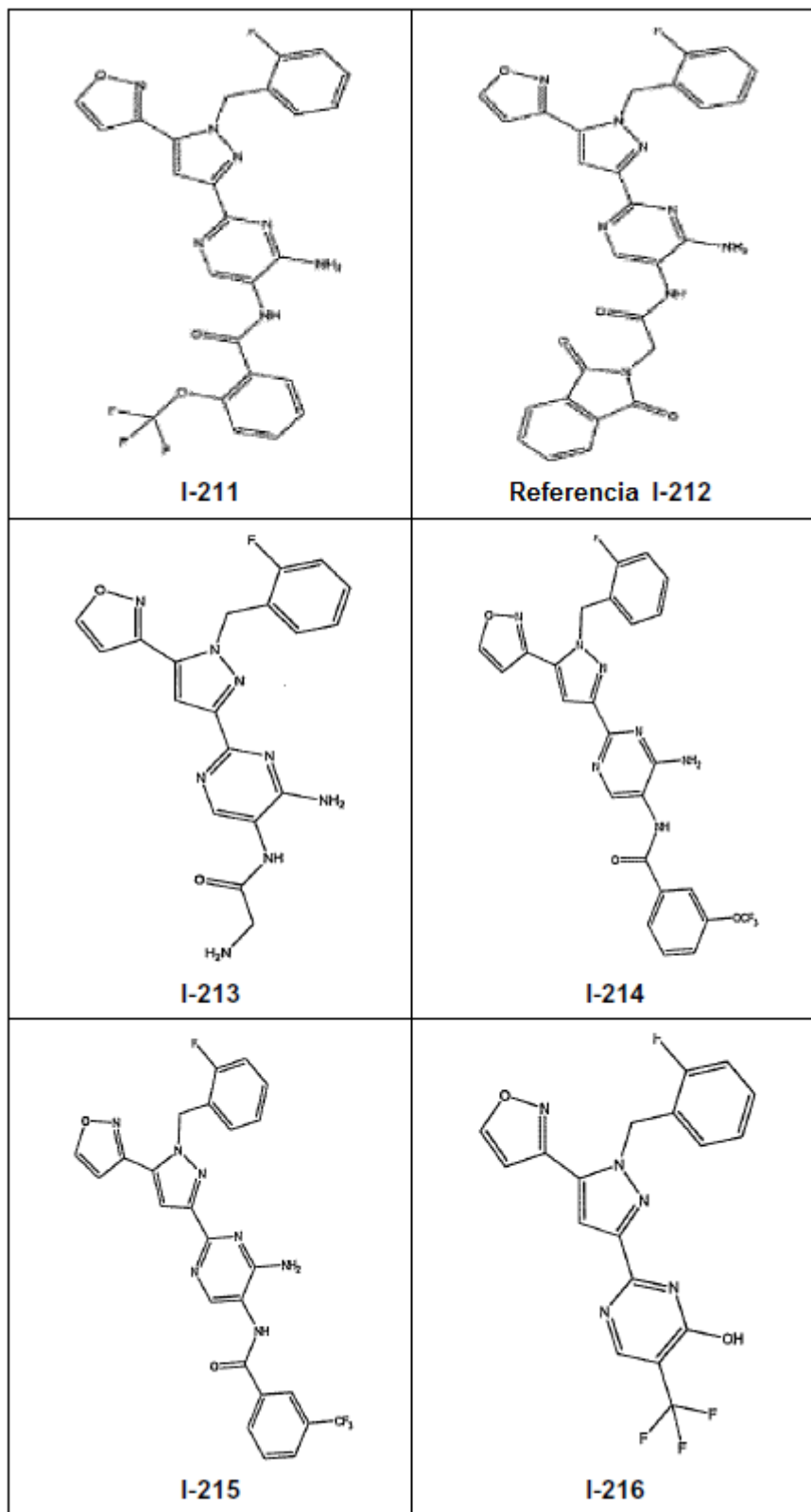
(continuación)



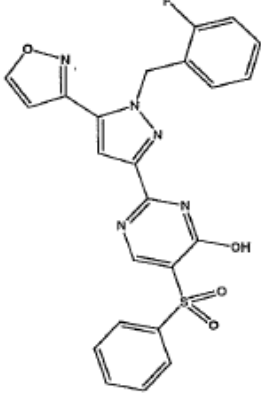
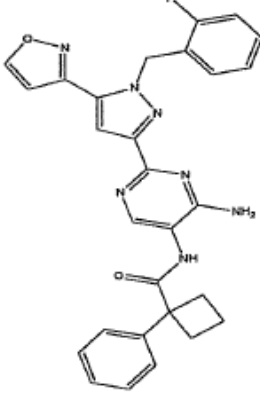
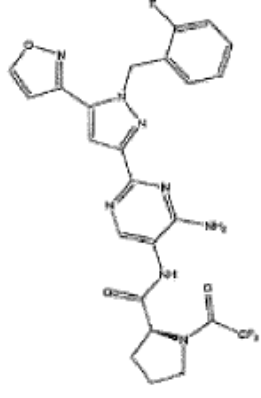
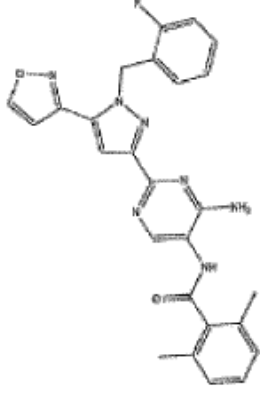
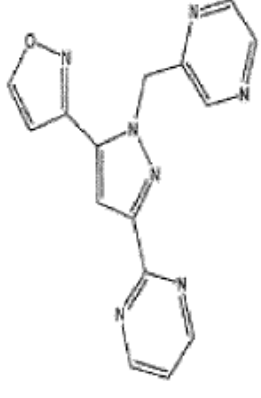
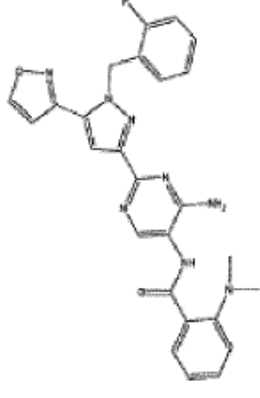
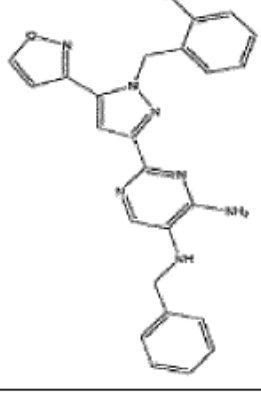
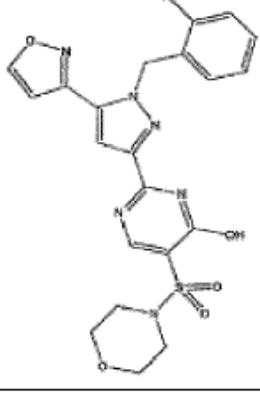
(continuación)

I-203	Referencia I-204
 <p data-bbox="391 837 464 869">I-205</p>	 <p data-bbox="821 837 895 869">I-206</p>
 <p data-bbox="391 1368 464 1400">I-207</p>	 <p data-bbox="751 1368 967 1400">Referencia I-208</p>
 <p data-bbox="550 1854 624 1886">I-209</p>	 <p data-bbox="981 1854 1054 1886">I-210</p>

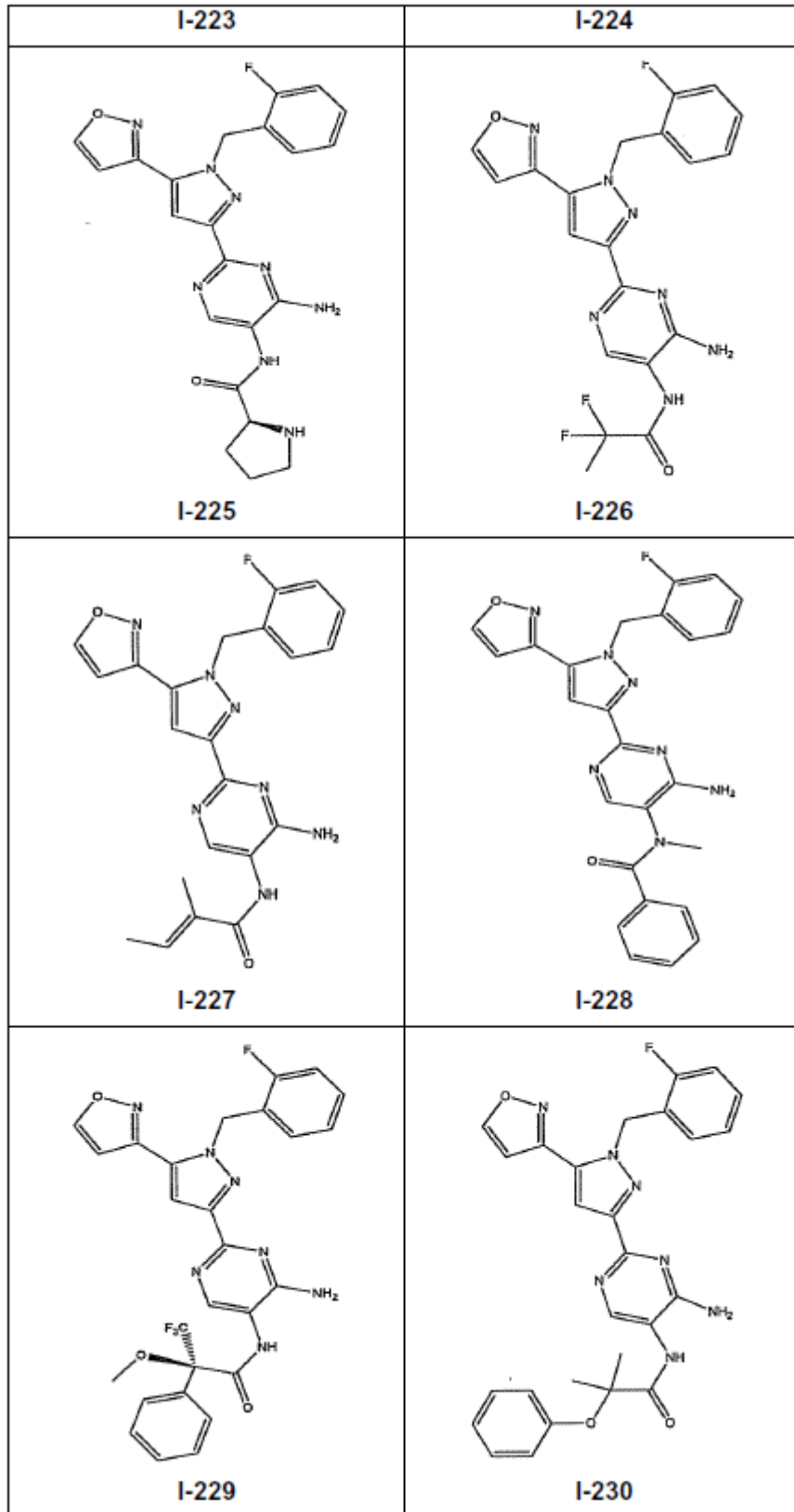
(continuación)



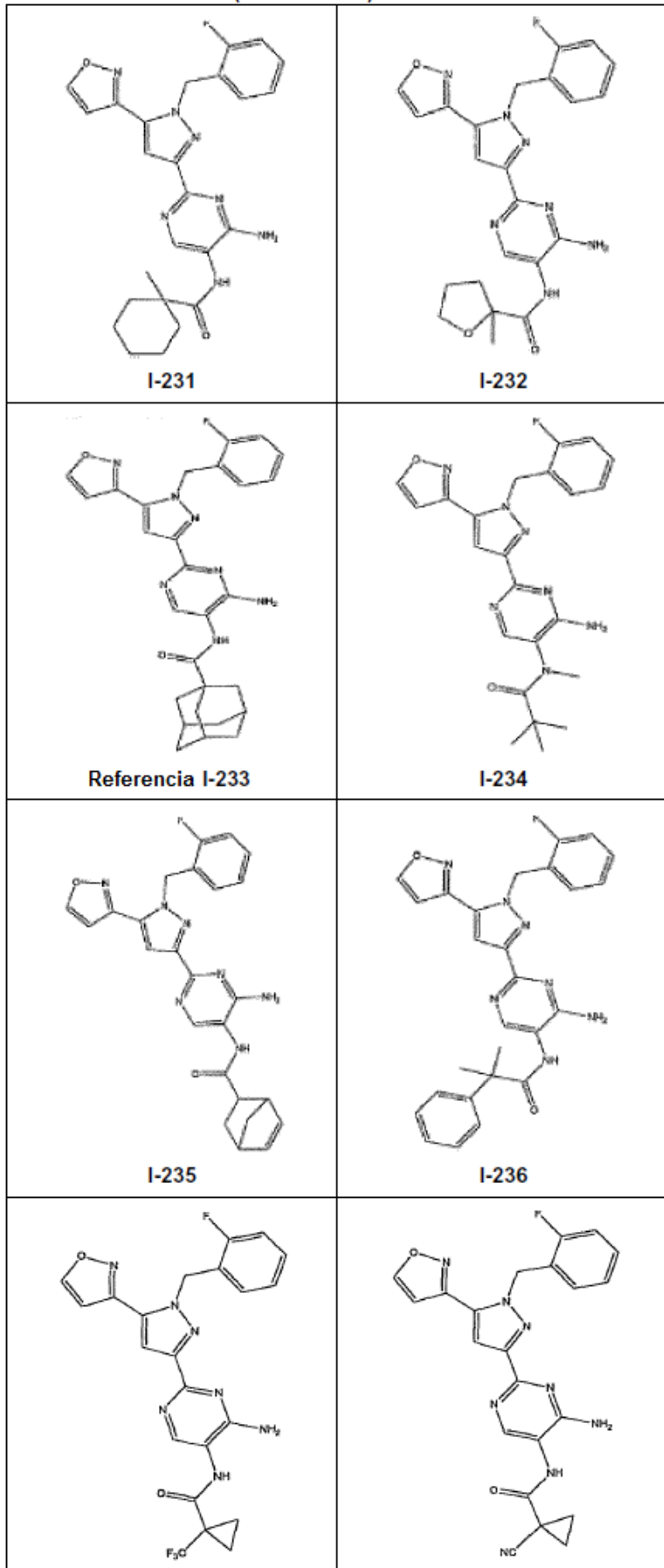
(continuación)

 <p>I-217</p>	 <p>I-218</p>
 <p>I-219</p>	 <p>I-220</p>
 <p>Referencia I-221</p>	 <p>I-222</p>
	

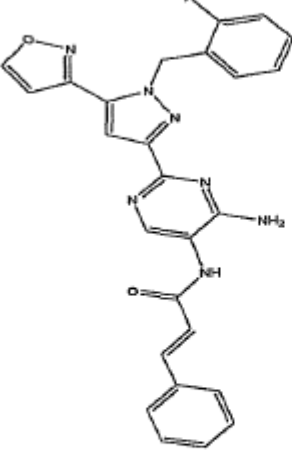
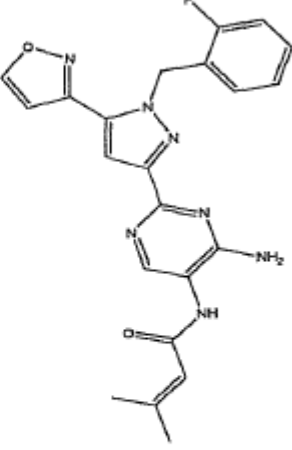
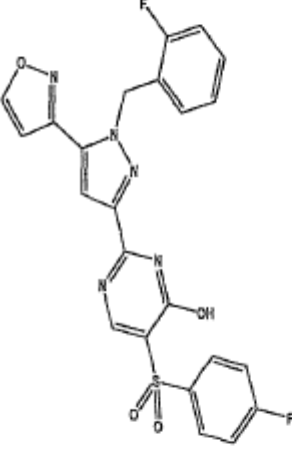
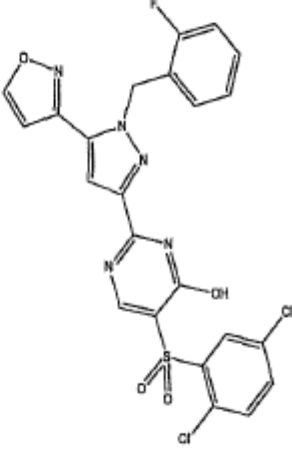
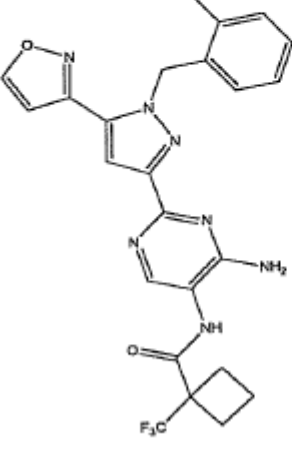
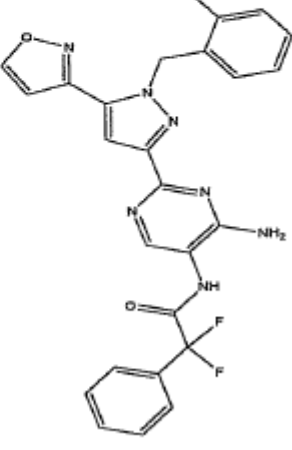
(continuación)



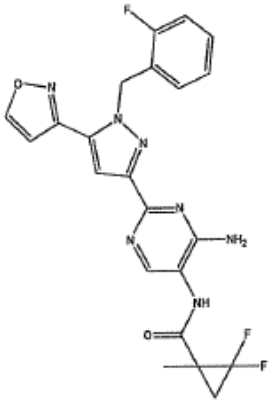
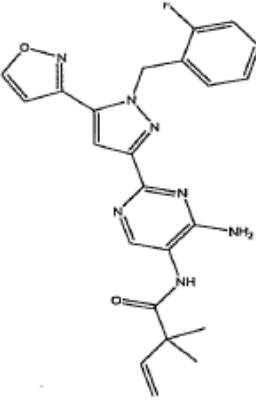
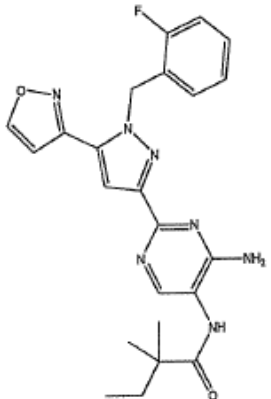
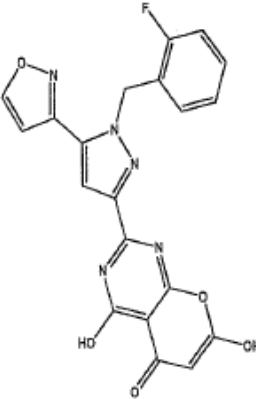
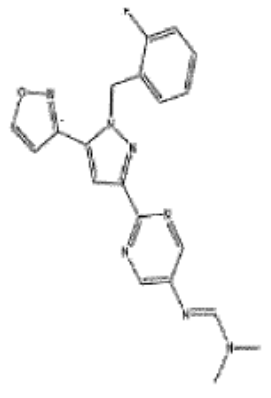
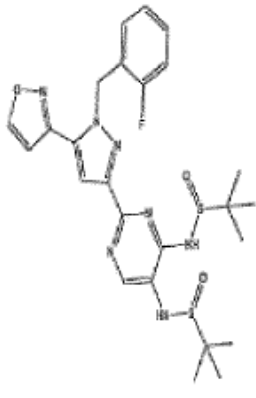
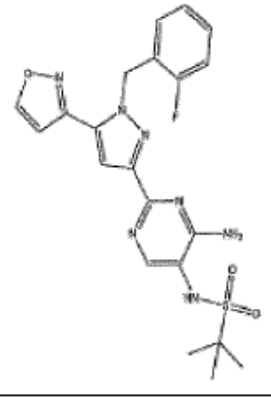
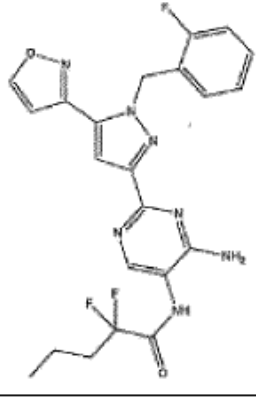
(continuación)



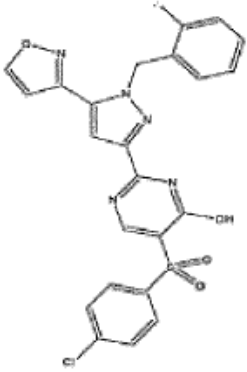
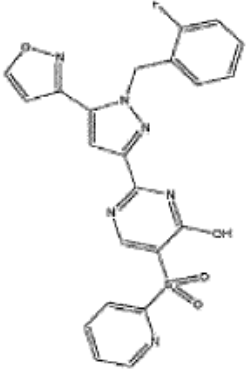
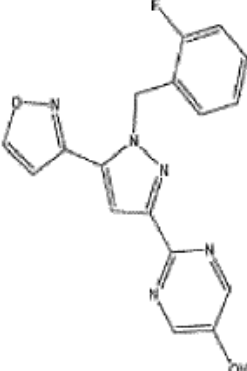
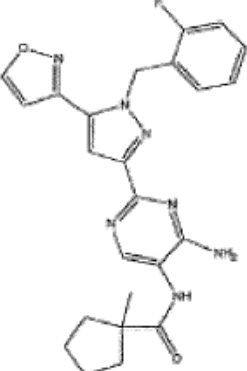
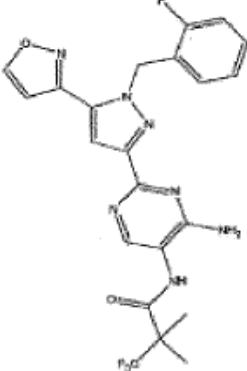
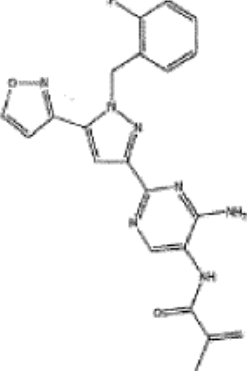
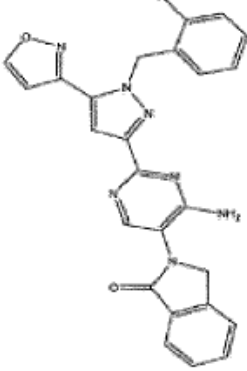
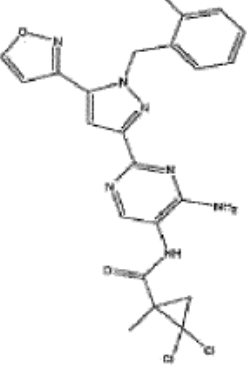
(continuación)

I-237	I-238
 <p>I-239</p> <p>Chemical structure I-239: A 5-oxazolylmethyl-1H-imidazole ring is connected at the 2-position to a 4-amino-1H-imidazole ring. This second imidazole ring is further connected at the 2-position to an amide group (-NH-C(=O)-), which is in turn connected to a trans-stilbene-like structure (C=C) where one of the phenyl rings is substituted with a fluorine atom.</p>	 <p>I-240</p> <p>Chemical structure I-240: Similar to I-239, but the trans-stilbene-like structure is replaced by a trans-stilbene-like structure where one of the phenyl rings is substituted with a methyl group.</p>
 <p>I-241</p> <p>Chemical structure I-241: Similar to I-239, but the amide group is replaced by a sulfonamide group (-NH-S(=O)(=O)-) attached to a 2,4-difluorophenyl ring.</p>	 <p>I-242</p> <p>Chemical structure I-242: Similar to I-239, but the amide group is replaced by a sulfonamide group (-NH-S(=O)(=O)-) attached to a 2,4-dichlorophenyl ring.</p>
 <p>I-243</p> <p>Chemical structure I-243: Similar to I-239, but the amide group is replaced by a carbonyl group (-C(=O)-) attached to a cyclobutane ring substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃).</p>	 <p>I-244</p> <p>Chemical structure I-244: Similar to I-239, but the amide group is replaced by a carbonyl group (-C(=O)-) attached to a carbon atom that is also bonded to two fluorine atoms and a phenyl ring.</p>

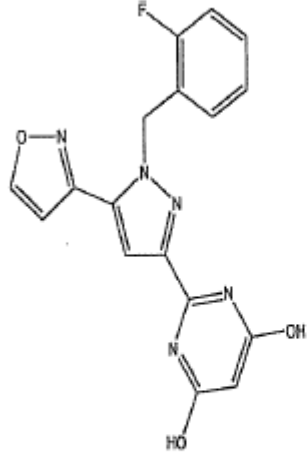
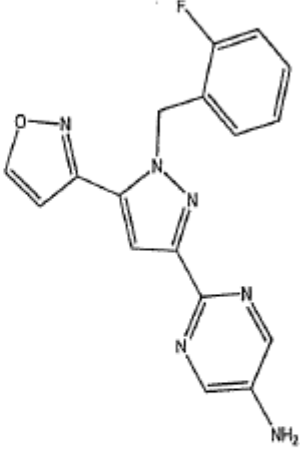
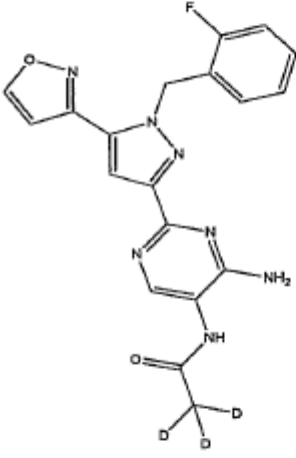
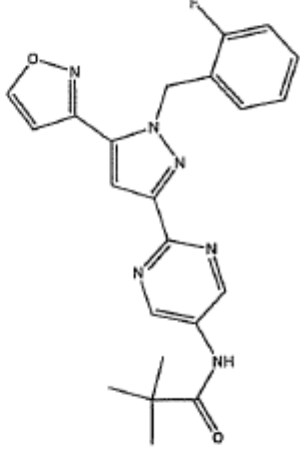
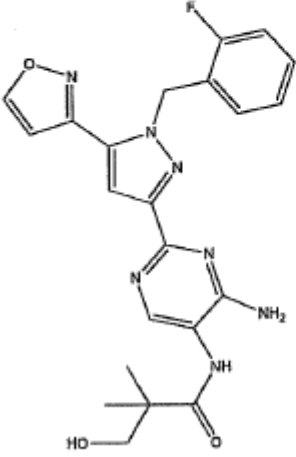
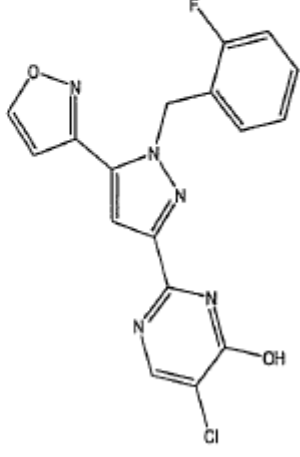
(continuación)

 <p>I-245</p>	 <p>I-246</p>
 <p>I-247</p>	 <p>I-248</p>
 <p>Referencia 1-249</p>	 <p>Referencia I-250</p>
	

(continuación)

I-251	I-252
 <p data-bbox="351 739 422 772">I-253</p>	 <p data-bbox="726 739 798 772">I-254</p>
 <p data-bbox="351 1176 422 1209">I-255</p>	 <p data-bbox="726 1176 798 1209">I-256</p>
 <p data-bbox="351 1624 422 1657">I-257</p>	 <p data-bbox="726 1624 798 1657">I-258</p>
	

(continuación)

Referencia I-259	I-260
 <p data-bbox="395 846 464 880">I-261</p>	 <p data-bbox="826 846 895 880">I-262</p>
 <p data-bbox="395 1373 464 1406">I-263</p>	 <p data-bbox="826 1373 895 1406">I-264</p>
 <p data-bbox="395 1899 464 1933">I-265</p>	 <p data-bbox="826 1899 895 1933">I-266</p>

(continuación)

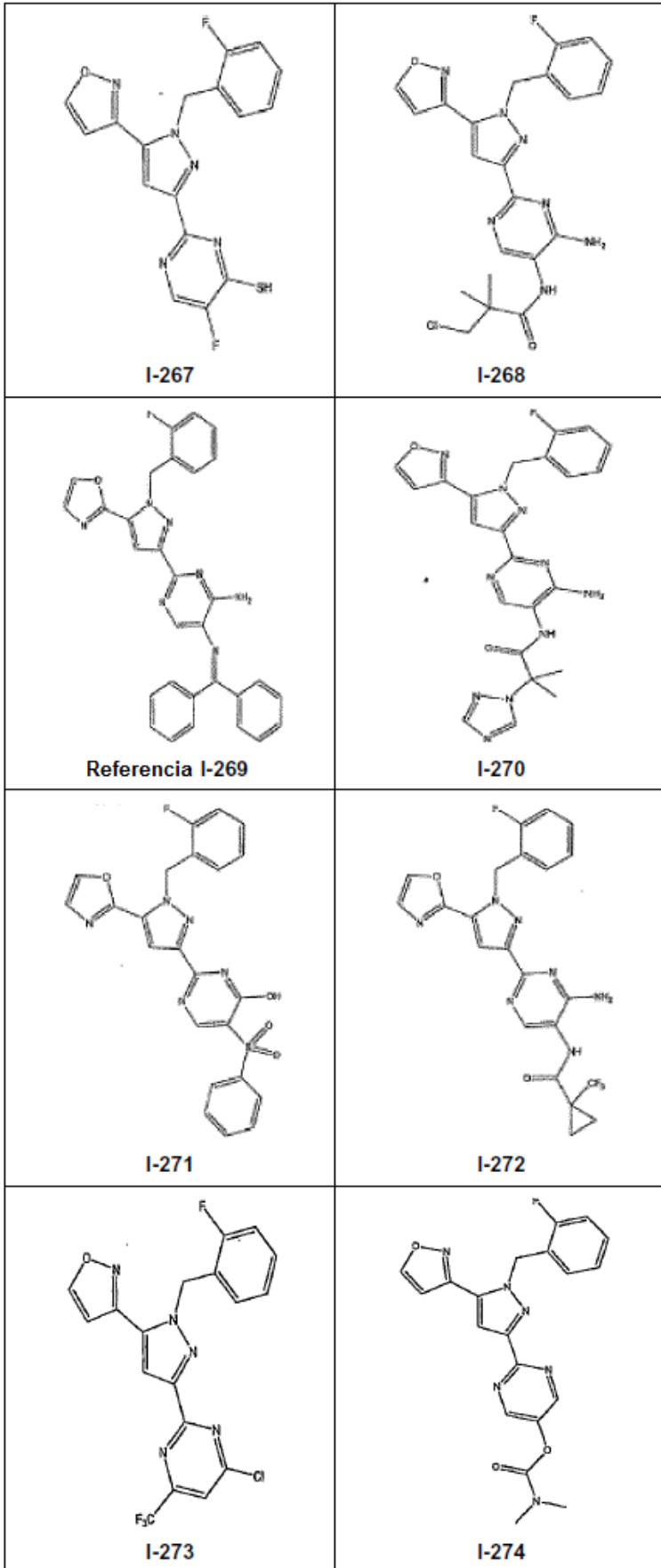


Tabla 1C

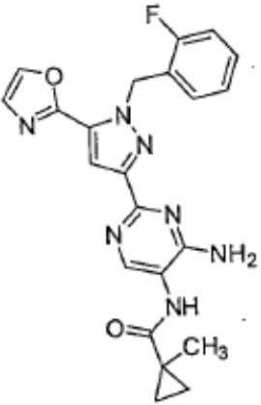
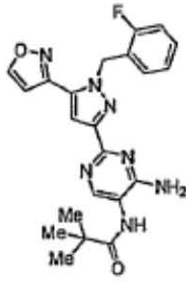
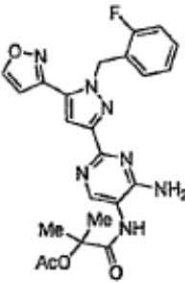
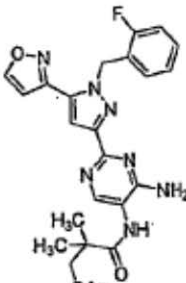
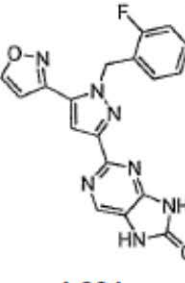
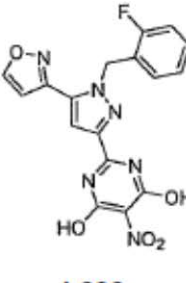
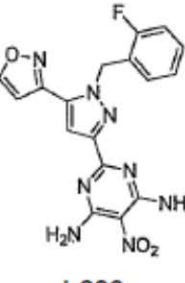
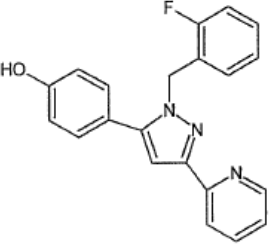
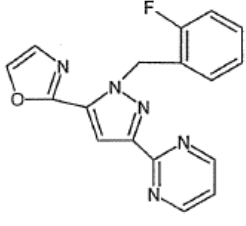
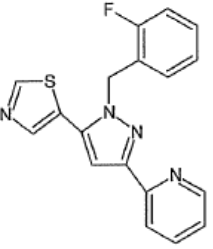
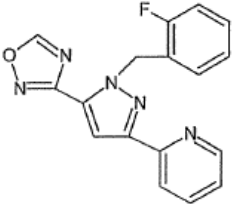
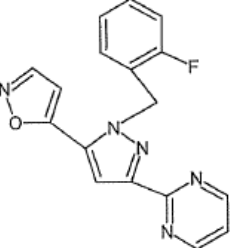
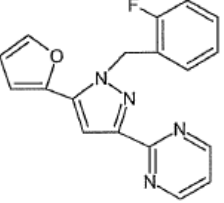
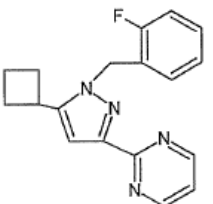
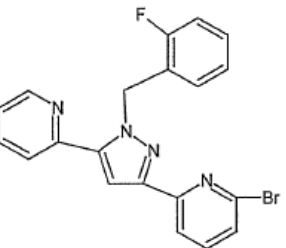
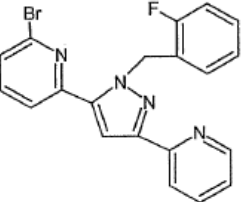
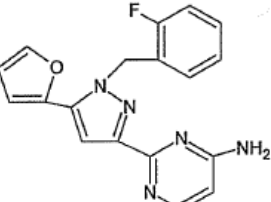
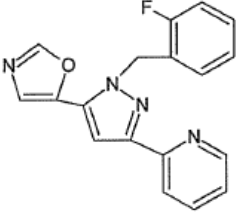
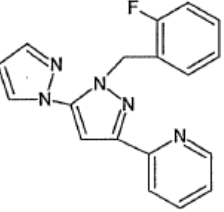
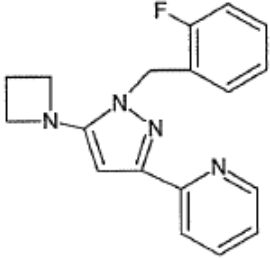
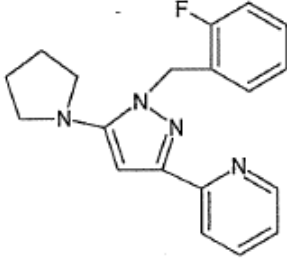
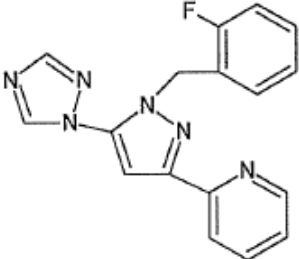
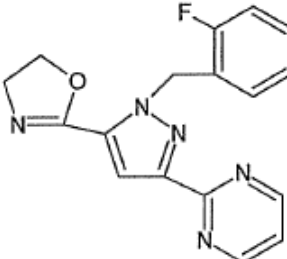
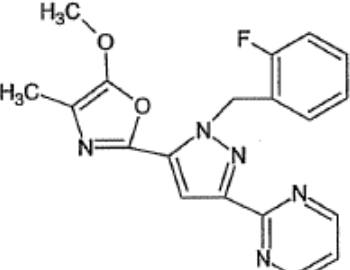
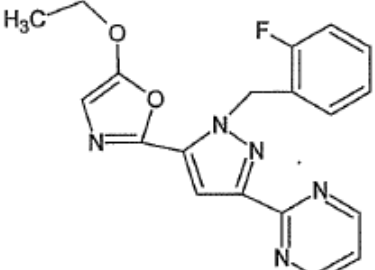
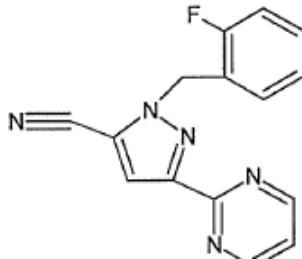
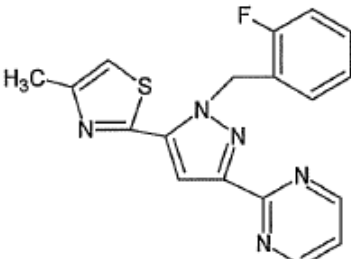
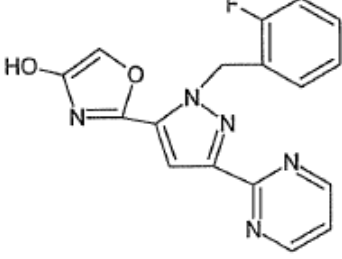
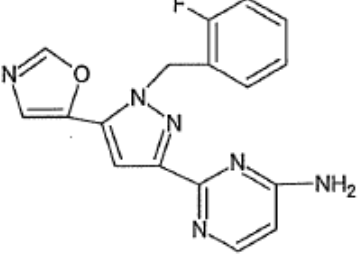
 <p>I-275</p>	 <p>I-277</p>
 <p>I-278</p>	 <p>I-280</p>
 <p>I-281</p>	 <p>I-282</p>
 <p>I-283</p>	

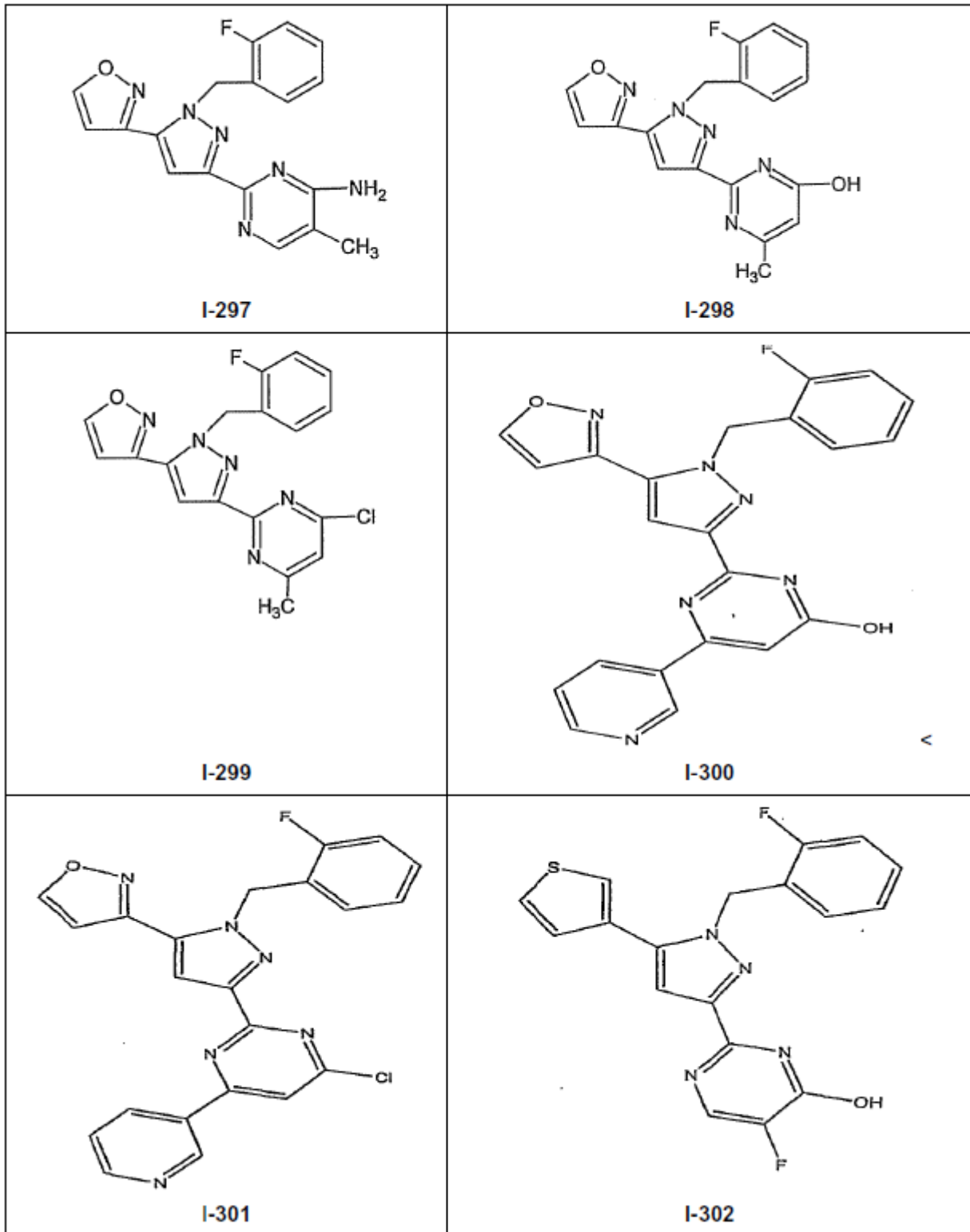
Tabla 1D

 <p>I-310</p>	 <p>I-309</p>
 <p>I-311</p>	 <p>I-304</p>
 <p>I-305</p>	 <p>I-306</p>
 <p>I-307</p>	 <p>I-308</p>
 <p>I-313</p>	 <p>I-284</p>
 <p>I-285</p>	 <p>I-286</p>

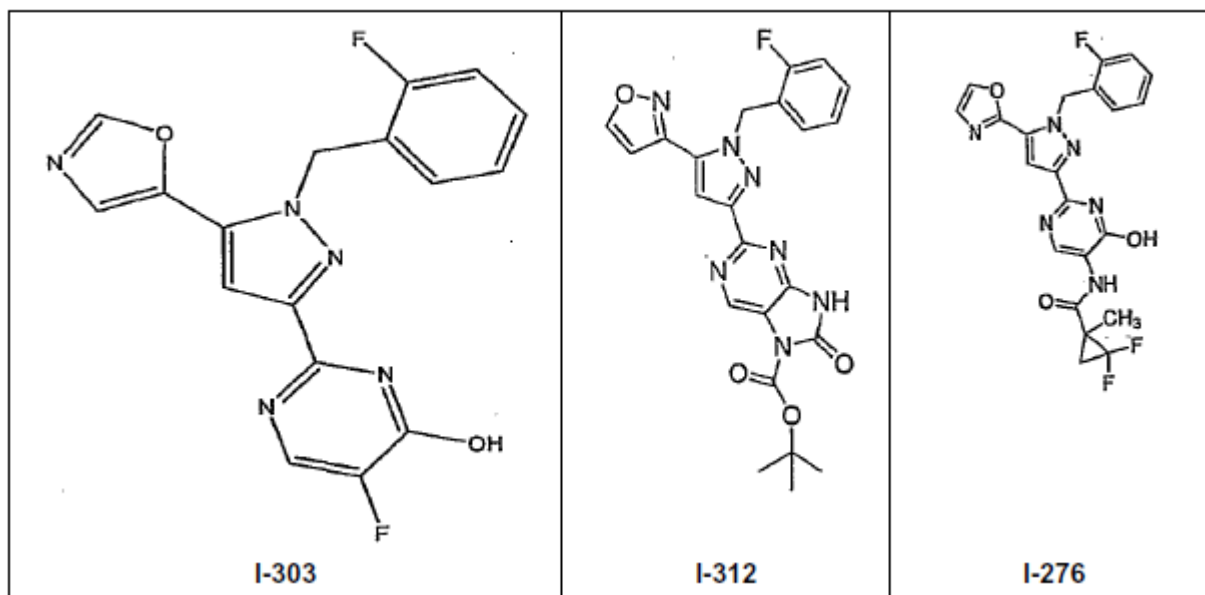
(continuación)

 <p>I-287</p>	 <p>I-288</p>
 <p>I-289</p>	 <p>I-290</p>
 <p>I-291</p>	 <p>I-292</p>
 <p>I-293</p>	 <p>I-294</p>
 <p>I-295</p>	 <p>I-296</p>

(continuación)



(continuación)

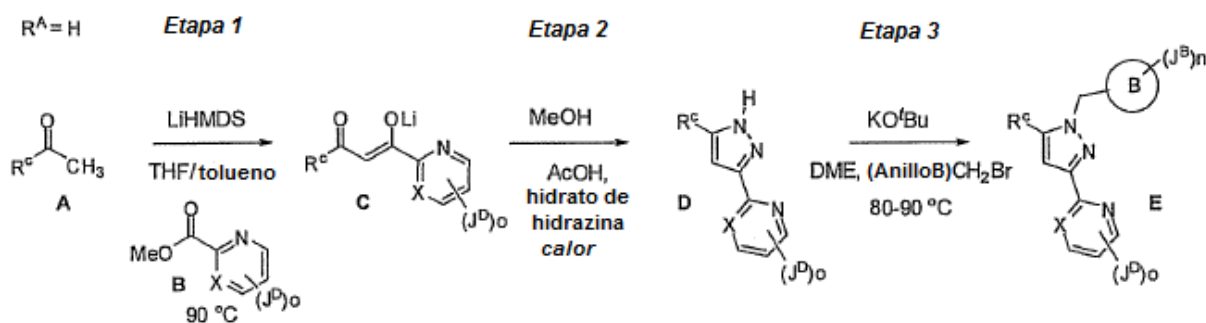


Métodos de preparación de los compuestos

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse según los esquemas y ejemplos representados y descritos a continuación. A menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida y varios intermedios pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles o prepararse usando métodos sintéticos bien conocidos. Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de Fórmula I como se describe en esta memoria.

Los procedimientos sintéticos generales para los compuestos de esta invención se describen a continuación. Los esquemas sintéticos se presentan como ejemplos y no limitan el alcance de la invención de ninguna forma.

10 I. Procedimiento General A

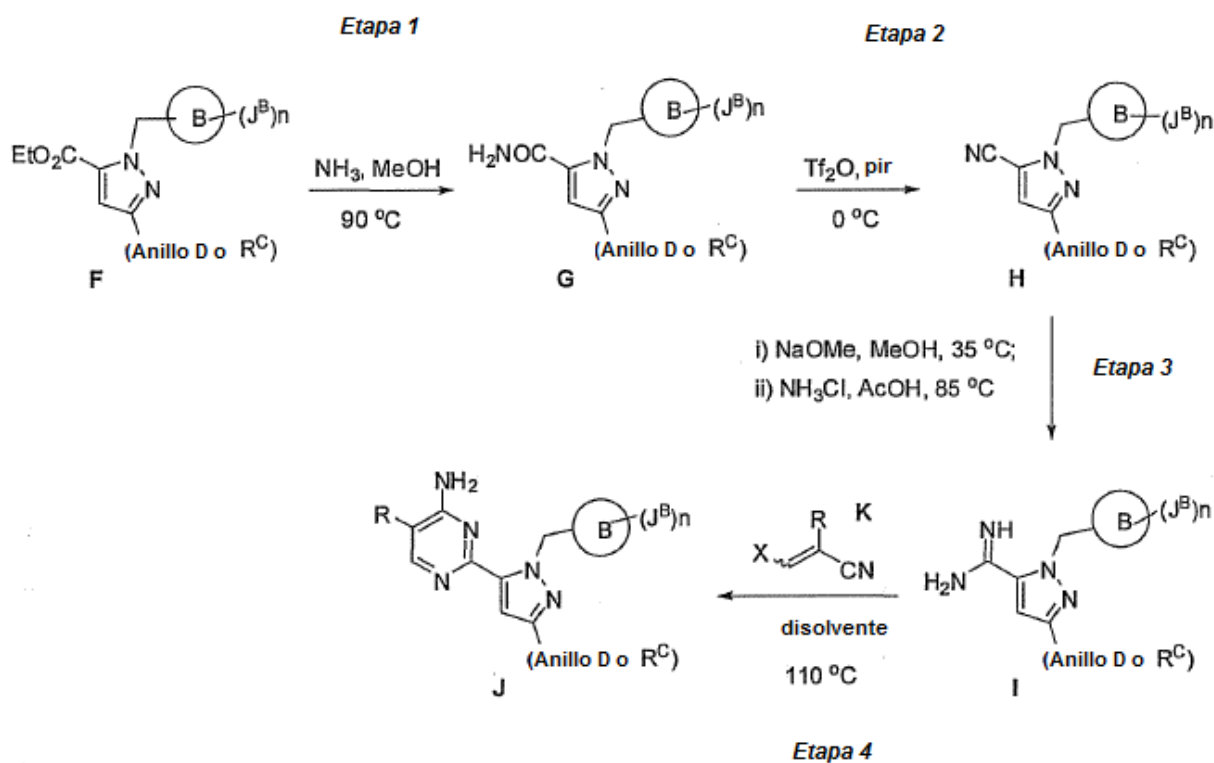


Etapa 1: Formación de enolato de diona: A una disolución enfriada de cetona **A** en THF, se añade LiHMDS (por ejemplo, 1,05-1,1 eq, 1,0 M en tolueno). La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, después se carga con el éster **B** (1,0 eq). En este momento, la reacción se enfría y se agita a esa temperatura hasta que se juzga finalizada (por ejemplo, usando bien análisis por TLC o LC/MS). Una vez la reacción está finalizada (el tiempo de reacción fue típicamente 1-3 h), el producto enolato de diona **C** se precipita usando éter dietílico en exceso, y después se filtra y se seca. Este sólido puede usarse en la Etapa 2, es decir, la etapa de ciclación, sin purificación adicional.

Etapa 2: Formación de pirazol: El enolato de diona **C** se diluye con metanol y se carga consecutivamente con AcOH (por ejemplo, 1-3 eq) e hidrato de hidrazina (por ejemplo, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calienta y se agita hasta que se considera que la ciclación ha finalizado (por ejemplo, por análisis LC/MS). Una vez finalizada (el tiempo de reacción fue típicamente menos de 10 min), la mezcla de reacción se concentra y el pirazol **D** resultante puede usarse en la Etapa 3, es decir, la etapa de alquilación, sin purificación adicional. En algunos casos, después de enfriar, el pirazol **D** precipita de la disolución y se recoge por filtración y se seca. En algunos casos, el pirazol se purifica por cromatografía en SiO_2 usando un gradiente de EtOAc en hexanos apropiado.

5 Etapa 3: Alquilación: El pirazol **D** se disuelve en DME y se carga consecutivamente con *tert*-butóxido de potasio (o una base alternativa) y el bromuro de bencilo apropiadamente sustituido (por ejemplo, 1-3 eq). En este momento, la reacción se calienta a reflujo (o por encima, usando viales cerrados como recipientes de reacción) y puede monitorizarse por análisis de LC/MS. Una vez finalizada, la disolución de reacción se deja enfriar y los sólidos se retiran por filtración. El filtrado se concentra y el aceite crudo resultante puede purificarse usando cromatografía en SiO₂ con un gradiente de disolvente apropiado (por ejemplo, acetato de etilo /hexanos o DCM/metanol) para proporcionar el compuesto **E**. La alquilación resulta en dos regioisómeros, que se pueden separar fácilmente por un método estándar de cromatografía.

II. Procedimiento General B



10 Etapa 1: Formación de amida primaria: el éster etílico **F** (éste es el mismo que **E** si se prepara según el Procedimiento General A) se mezcla con un exceso de una disolución de amoníaco en metanol (por ejemplo, 7,0 N en metanol) y se añade NaCN (por ejemplo, 0,25% en moles) como un catalizador. La mezcla de reacción se calienta y se agita hasta que la reacción finaliza (por ejemplo, sobre la base de análisis por LC/MS o TLC).
 15 Una vez se considera finalizada, la mezcla de reacción se concentra y el material resultante se diluye con DCM y se retira por filtración. El filtrado se concentra para proporcionar la amida **G**, obtenida típicamente como una espuma blanca.

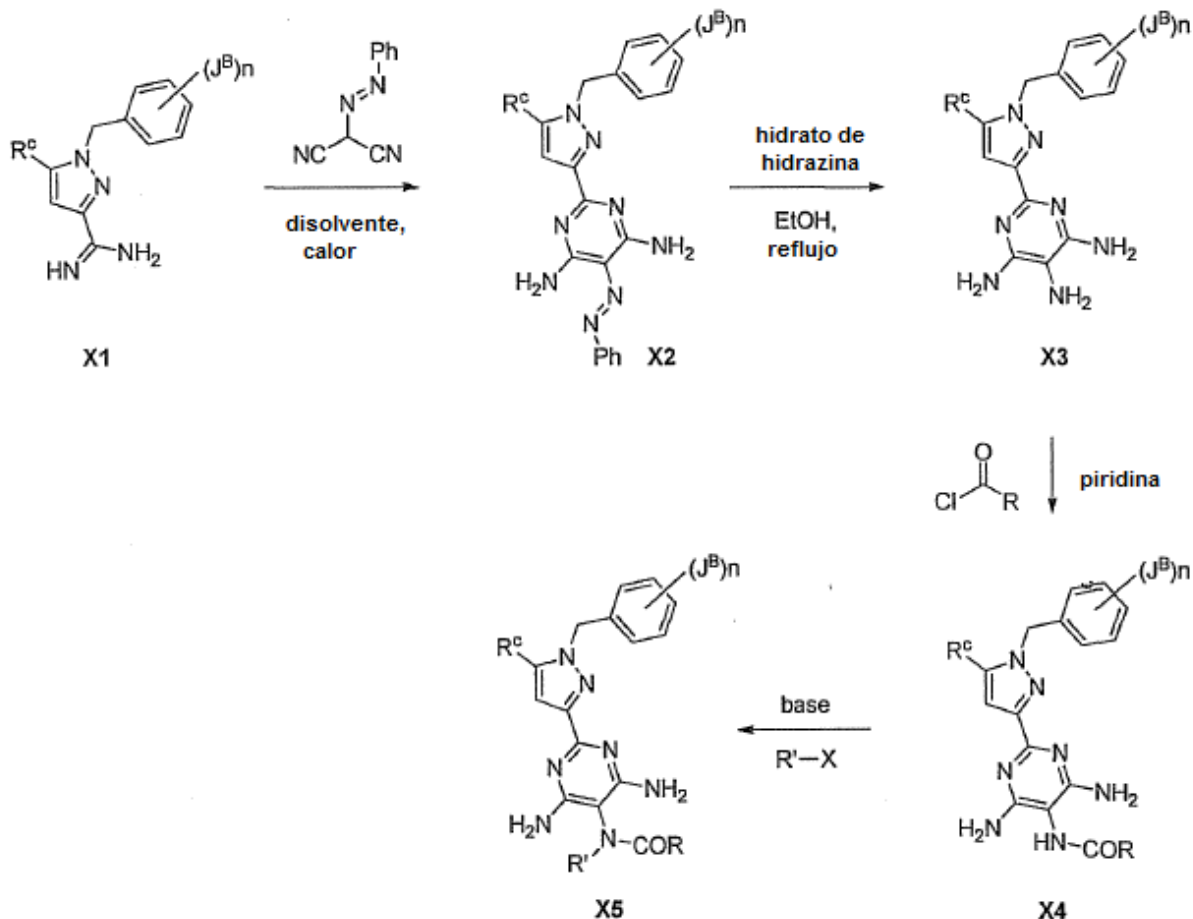
20 Etapa 2: Formación de nitrilo: la amida **G** se disuelve en piridina (por ejemplo, 0,25M) y se enfría (por ejemplo, hasta 0°C). Se añade anhídrido trifluoroacético. Una vez la reacción ha finalizado (por ejemplo, según se monitoriza por LC/MS o TLC), la mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava con agua. La parte acuosa se extrae de nuevo con DCM y las partes orgánicas se combinan, se secan (por ejemplo, con Na₂SO₄), se filtran y se concentran en vacío. El aceite crudo se purifica usando cromatografía tal como cromatografía en SiO₂ y un gradiente de disolvente apropiado (por ejemplo, acetato de etilo/hexanos o DCM/metanol) para proporcionar el nitrilo **H**, obtenido típicamente como una espuma blanca.

25 Etapa 3: Formación de carboximidamida: el nitrilo **H** se añade a una disolución de metóxido de sodio en metanol (por ejemplo, 95% en peso en metanol) y la mezcla de reacción se calienta (por ejemplo, a 35°C) y se agita, por ejemplo, durante 3 - 24 h. Se añaden ácido acético y cloruro de amonio y la mezcla se agita a reflujo, por ejemplo, durante 12 -16 h. En este momento, la mezcla de reacción se concentra, y el material crudo remanente se diluye con EtOAc y se basifica, por ejemplo, por la adición de una disolución saturada de carbonato de sodio. La mezcla de reacción heterogénea se deja que se separe en dos capas. La parte acuosa se extrae con DCM y las partes orgánicas se combinan, se secan (por ejemplo, con Na₂SO₄), se filtran, y se concentran. La carboximidamida cruda **I** se usa en la
 30 Etapa 4, es decir, la reacción de ciclación, para generar la pirimidina diana.

Etapa 4: Formación de pirimidina: la carboximidamida **I** se disuelve en un disolvente apropiado (por ejemplo, xileno, tolueno, o piridina) y se carga con vinilo nitrilo **K**. La mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que está > 90% finalizada, por ejemplo, según se determina por análisis LC/MS. La mezcla de reacción se concentra, se añade

DCM, y la mezcla se extrae con agua. La parte acuosa se extrae con DCM y las partes orgánicas se combinan, se secan (por ejemplo, con Na_2SO_4), se filtran, y se concentran. El aceite crudo se purifica por HPMC preparativa para proporcionar la pirimidina **J**, como un sólido o líquido, como se indica más adelante.

III. Procedimiento General C-I



5

Etapa 1: Formación de pirimidina: la carboximidamida **X1** se disolvió en DMF (o etanol) y se cargó con NaOMe (1-2 eq). Se añadió 2-(fenildiazene)malononitrilo (1,1 eq), y el recipiente de reacción se cerró y calentó a 110°C hasta que estaba > 90% finalizada por análisis LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con NH_4Cl (conc., ac). La parte acuosa se extrajo dos veces adicionales con DCM. Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El sólido crudo se purificó bien por precipitación o cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X2**.

10

Etapa 2: Hidrazinólisis: a una disolución de la pirimidina **X2** en EtOH se añadió hidrato de hidrazina (> 50 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó 14-48 h, o hasta que se juzgó que la reacción había finalizado por análisis LC/MS. La reacción se concentró directamente y el material crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase inversa, o por cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X3**.

15

Etapa 3: Acilación: se disolvió la tri-amino pirimidina **X3** en piridina y se enfrió hasta 0°C , momento en el que se añadió el reactivo de acilante (cloruro de acilo, cloroformato, etc., 1,0 eq). La reacción se agitó a 0°C hasta que se juzgó finalizada por análisis LC/MS (típicamente < 2 h min). La reacción cruda se diluyó con DCM y se lavó con agua (2x). La parte orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase inversa, o por cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X4**.

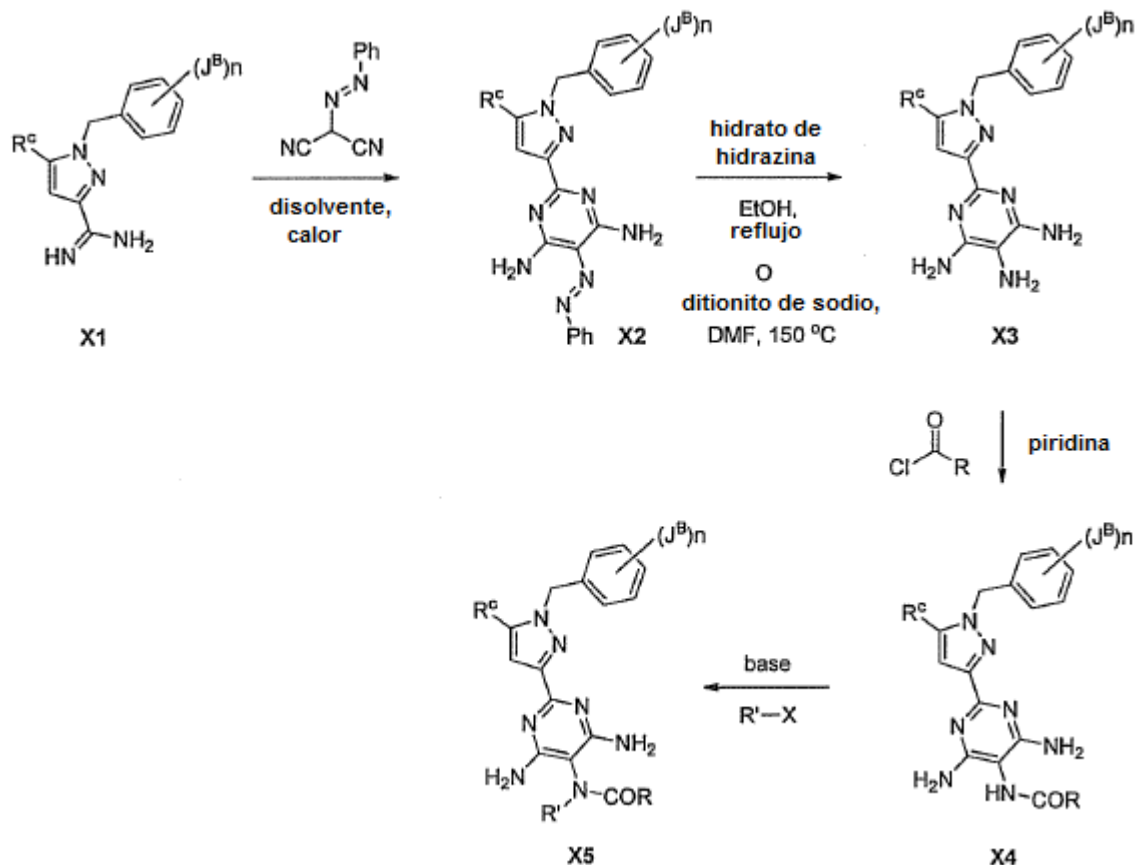
20

Etapa 4: Alquilación: la pirimidina **X4** se disolvió en disolvente (lo más típicamente DMF) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió base (típicamente, hidruro de sodio) (1,2 eq) seguido del electrófilo (las variantes intramoleculares no requieren electrófilos exógenos), y la reacción resultante se monitorizó de cerca por análisis LC/MS. Una vez finalizada, la reacción se paró con agua y se extrajo con DCM (3x). Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El aceite crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase

25

inversa, o por cromatografía en fase normal y un gradiente de metanol/DCM para proporcionar la pirimidina deseada **X5**.

IV. Procedimiento General C-II



- 5 Etapa 1, Formación de pirimidina: la carboximidamida **X1** (preparada según el Procedimiento General B) se disolvió en DMF (o etanol) y se cargó con NaOMe (1-2 eq). Se añadió 2-(fenildiazenil)malononitrilo (1,1 eq), y el recipiente de reacción se cerró y se calentó a 110°C hasta que estaba > 90% finalizada por análisis LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con NH₄Cl (conc., ac). La parte acuosa se extrajo dos veces adicionales con DCM. Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El sólido crudo se purificó bien por precipitación o cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X2**.
- 10

- Etapa 2, Hidrazinólisis: a una disolución de la pirimidina **X2** en EtOH se añadió hidrato de hidrazina (> 50 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó 14-48 h, o hasta que se juzgó que la reacción había finalizado por análisis LC/MS. La reacción se concentró directamente y el material crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase inversa o por cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X3**.
- 15

- Procedimiento alternativo para la etapa 2: a una disolución de la pirimidina **X2** en DMF se añadió hidróxido de sodio (3eq como una disolución 2,0N) y ditionito de sodio (5 eq). El recipiente de reacción (típicamente vial de centelleo) se puso en una placa caliente ajustada a 150°C hasta que se juzgó que la reacción había finalizado por análisis LC/MS. La reacción se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂) usando un gradiente 0-40% de DCM/MeOH para suministrar el **X3** deseado.
- 20

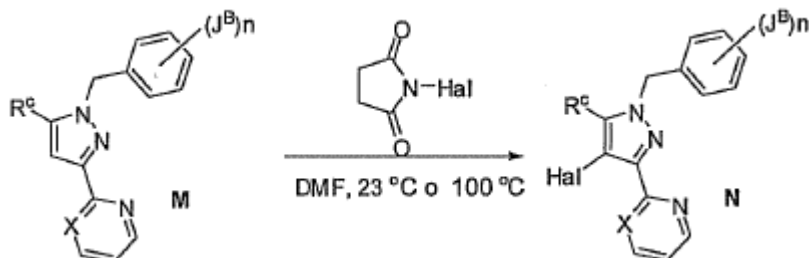
- Etapa 3, Acilación: se disolvió la tri-amino pirimidina **X3** en piridina y se enfrió hasta 0°C, momento en el que se añadió el reactivo acilante (cloruro de acilo, clorofornato, etc., 1,0 eq). La reacción se agitó a 0°C hasta que se juzgó finalizada por análisis LC/MS (típicamente < 2 h min). La reacción cruda se diluyó con DCM y se lavó con agua (2x). La parte orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase inversa, o por cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X4**.
- 25

Etapa 4, Alquilación: la pirimidina **X4** se disolvió en disolvente (lo más típicamente DMF) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió base (típicamente, hidruro de sodio) (1,2 eq) seguido del electrófilo (las variantes intramoleculares no

requieren electrófilos exógenos), y la reacción resultante se monitorizó de cerca por análisis LC/MS. Una vez finalizada, la reacción se paró con agua y se extrajo con DCM (3 veces). Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El aceite crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase inversa, o por cromatografía en fase normal y un gradiente de metanol/DCM para proporcionar la pirimidina deseada **X5**.

5

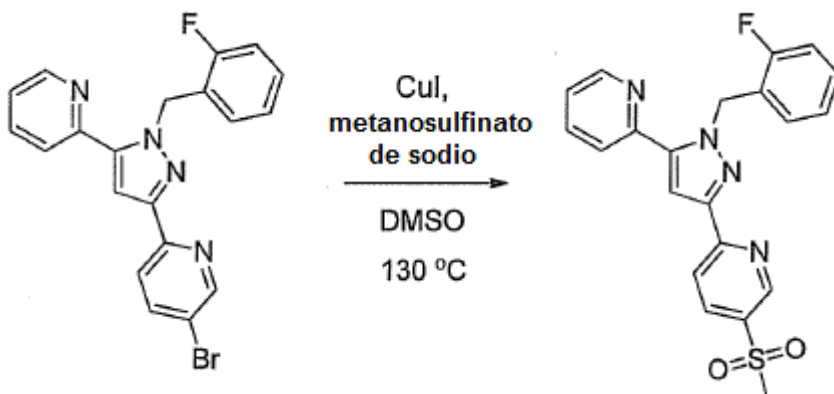
V. Procedimiento General D



A una disolución de pirazol **M** en *N,N*-dimetilformamida se añadió *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-clorosuccinimida (NCS), o *N*-yodosuccinimida (NIS) (1,5 equivalentes). La disolución se agitó a 23°C (para NBS y NCS) ó 100°C (para NIS) durante 3-17 hr hasta la finalización según se determina por análisis LC/MS. Después de diluir con bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (dos veces), salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para rendir el producto deseado **N**.

10

15 V. Procedimiento General E

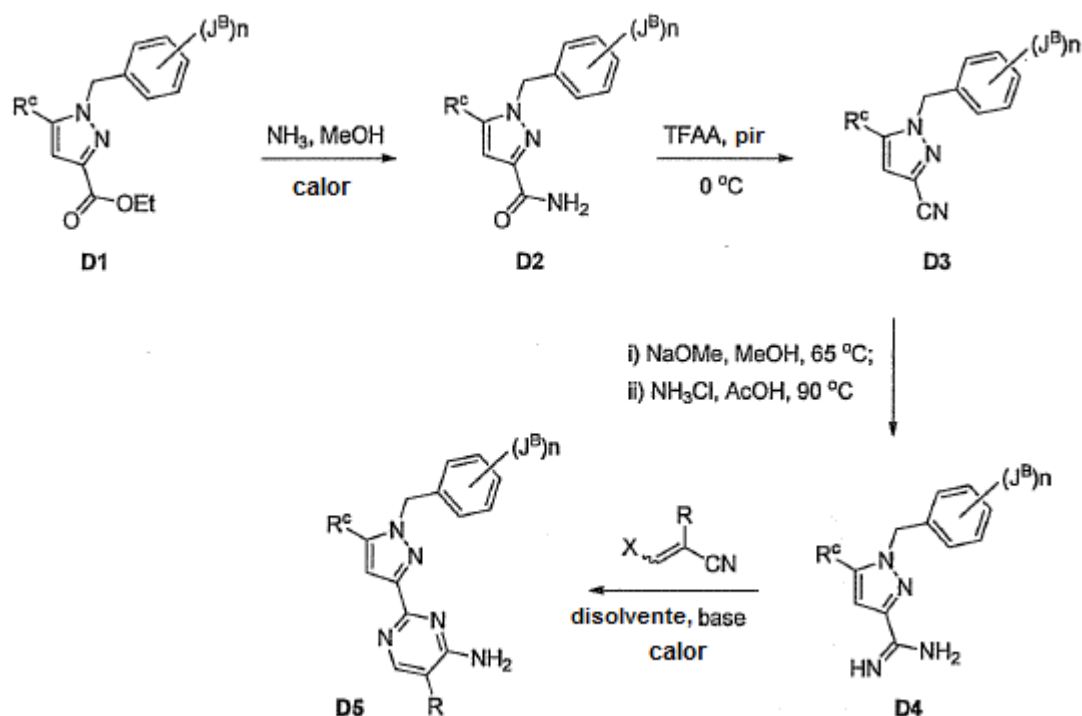


Una suspensión de 5-bromo-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)piridina, yoduro de cobre(I) (3,0 eq.) y metanosulfonato de sodio (3,0 eq.) en DMSO se calentó hasta 130°C y se agitó a esa temperatura hasta la finalización (por análisis LC/MS). Una vez finalizada (el tiempo de reacción fue típicamente 3-6 h), la disolución de reacción se enfrió hasta rt y se añadieron disoluciones saturadas de NH_4Cl y NaHCO_3 (relación 2:1). La mezcla resultante se agitó durante 1h y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y conc. El producto crudo se purificó usando cromatografía en SiO_2 y un gradiente apropiado (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)-5-(metilsulfonyl)piridina como un sólido blanco (rendimiento 61%).

20

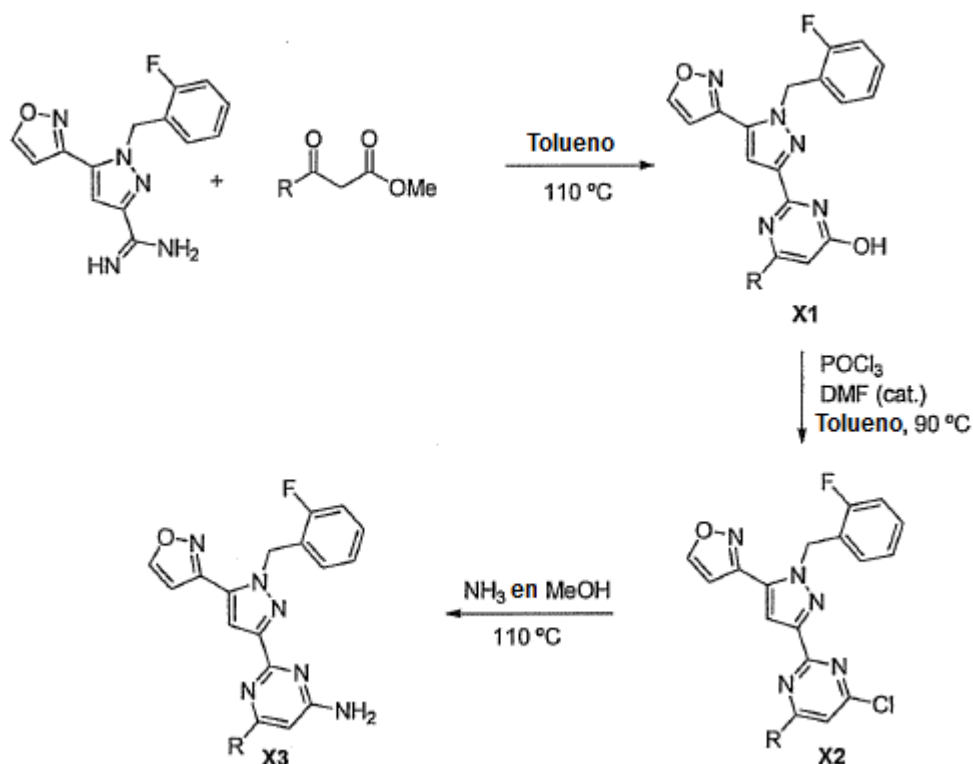
25

VI. Procedimiento General F



- Etapa 1, Formación de amida primaria: el éster **D1** se cargó con un exceso de amoníaco en metanol (7,0N, típicamente más de 10 eq) y NaCN (0,10-0,25% en moles). La mezcla de reacción (bien en un vial cerrado o un reactor Parr, dependiendo del tamaño) se puso en un bloque de calentamiento o baño de aceite ajustado a $110\text{-}125\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó hasta que la reacción finalizó. En ese momento, la mezcla de reacción se concentró directamente y el material resultante se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró de nuevo para proporcionar la amida **D2**, que típicamente se utilizó en la etapa de formación de nitrilo sin ninguna purificación adicional.
- Etapa 2, Formación de nitrilo: a una disolución enfriada ($0\text{ }^\circ\text{C}$) de la amida **D2** en piridina (0,25M), se añadió anhídrido trifluoroacético (2 eq, gas). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante $\sim 2\text{ h}$ (o hasta que finalizara), momento en el que se diluyó con DCM y se extrajo con cloruro de amonio (ac. sat.). La parte acuosa se extrajo de nuevo con DCM adicional. Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (por ejemplo, con Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El aceite crudo se purificó usando cromatografía (SiO_2) y un gradiente apropiado (por ejemplo, acetato de etilo/hexanos o DCM /metanol) para proporcionar el nitrilo **D3**.
- Etapa 3, Formación de carboximidamida: el nitrilo **D3** (1 eq) se añadió a una disolución de metóxido de sodio en metanol (3 eq). La mezcla de reacción se calentó (típicamente $\sim 65\text{ }^\circ\text{C}$) y se agitó durante 2-4 h. En ese momento, se añadieron ácido acético (1 eq) y cloruro de amonio (5 eq) y la reacción se puso a reflujo hasta que finalizó. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se concentró, se basificó con carbonato de sodio (ac. sat.), y se extrajo con EtOAc (3x). Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (por ejemplo, con Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. La carboximidamida **D4** crida se utilizó en la etapa de ciclación sin ninguna purificación adicional.
- Etapa 4, Formación de pirimidina: la carboximidamida **D4** se disolvió en un disolvente apropiado (por ejemplo, xileno, tolueno, o piridina) y se cargó con el vinil nitrilo apropiado (en algunos casos, se añadió 1 eq de DBU para facilitar la ciclación). La mezcla de reacción se calentó a temperatura elevada (típicamente, $110\text{ }^\circ\text{C}$, pero dependió del disolvente) hasta que la conversión fue completa. Una vez completa, el compuesto deseado se aisló de múltiples maneras: (1) concentración, después precipitación de éter dietílico; (2) dilución con DCM , lavado con agua, después purificación de la parte orgánica concentrada con HPLC en fase inversa o cromatografía en SiO_2 ; o (3) retirada por filtración del compuesto deseado precipitado directamente de la mezcla de reacción.

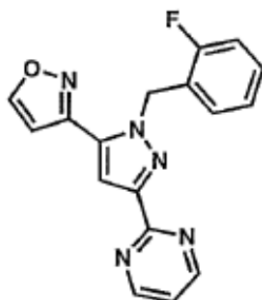
VII. Procedimiento General G



Una disolución de la 1-(2-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboximidamida requerida (1 equiv) y el β -cetoéster apropiado (1 equiv) en tolueno se calentó hasta 110°C hasta que finalizó la consumición del material de partida. La evaporación del disolvente *in vacuo*, seguido de purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando los disolventes apropiados, proporcionó la pirimidina deseada **X1**. A una disolución de **X1** en tolueno se añadió cloruro de foforilo (2,4 equiv), seguido de una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. La disolución se calentó hasta 90°C hasta que se observó la consumición completa del material de partida. La suspensión resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el residuo crudo. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando el sistema de disolventes apropiado suministró el intermedio cloruro de arilo **X2**. La conversión a la aminopirimidina deseada **X3** se consiguió tratando el cloruro **X2** con 7N amoniaco en metanol (100-150 equiv) y calentando la disolución hasta 110°C durante 4 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación del residuo crudo por cromatografía en gel de sílice (metanol en diclorometano) proporcionó la aminopirimidina deseada **X3**.

VIII. Procedimiento General H

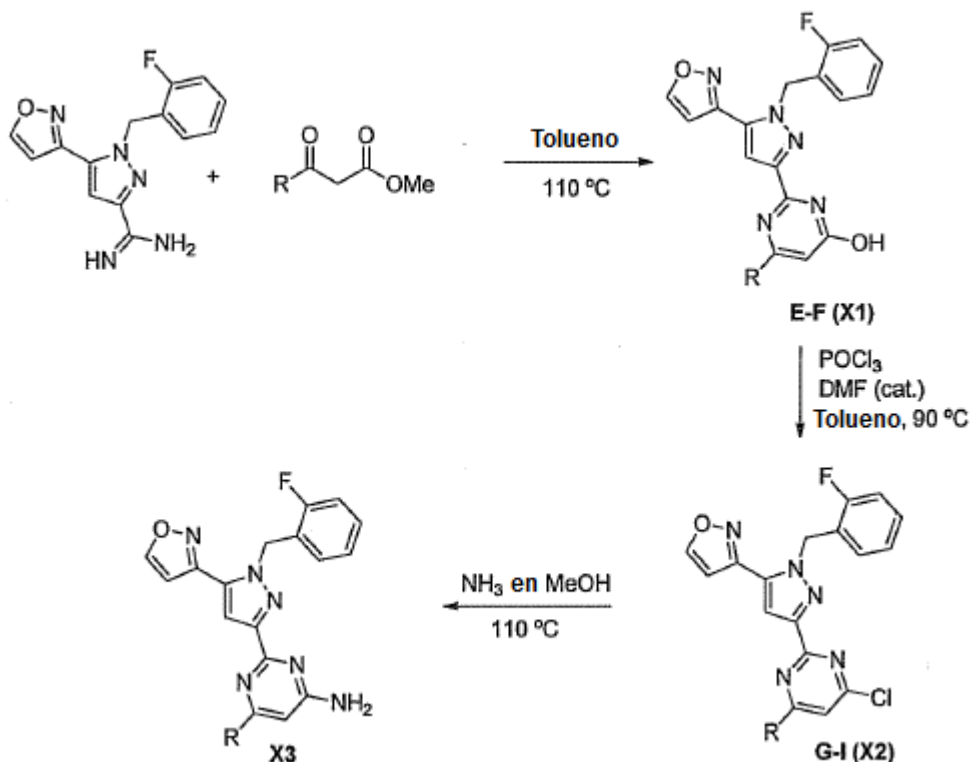
El Procedimiento general H, descrito más adelante, puede usarse para sintetizar varios compuestos, tales como Compuesto **I-195**.

Compuesto **I-195**

5 A una suspensión de 3-(3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)isoxazol (Intermedio 8, 73,9 mg, 0,347 mmoles) y carbonato de cesio (181 mg, 0,555 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,059 mL, 0,485 mmoles). La suspensión se calentó hasta 60°C durante 1h, punto en el que la disolución se había vuelto amarilla clara. El análisis por LCMS indicó la ausencia del material de partida. La disolución heterogénea se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hex 10-100%). El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto fue un sólido incoloro (23%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,02 (td, 1H), 6,96 (td, 1H), 6,84 (td, 1H), 6,59 (d, 1 H), 6,03 (s, 2H).

XIX. Procedimiento General K



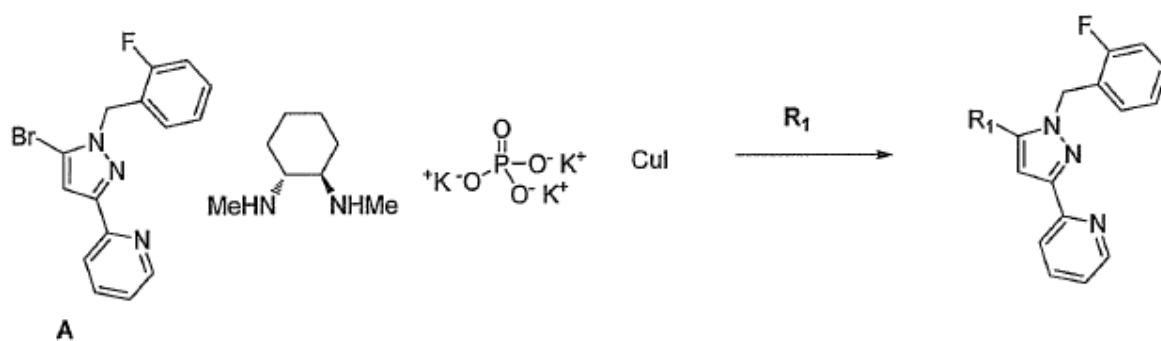
10 Etapa 1: una disolución de la 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboximidamida requerida (1 equiv) y el β -cetoéster apropiado (1 equiv) en tolueno se calentó hasta 110°C hasta que la consumición del material de partida fue completa. La evaporación del disolvente *in vacuo*, seguido de purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando los disolventes apropiados, proporcionó la pirimidina deseada **X1**.

15 Etapa 2: a una disolución de **X1** en tolueno se añadió cloruro de foforilo (2,4 equiv), seguido de una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. La disolución se calentó hasta 90°C hasta que se observó la consumición completa del material de partida. La suspensión resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el residuo crudo. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando el sistema de disolventes apropiado suministró el intermedio cloruro de arilo **X2**.

20 Etapa 3: la conversión a la aminopirimidina deseada **X3** se consiguió tratando el cloruro **X2** con 7N amoniaco en metanol (100-150 equiv) y calentando la disolución hasta 110°C durante 4 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación del residuo crudo por cromatografía en gel de sílice (metanol en diclorometano) proporcionó la aminopirimidina deseada **X3**.

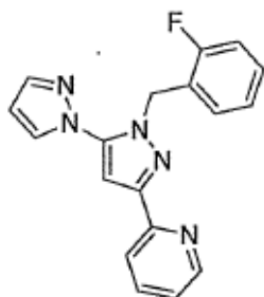
XX. Procedimiento General M (aminación)

Los compuestos siguientes se prepararon utilizando las condiciones de aminación siguientes



Compuesto I-286

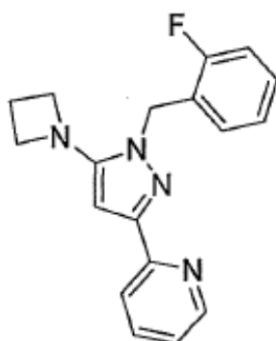
- 5 A una disolución agitada de **A**, (2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)piridina (1 equiv.)) en dioxano, se añadió N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,1 equiv), fosfato de potasio (2 equiv), yoduro de cobre(I) (0,1 equiv) y **R**₁, 1H-pirazol (1 equiv). La reacción se agitó 16hr a 110°C. Después de concentrar, el producto se obtuvo por ambas cromatografías en gel de sílice como un sólido (7,66%).



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,56 - 8,57 (m, 1H), 7,93 - 7,95 (m, 1H), 7,69 - 7,70 (m, 1H), 7,65 - 7,69 (m, 1H), 7,54 - 7,55 (m, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 6,92 - 6,96 (m, 3H), 6,91- (s, 1H), 6,36 - 6,37 (m, 1H), 5,55 (s, 2H).

10 Compuesto I-287

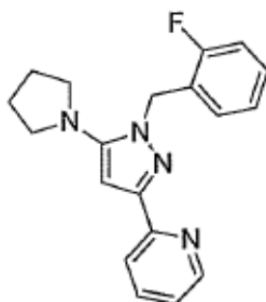
- A una disolución agitada de **A**, (2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)piridina (1 equiv.)) en dioxano. se añadió N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,1 equiv), fosfato de potasio (2 equiv), yoduro de cobre(I) (0,1 equiv) y **R**₁, azetidina (1 equiv). La reacción se agitó 16hr a 110°C. Después de concentrar, el producto se obtuvo por ambas cromatografías en gel de sílice como un sólido (6,65%).



- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,62 - 8,63 (m, 1H), 7,93 - 7,95 (m, 1H), 7,70 (ddd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,16 - 7,20 (m, 2H), 7,07 - 7,12 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 2,36 - 2,41 (m, 2H).

Compuesto I-288

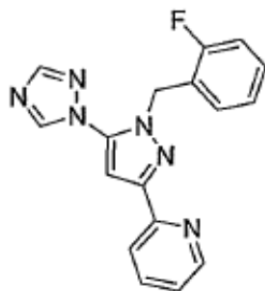
- 20 A una disolución agitada de **A**, (2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)piridina (1 equiv.)) en dioxano. se añadió N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,1 equiv), fosfato de potasio (2 equiv), yoduro de cobre(I) (0,1 equiv) y **R**₁, pirrolidina (1 equiv). La reacción se agitó 16hr a 110°C. Después de concentrar, el producto se obtuvo por ambas cromatografías en gel de sílice como un sólido (16,82%).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,61 (ddd, 1H), 7,95 (ddd, 1H), 7,68 (ddd, 1H), 7,16 -7,25 (m, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,09 - 3,13 (m, 4H), 1,87 -1,90 (m, 4H).

Compuesto I-289

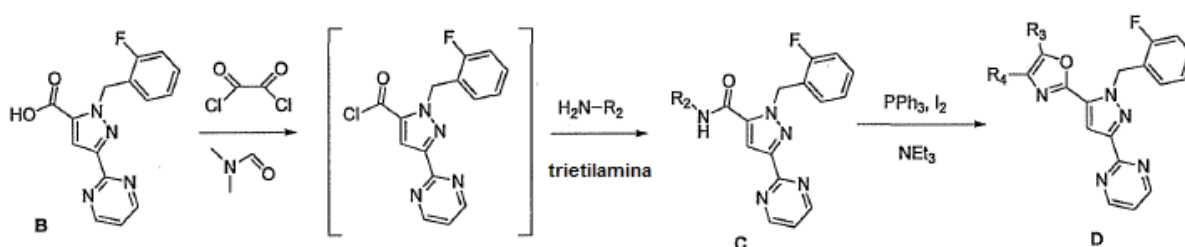
- 5 A una disolución agitada de **A**, (2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)piridina (1 equiv.)) en dioxano. se añadió N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,1 equiv), fosfato de potasio (2 equiv), yoduro de cobre(I) (0,1 equiv) y **R**₁, 1,2,4-pirazol (1 equiv). La reacción se agitó 16hr a 110°C. Después de concentrar, el producto se obtuvo por ambas cromatografías en gel de sílice como un sólido (2,68%).



- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,63 (ddd, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (ddd, 1H), 7,75 (ddd, 1H), 7,09 - 7,28 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05 - 7,06 (m, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 3H), 5,54 (s, 2H).

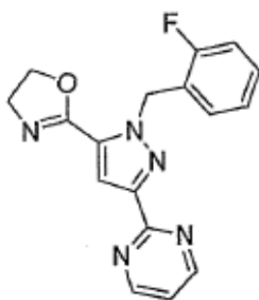
XXI. Procedimiento General O

Los compuestos siguientes se prepararon utilizando el procedimiento siguiente



- 15 Compuesto I-290

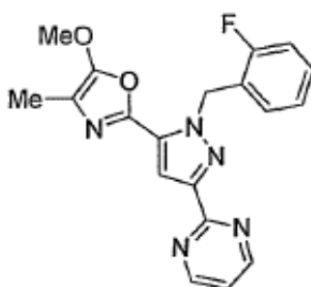
- A una disolución de **B**, ácido 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (1 equiv) agitando en DCM se añadió cloruro de oxalilo (1,1 equiv) y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. Esta reacción generó gas y se agitó durante 2hr. La mezcla de reacción se concentró, se secó bajo presión reducida y posteriormente se añadió a una disolución agitada de benceno y trietilamina en una disolución 5:1 y **R**₂-NH₂, hidrobromuro de 2-bromoetanamina (2 equiv). La temperatura se elevó hasta 90°C y se agitó durante 16hr para rendir **C**, en el que **R**₂ es la oxazolína cerrada. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para rendir un sólido (10,16%).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,81 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,16 - 7,18 (m, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 6,79 - 6,83 (m, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,03 (t, 2H).

Compuesto I-291

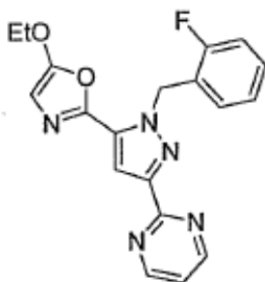
- 5 A una disolución de **B**, ácido 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (1 equiv) agitando en DCM se añadió cloruro de oxalilo (1,1 equiv) y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. Esta reacción generó gas y se agitó durante 2hr. La mezcla de reacción se concentró, se secó bajo presión reducida y posteriormente se añadió a una disolución agitada de benceno y trietilamina en una disolución 5:1 y **R₂-NH₂**, hidrocloreto de (S)-2-aminopropanoato de metilo (2 equiv) para rendir **C**, en el que **R₂** es (S)-metil 2-aminopropano. Esta reacción se
- 10 purificó por cromatografía en gel de sílice, se concentró y posteriormente se trató con trifetilfosfina (2 equiv), yodo (2 equiv) y trietilamina (4 equiv). Después de agitar durante 16 hr en condiciones ambiente, la reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice para rendir **D**, en el que **R₃** es metoxi y **R₄** es metilo, como el sólido deseado (38,2%).



- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,82 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,20 - 7,23 (m, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 1H), 6,94 - 7,04 (m, 2H), 6,85 - 6,89 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Compuesto I-292

- A una disolución de **B**, ácido 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (1 equiv) agitando en DCM se añadió cloruro de oxalilo (1,1 equiv) y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. Esta reacción generó gas y se agitó durante 2hr. La mezcla de reacción se concentró, se secó bajo presión reducida y posteriormente se
- 20 añadió a una disolución agitada de benceno y trietilamina en una disolución 5:1 y **R₂-NH₂**, 2-aminoacetato de etilo para rendir **C**, en el que **R₂** es acetato de etilo. Esta reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice, se concentró y posteriormente se trató con trifetilfosfina (2 equiv), yodo (2 equiv) y trietilamina (4 equiv). Después de agitar durante 16 hr en condiciones ambiente, la reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice para rendir **D**, en el que **R₃** es etoxi y **R₄** es hidrógeno, como el sólido deseado (63,0%).



- 25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,82 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,01 - 7,05 (m, 1H), 6,96 (dt, 1H), 6,83 (dt, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 1,43 (t, 3H).

Sales farmacéuticamente aceptables de la invención

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en esta memoria, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula I. Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula I serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de Fórmula I o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Ejemplos donde múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en esta memoria incluyen los derivados de ácidos y bases, inorgánicos y orgánicos, adecuados. En algunas realizaciones, las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. En otras realizaciones las sales pueden prepararse a partir de la forma libre del compuesto en una etapa sintética separada.

Cuando el compuesto de Fórmula I es ácido o contiene un bioisómero suficientemente ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc y similares. Realizaciones particulares incluyen sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se dan de forma natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N-sup.1-dibencil-etilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de Fórmula I es básico o contiene un bioisómero suficientemente básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Realizaciones particulares incluyen ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. Otras sales ejemplares incluyen, aunque no están limitadas a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe más completamente por Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, incorporado en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Además de los compuestos descritos en la presente memoria, sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden emplearse en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

Los compuestos descritos en esta memoria, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden formularse como composiciones farmacéuticas o "formulaciones".

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente. Vehículos, diluyentes y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y propósito para el que se está formulando el compuesto de Fórmula I. Los disolventes se seleccionan generalmente en base a disolventes reconocidos por expertos en la técnica como seguros (GRAS-considerados generalmente como seguros) para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir también otros tipos de excipientes tales como uno o más tampones, agentes estabilizantes, antiadherentes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, aglutinantes, agentes de suspensión,

5 disgregantes, cargas, sorbentes, recubrimientos (por ejemplo, de liberación entérica o lenta), conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, glidantes, auxiliares de procesado, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de Fórmula I o composición farmacéutica del mismo) o auxiliar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

10 Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia de fármaco en masa (es decir, el compuesto de Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una forma estabilizada del compuesto, tal como un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. Un compuesto que tiene el grado deseado de pureza se mezcla opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables, en forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una disolución acuosa. La formulación puede realizarse mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, aunque puede oscilar de 15 aproximadamente 3 a aproximadamente 8. Cuando el agente descrito en esta memoria es una dispersión amorfa sólida formada mediante un procedimiento disolvente, pueden añadirse aditivos directamente a la disolución seca por pulverizado cuando se forma la mezcla de manera que el aditivo se disuelve o suspende en la disolución como una lechada que puede entonces secarse por pulverizado. De forma alternativa, los aditivos pueden añadirse después del procedimiento de secado por pulverizado para ayudar en la formación del producto formulado final.

20 El compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito. Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden prepararse para varias rutas y tipos de administración. Varias formas de dosificación pueden existir para los mismos compuestos, ya que diferentes 25 procesos médicos garantizarían diferentes rutas de administración.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material de transporte para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del sujeto tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación con el tiempo prevista para administración oral a seres humanos puede contener 30 aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de transporte que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una disolución acuosa prevista para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de disolución para que la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mL/h pueda darse. Como una proposición general, la cantidad 35 farmacéuticamente efectiva inicial del inhibidor administrado estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg por dosis, a saber aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, con el intervalo inicial típico de compuesto usado siendo 0,3 a 15 mg/kg/día.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en esta memoria se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que obtiene la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano 40 que se está observando por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. La cantidad terapéuticamente o farmacéuticamente efectiva del compuesto a administrar estará gobernada por dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para mejorar, curar o tratar la enfermedad o trastorno o uno o más de sus síntomas.

Las composiciones farmacéuticas de Fórmula I se formularán, dosificarán y administrarán en un modo, es decir, 45 cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos y ruta de administración, de acuerdo con la buena práctica médica. Los factores de consideración en este contexto incluyen el trastorno particular a tratar, el mamífero particular a tratar, el proceso clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de reparto del agente, el método de administración, el programa de administración, y otros factores conocidos por los médicos, tal como la edad, peso y respuesta del paciente individual.

El término "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva en la prevención o disminución 50 sustancial de las oportunidades para adquirir una enfermedad o trastorno o en la reducción de la gravedad de la enfermedad o trastorno antes de que se adquiera o la reducción de la gravedad de uno o más de sus síntomas antes de que se desarrollen los síntomas. Aproximadamente, las medidas profilácticas se dividen entre profilaxis *primaria* (para prevenir el desarrollo de una enfermedad) y profilaxis *secundaria* (por la cual la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente se protege frente al empeoramiento de este proceso).

55 Diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables son aquellos que no son tóxicos a los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol y m-cresol); proteínas, tal como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tal como 60

5 polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tal como EDTA; azúcares tal como sacarosa, manitol, tretralosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tal como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos pueden estar también atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metacrilato de metilo), respectivamente; en sistemas de reparto de fármaco coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nano-partículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (en adelante "Remington's").

15 Los "sistemas de reparto de fármaco controlado" suministran el fármaco al cuerpo de una manera controlada de forma precisa para ajustar el fármaco y los procesos a tratar. El objetivo principal es alcanzar una concentración de fármaco terapéutica en el sitio de acción para la duración de tiempo deseada. El término "liberación controlada" se usa a menudo para referirse a una variedad de métodos que modifican la liberación del fármaco desde una forma de dosificación. Este término incluye preparados marcados como "liberación extendida", "liberación retrasada", "liberación modificada" o "liberación sostenida". En general, se puede mantener la liberación controlada de los agentes descritos en esta memoria a través del uso de una amplia variedad de vehículos poliméricos y sistemas de liberación controlada que incluyen matrices erosionables y no erosionables, dispositivos de control osmótico, varios dispositivos de depósito, recubrimientos entéricos y dispositivos de control multiparticulados.

20 Los "preparados de liberación sostenida" son las aplicaciones más comunes de liberación controlada. Ejemplos adecuados de preparados de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto, cuyas matrices están en forma de artículos con forma, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol de vinilo)), polilactidas (Patente de EE.UU. núm. 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradable, ácido láctico-ácido glicólico degradable, y ácido poli-D(-)-3-hidroxi-butírico.

30 También pueden prepararse "preparados de liberación inmediata". El objetivo de estas formulaciones es poner el fármaco en la corriente sanguínea y el sitio de acción tan rápido como sea posible. Por ejemplo, para disolución rápida, la mayoría de los comprimidos se diseñan para experimentar la rápida desintegración a gránulos y posterior disgregación a partículas finas. Esto proporciona una mayor área superficial expuesta al medio de disolución, dando por resultado una velocidad de disolución más rápida.

35 Los agentes descritos en esta memoria pueden incorporarse en un dispositivo de liberación controlada de matriz polimérica erosionable o no erosionable. Por una matriz erosionable se entiende erosionable en agua o hinchable en agua o soluble en agua en el sentido de ser o bien erosionable o hinchable o soluble en agua pura o que necesita la presencia de un ácido o base para ionizar la matriz polimérica suficientemente para provocar erosión o disolución. Cuando se pone en contacto con el medio acuoso de uso, la matriz polimérica erosionable absorbe agua y forma un gel o matriz hinchado por agua que atrapa al agente descrito en esta memoria. La matriz hinchada por agua se erosiona, hincha, disgrega o disuelve gradualmente en el medio de uso, controlando así la liberación de un compuesto descrito en esta memoria al medio de uso. Un ingrediente de esta matriz hinchada por agua es el polímero hinchable, erosionable o soluble en agua, que puede describirse generalmente como un osmopolímero, hidrogel o polímero hinchable en agua. Dichos polímeros pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Los polímeros pueden ser homopolímeros o copolímeros. En ciertas realizaciones, pueden ser polímeros sintéticos derivados de monómeros de vinilo, acrilato, metacrilato, uretano, éster y óxido. En otras realizaciones, pueden ser derivados de polímeros que se dan de forma natural tal como polisacáridos (por ejemplo, quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma agar, goma arábiga, goma karaya, goma de algarroba, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano), almidones (por ejemplo, dextrina y maltodextrina), coloides hidrófilos (por ejemplo pectina), fosfatidas (por ejemplo lecitina), alginatos (por ejemplo, alginato de amonio, alginato de sodio, potasio o calcio, alginato de propilenglicol), gelatina, colágeno y celulósicos. Los celulósicos son polímeros de celulosa que se han modificado por reacción de al menos una parte de los grupos hidroxilo en las unidades de repetición de sacárido con un compuesto para formar un sustituyente unido a éster o uno unido a éter. Por ejemplo, el celulósico etilcelulosa tiene un sustituyente etilo unido a éter unido a la unidad de repetición de sacárido, mientras el celulósico acetato de celulosa tiene un sustituyente acetato unido a éster. En ciertas realizaciones, los celulósicos para la matriz erosionable comprenden celulósicos solubles en agua y erosionables en agua pueden incluir, por ejemplo, etilcelulosa (EC), metilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato de acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, trimelitato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT) y etilhidroxietilcelulosa (EHEC). En ciertas realizaciones, los celulósicos comprenden varios grados de baja viscosidad (PM menor que o igual a 50.000 daltons, por ejemplo, las series Dow Methocel™ E5, E15LV, E50LV y K100LY) y alta viscosidad (PM mayor que 50.000 daltons, por ejemplo, E4MCR, E10MCR, K4M, K15M y K100M y las series Methocel™ K) HPMC. Otros tipos disponibles comercialmente de HPMC incluyen las series Shin Etsu Metolose 90SH.

Otros materiales útiles como el material de matriz erosionable incluyen, aunque no están limitados a, pululano, polivinilpirrolidona, poli(alcohol de vinilo), poli(acetato de vinilo), ésteres de ácidos grasos de glicerol, poli(acrilamida), poli(ácido acrílico), copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, Nueva Jersey) y otros derivados de ácido acrílico tal como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo) y cloruro de metacrilato de (trimetilaminoetilo).

De forma alternativa, los agentes de la presente invención pueden administrarse por o incorporarse en un dispositivo de matriz no erosionable. En dichos dispositivos, un agente descrito en esta memoria se distribuye en una matriz inerte. El agente se libera por difusión a través de la matriz inerte. Ejemplos de materiales adecuados para la matriz inerte incluyen plásticos insolubles (por ejemplo, copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, poli(cloruro de vinilo), polietileno), polímeros hidrófilos (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona reticulada (también conocida como crospovidona)), y compuestos grasos (por ejemplo cera carnauba, cera microcristalina y triglicéridos). Dichos dispositivos se describen además en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (2000).

Como se nota anteriormente, los agentes descritos en esta memoria pueden incorporarse también en un dispositivo de control osmótico. Dichos dispositivos incluyen generalmente un núcleo que contiene uno o más agentes como se describen en esta memoria y un recubrimiento permeable al agua, no soluble y no erosionable, que rodea el núcleo que controla la afluencia de agua en el núcleo desde un medio acuoso de uso para así provocar la liberación de fármaco por extrusión de algo o todo el núcleo al medio de uso. En ciertas realizaciones, el recubrimiento es polimérico, permeable al agua, y tiene al menos un puerto de reparto. El núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico que actúa para absorber agua desde el medio circundante por medio de dicha membrana semi-permeable. El agente osmótico contenido en el núcleo de este dispositivo puede ser un polímero hidrófilo hinchable por agua o puede ser un osmógeno, también conocido como un osmoagente. La presión se genera en el dispositivo que fuerza al(a los) agente(s) fuera del dispositivo por medio de un orificio (de un tamaño diseñado para minimizar la difusión de soluto mientras se evita el crecimiento de una cabeza de presión hidrostática). Ejemplos no limitantes de dispositivos de control osmótico se describen en la Serie de Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 09/495.061.

La cantidad de polímeros hidrófilos hinchable con agua presentes en el núcleo pueden oscilar de aproximadamente 5 a aproximadamente 80% en peso (que incluyen por ejemplo, 10 a 50% en peso). Ejemplos no limitantes de materiales del núcleo incluyen polímeros de vinilo hidrófilo y acrílico, polisacáridos tales como alginato de calcio, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP) y PVP reticulado, poli(alcohol de vinilo) (PVA), copolímeros de PVA/PVP y copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo, acetato de vinilo y similares, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques PEO grandes, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato sódico, policarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato de almidón sódico. Otros materiales incluyen hidrogeles que comprenden redes interpenetrantes de polímeros que pueden formarse por polimerización de adición o condensación, cuyos componentes pueden comprender monómeros hidrófilos e hidrófobos tal como los mencionados. Polímeros hidrófilos hinchables con agua incluyen aunque no están limitados a PEO, PEG, PVP, croscarmelosa sódica, HPMC, glicolato de almidón y sodio, poli(ácido acrílico) y versiones reticuladas o mezclas de los mismos.

El núcleo puede incluir también un osmógeno (u osmoagente). La cantidad de osmógeno presente en el núcleo puede oscilar de aproximadamente 2 a aproximadamente 70% en peso (que incluye, por ejemplo, de 10 a 50% en peso). Son clases típicas de osmógenos adecuados ácidos orgánicos, sales y azúcares solubles en agua que son capaces de absorber agua para así efectuar un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos útiles típicos incluyen aunque no están limitados a sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato sódico, sulfato sódico, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato sódico, manitol, xilitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el osmógeno es glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, xilitol, cloruro sódico, incluyendo combinaciones de los mismos.

La velocidad de reparto de fármaco se controla por factores tales como la permeabilidad y espesor del recubrimiento, la presión osmótica de la capa que contiene el fármaco, el grado de hidrofiliidad de la capa de hidrogel, y el área superficial del dispositivo. Los expertos en la técnica apreciarán que el aumento del espesor del recubrimiento reducirá la velocidad de liberación, mientras cualquiera de lo siguiente aumentará la velocidad de liberación: aumentar la permeabilidad del recubrimiento, aumentar la hidrofiliidad de la capa de hidrogel, aumentar la presión osmótica de la capa que contiene el fármaco, o aumentar el área superficial del dispositivo.

En ciertas realizaciones, el arrastre de partículas de agentes descritos en esta memoria en el fluido de extrusión durante la operación de dicho dispositivo osmótico es deseable. Para que las partículas se arrastren bien, la forma de fármaco de agente se dispersa en el fluido antes de que las partículas tengan una oportunidad de depositarse en el núcleo del comprimido. Un medio de conseguir esto es añadiendo un disgregante que sirve para romper el núcleo

comprimido en sus componentes particulados. Ejemplos no limitantes de disgregantes estándar incluyen materiales tales como glicolato de almidón sódico (por ejemplo, Explotab™ CLV), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel™), celulosa silicificada microcristalina (por ejemplo, ProSolv™) y croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol™) y otros disgregantes conocidos por los expertos en la técnica. Dependiendo de la formulación particular, algunos disgregantes funcionan mejor que otros. Varios disgregantes tienden a formar geles mientras se hinchan con agua, impidiendo así el reparto de fármaco desde el dispositivo. Los disgregantes que no gelifican, que no se hinchan, proporcionan una dispersión más rápida de las partículas de fármaco en el núcleo mientras entra agua en el núcleo. En ciertas realizaciones, los disgregantes que no gelifican, que no se hinchan, son resina, por ejemplo, resinas de intercambio de iones. En una realización, la resina es Amberlite™ IRP 88 (disponible de Rohm and Haas, Filadelfia, PA). Cuando se usa, el disgregante está presente en cantidades que oscilan de aproximadamente 1-25% del agente del núcleo.

Otro ejemplo de un dispositivo osmótico es una cápsula osmótica. La carcasa de la cápsula o parte de la carcasa de la cápsula puede ser semipermeable. La cápsula puede llenarse o bien mediante un polvo o líquido que consiste en un agente descrito en esta memoria, excipientes que absorben agua para proporcionar potencial osmótico, y/o polímero hinchable con agua, u opcionalmente excipientes de solubilización. El núcleo de la cápsula pueden hacerse también de manera que tiene un agente bicapa o multicapa análogo a la bicapa, tricapa o geometrías concéntricas descritas anteriormente.

Otra clase de dispositivo osmótico útil en esta invención comprende comprimidos hinchables recubiertos, por ejemplo, como se describe en el documento EP378404. Los comprimidos hinchables recubiertos comprenden un núcleo de comprimido que comprende un agente descrito en esta memoria y un material de hinchado, preferiblemente un polímero hidrófilo, recubierto con una membrana, que contiene agujeros, o poros a través de los cuales, en el medio de uso acuoso, el polímero hidrófilo puede extrudir y llevar al agente. De forma alternativa, la membrana puede contener porosígenos solubles en agua poliméricos o de bajo peso molecular. Los porosígenos disuelven en el medio de uso acuoso, proporcionando poros a través de los cuales el polímero hidrófilo y el agente pueden extrudirse. Ejemplos de porosígenos son polímeros solubles en agua tales como HPMC, PEG y compuestos de bajo peso molecular tales como glicerol, sacarosa, glucosa y cloruro sódico. Además, los poros pueden formarse en el recubrimiento taladrando agujeros en el recubrimiento usando un láser u otro medio mecánico. En esta clase de dispositivos osmóticos, el material de membrana puede comprender cualquier polímero formador de película, incluyendo polímeros que son permeables o impermeables al agua, con tal que la membrana depositada en el núcleo del comprimido sea porosa o contenga porosígenos solubles en agua o posea un agujero macroscópico para el ingreso de agua y la liberación de fármaco. Las realizaciones de esta clase de dispositivos de liberación sostenida pueden ser también multicapa, como se describe, por ejemplo, en el documento EP378404.

Cuando un agente descrito en esta memoria es un líquido o aceite, tal como una formulación de vehículo de lípidos, por ejemplo como se describe en el documento WO05/011634, el dispositivo de liberación controlada osmótico puede comprender una cápsula de gel blando o gelatina formada con una pared compuesta y que comprende la formulación líquida donde la pared comprende una capa barrera formada sobre la superficie externa de la cápsula, una capa expandible formada sobre la capa barrera, y una capa semipermeable formada sobre la capa expandible. Un puerto de reparto conecta la formulación líquida con el medio de uso acuoso. Dichos dispositivos se describen, por ejemplo, en los documentos US6419952, US6342249, US5324280, US4672850, US4627850, US4203440 y US3995631.

Como además se nota adicionalmente, los agentes descritos en esta memoria pueden proporcionarse en forma de microparticulados, que oscilan generalmente en tamaño de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 2 mm (incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 100 µm a 1 mm de diámetro). Dichos multiparticulados pueden empaquetarse, por ejemplo, en una cápsula tal como cápsula de gelatina o una cápsula formada a partir de un polímero soluble en agua tal como HPMCAS, HPMC o almidón; dosificarse como una suspensión o lechada en un líquido; o pueden formarse en un comprimido, cápsula o píldora por compresión u otros procedimientos conocidos en la técnica. Dichos multiparticulados pueden hacerse mediante cualquier procedimiento conocido, tal como procedimientos de granulado en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillo, gelatinización o recubriendo por pulverizado los núcleos semilla. Por ejemplo, en procedimientos de granulado en húmedo y en seco, el agente descrito en esta memoria y excipientes opcionales pueden granularse para formar multiparticulados del tamaño deseado.

Los agentes pueden incorporarse en microemulsiones, que generalmente son dispersiones termodinámicamente estables, isotrópicamente claras, de dos líquidos inmiscibles, tal como aceite y agua, estabilizarse mediante una película interfacial de moléculas tensioactivas (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Nueva York: Marcel Dekker, 1992, volumen 9). Para la preparación de microemulsiones, son necesarios tensioactivo (emulsificante), co-tensioactivo (co-emulsificante), una fase oleosa y una fase acuosa. Los tensioactivos adecuados incluyen cualquier tensioactivo que sea útil en la preparación de emulsiones, por ejemplo, emulsificantes que se usan típicamente en la preparación de cremas. El co-tensioactivo (o "co-emulsificante") se selecciona generalmente del grupo de derivados de poliglicerol, derivados de glicerol y alcoholes grasos. Las combinaciones emulsificante/co-emulsificante preferidas se seleccionan generalmente aunque no necesariamente del grupo que consiste en: monoestearato de glicerilo y poli(estearato de oxi-etileno); polietilenglicol y palmitoestearato de etilenglicol; y triglicéridos caprílico y cáprico y oleil macrogol glicéridos. La fase acuosa incluye no solo agua sino también, típicamente, tampones, glucosa,

propilenglicol, polietilenglicoles, preferiblemente polietilenglicoles de menor peso molecular (por ejemplo, PEG 300 y PEG 400), y/o glicerol, y similares, mientras la fase oleosa comprenderá generalmente, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos, aceites vegetales modificados, aceites de silicona, mezclas de mono-, di- y triglicéridos, mono- y di-ésteres de PEG (por ejemplo, oleil macrogol glicéridos), etc.

- 5 Los compuestos descritos en esta memoria pueden incorporarse en formulaciones de nanopartícula, nanoesfera y nanocápsula farmacéuticamente aceptables (Delie y Blanco-Prieto, 2005, *Molecule* 10:65-80). Las nanocápsulas pueden atrapar generalmente compuestos de una forma estable y reproducible. Para evitar efectos secundarios debido a la sobrecarga polimérica intracelular, pueden diseñarse partículas ultrafinas (de tamaño de alrededor de 0,1 μm) usando polímeros capaces de degradarse in vivo (por ejemplo, nanopartículas de polialquil-cianoacrilato biodegradable). Dichas partículas se describen en la técnica anterior.

10 Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra realización de la presente invención. Los compuestos pueden recubrirse también en dispositivos médicos implantables, tal como gránulos, o co-formularse con un polímero u otra molécula, para proporcionar un “depósito de fármaco”, permitiendo así que el fármaco se libere durante un periodo de tiempo más largo que la administración de una disolución acuosa del fármaco. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las Patentes de EE.UU. núms. 6.099.562; 5.886.026 y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tal como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), vinilacetato de etileno, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden recubrirse más opcionalmente mediante una última mano adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para transmitir características de liberación controlada en la composición.

15 Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración detalladas en esta memoria. Las formulaciones pueden presentarse de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente al ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si fuera necesario, dando forma al producto.

20 Los términos “administrar”, “que administra” o “administración” en referencia a un compuesto, composición o formulación de la invención significa introducir el compuesto en el sistema del animal que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto de la invención se proporciona en combinación con uno o más agentes activos distintos, “administración” y sus variantes se entiende que cada uno incluye la introducción concurrente y/o secuencial del compuesto y los demás agentes activos.

25 Las composiciones descritas en esta memoria pueden administrarse sistémicamente o localmente, por ejemplo: oralmente (por ejemplo usando cápsulas, polvos, disoluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos sublinguales y similares), por inhalación (por ejemplo con un aerosol, gas, inhalador, nebulizador o similar), al oído (por ejemplo usando gotas para los oídos), tópicamente (por ejemplo usando cremas, geles, linimentos, lociones, pomadas, pastas, parches transdérmicos, etc.), oftálmicamente (por ejemplo, con gotas oculares, geles oftálmicos, pomadas oftálmicas), rectalmente (por ejemplo usando enemas o supositorios), nasalmente, bucalmente, vaginalmente (por ejemplo, usando duchas vaginales, dispositivos intrauterinos, supositorios vaginales, anillos o comprimidos vaginales, etc.), por medio de un recipiente implantado o similares, o parenteralmente dependiendo de la gravedad y tipo de la enfermedad a tratar. El término “parenteral” como se usa en esta memoria incluye, aunque no está limitado a, técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran de forma oral, intraperitoneal o intravenosa.

35 Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden administrarse de forma oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, aunque no está limitado a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, aunque no están limitadas a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes, normalmente usados en la técnica tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsificantes tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

45 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tal como, por ejemplo,

5 carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes disgregantes tal como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de disolución tal como parafina, f) aceleradores de la absorción tal como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tal como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tal como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para enmascarar un gusto desagradable o para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera. Puede emplearse un material enmascarante de sabor soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

15 Las formulaciones de un compuesto de Fórmula I que son adecuadas para la administración oral pueden prepararse como unidades discretas tal como comprimidos, píldoras, pastillas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de un compuesto previsto para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

20 Las pastillas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humectado con un diluyente líquido inerte.

25 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Los compuestos activos pueden estar también en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se nota anteriormente.

30 Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y antioxidantes.

35 Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas en esta memoria (por ejemplo, para administración parenteral) pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. El preparado inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean de forma convencional aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleicas pueden contener también un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que se usan normalmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados normalmente, tal como Tweens, Spans y otros agentes emulsificantes o mejoradores de biodisponibilidad que se usan normalmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras, farmacéuticamente aceptables, pueden usarse también para los propósitos de formulaciones inyectables.

45 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el compuesto de Fórmula I en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tal como los presentados anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar un preparado oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un anti-oxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Las suspensiones acuosas de compuestos de Fórmula I contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato

sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica, y agentes de dispersión o humectantes tal como una fosfatida que se da de forma natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, poli(estearato de oxietileno)), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tal como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa o sacarina.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un litro que retiene las bacterias, o incorporando agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto descrito en esta memoria, es a menudo deseable ralentizar la absorción del compuesto procedente de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción retrasada de una forma de compuesto administrado de forma parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tal como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación de compuesto puede controlarse. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito se preparan también atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las disoluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en la corriente sanguínea de un paciente por inyección de bolo local. De forma alternativa, puede ser ventajoso administrar la disolución o microemulsión de una forma tal como para mantener una concentración circulante constante del compuesto actual. Para mantener dicha concentración constante, puede utilizarse un dispositivo de reparto intravenoso continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltac CADD-PLUS™ modelo 5400.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos descritos en esta memoria con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tal como manteca de cacao, cera de abeja, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidas a temperatura ambiente pero líquidas a temperatura corporal y por lo tanto funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo. Otras formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores.

Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden administrarse también tópicamente, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, del oído, la piel o el tracto intestinal inferior. Formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

Formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en esta memoria incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda necesitarse. La formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas oculares se contemplan también como que están en el alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar reparto controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden hacerse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los mejoradores de la absorción pueden usarse también para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse o bien proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. Los parches tópicamente transdérmicos también pueden usarse.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, aunque no están limitados a, aceite mineral, aceite de vaselina, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsificante y agua. De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos adecuados incluyen, aunque no están limitados a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol de cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica, ajustada en pH, o, preferiblemente, como disoluciones en solución salina estéril,

isotónica, ajustada en pH, o bien con o sin un conservante tal como cloruro de benzilalconio. De forma alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como vaselina. Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones pueden aplicarse como una pomada o crema tópica que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% en p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada con base de aceite, parafínica o miscible en agua.

De forma alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos mejoradores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de emulsiones preparada usando compuestos de Fórmula I puede constituirse a partir de ingredientes conocidos en una manera conocida. Mientras la fase puede comprender meramente un emulsificante (conocido de otra forma como un emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Un emulsificante hidrófilo puede incluirse junto con un emulsificante lipófilo que actúa como un estabilizador. En algunas realizaciones, el emulsificante incluye tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsificante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la denominada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsificante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para el uso en la formulación de compuestos de Fórmula I incluyen TweenTM-60, SpanTM-80, alcohol de cetosteárido, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse también por aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión convencionales. Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluyendo partículas en un intervalo entre 0,1 y 500 micras en incrementos de micras tal como 0,5, 1, 30, 35 micras, etc.) que se administra por rápida inhalación a través del paso nasal o por inhalación a través de la boca de manera que alcanzan los sacos alveolares.

La composición (o formulación) farmacéutica para usar puede empaquetarse en una variedad de vías dependiendo del método usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un recipiente que tiene depositado en él la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y cristal), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente puede incluir también un montaje seguro para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del paquete. Además, el recipiente tiene depositado en él una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta puede también incluir advertencias apropiadas.

Las formulaciones pueden empaquetarse en recipientes de dosis unitarias o multi-dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) que necesita solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o sub-dosis diaria unitaria, como se enumeran anteriormente en esta memoria, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo.

En otro aspecto, un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse en una composición veterinaria que comprende un vehículo veterinario. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por lo demás inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse de forma parenteral, oral o por cualquier otra ruta deseada.

Métodos terapéuticos

La presente descripción se refiere a estimuladores de guanilato ciclasa soluble (GCs), formulaciones farmacéuticas de los mismos y sus usos, solos o en combinación con uno o más agentes adicionales, para tratar y/o prevenir varias enfermedades, en donde un aumento en la concentración de NO sería deseable, tal como hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, fallo cardíaco, aterosclerosis, inflamación, trombosis, fibrosis y fallo renal, cirrosis hepática, disfunción eréctil y otros trastornos cardiovasculares relacionados.

En una realización, los compuestos descritos en esta memoria son estimuladores de GCs no independientes, hemo-dependientes, que pueden usarse para prevenir y/o tratar procesos, enfermedades o trastornos en que se considera deseable aumentar la concentración de GMPc. La concentración aumentada de GMPc lleva a la vasodilatación, inhibición de agregación y adhesión de plaquetas, efectos anti-hipertensores, efectos anti-remodelantes, efectos anti-apoptóticos, efectos anti-inflamatorios y efectos de transmisión de señal neuronal. Así, los estimuladores de GCs pueden usarse para tratar y/o prevenir una variedad de enfermedades y trastornos, que incluyen aunque no están limitados a enfermedades y trastornos cardiovasculares, endoteliales, pulmonares, renales, hepáticos y sexuales.

En otras realizaciones, los compuestos descritos aquí son estimuladores de GCs que pueden ser útiles en la prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos caracterizados por biodisponibilidad de y/o sensibilidad a NO reducidos de forma indeseable, tal como los asociados con procesos de estrés oxidativo o estrés nitrosativo.

Enfermedades específicas de trastornos que pueden tratarse y/o prevenirse administrando un estimulador de GCs, incluyen aunque no están limitados a: hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, fallo cardíaco, ictus, choque séptico, aterosclerosis, trombosis, fibrosis renal, enfermedad renal isquémica y fallo renal, cirrosis hepática, disfunción eréctil, disfunción sexual de hombres y mujeres, anemia falciforme, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades o trastornos neuroinflamatorios.

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad caracterizada por elevaciones sostenidas de la presión sanguínea en la vasculatura pulmonar (arteria pulmonar, vena pulmonar y capilares pulmonares), que da por resultado la hipertrofia cardíaca derecha, llevando eventualmente a fallo cardíaco derecho y muerte. Los síntomas normales de HP incluyen falta de aire, mareo y desmayo, todo lo cual se exagera por el esfuerzo. Sin tratamiento, la esperanza de vida media después del diagnóstico es 2,8 años. La HP existe en muchas formas diferentes, que se categorizan según su etiología. Las categorías incluyen hipertensión arterial pulmonar (HPA), HP con enfermedad cardíaca izquierda, HP asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia, HP debido a enfermedad trombótica y/o embólica crónica y HP miscelánea. La HPA es rara en la población general, pero la prevalencia aumenta en asociación con ciertos procesos normales tal como infección de HIV, escleroderma y enfermedad falciforme. Otras formas de HP son generalmente más comunes que la HPA, y, por ejemplo, la asociación de HP con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un asunto particular. El tratamiento habitual para la hipertensión pulmonar depende de la etapa y el mecanismo de la enfermedad.

Los compuestos según la Fórmula I de la presente invención además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como estimuladores de GCs, son útiles en la prevención y/o tratamiento de los siguientes tipos de enfermedades, procesos y trastornos que pueden beneficiarse de la estimulación de GCs:

(1) Trastornos/procesos vasculares periféricos o cardíacos:

- Hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y remodelación vascular pulmonar asociada (por ejemplo trombosis localizada e hipertrofia cardíaca derecha); hipertonía pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar familiar, hipertensión pulmonar esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica, arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar asociada con o relacionada con: disfunción ventricular izquierda; hipoxemia, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, fibrosis pulmonar, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, vasculitis pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada durante el sueño, apnea, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar; enfermedad de células falciformes, otros trastornos de coagulación, tromboembolismo crónico, embolismo pulmonar (debido a tumor, parásitos o material externo), enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis crónica, hemangiomas capilar pulmonar; histiocitosis X, linfangiomatosis y vasos pulmonares comprimidos (tal como debido a adenopatía, tumor o mediastinitis fibrosante).
- Trastornos relacionados con alta presión sanguínea y flujo sanguíneo coronario disminuido tal como presión sanguínea coronaria aguda o crónica aumentada, hipertensión arterial y trastorno vascular resultante de complicaciones cardíacas y renales (por ejemplo, enfermedad cardíaca, ictus, isquemia cerebral, fallo renal); fallo cardíaco congestivo; trastornos tromboembólicos e isquemias tales como infarto de miocardio,

ictus, ataques isquémicos transitorios; angina de pecho estable o inestable; arritmias; disfunción diastólica; insuficiencia coronaria;

- 5 • Aterosclerosis (por ejemplo, asociada con lesión endotelial, adhesión y agregación de plaquetas y monocitos, proliferación y migración del músculo liso); restenosis (por ejemplo desarrollada después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (ATPs), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (ACTPs) y bypass); inflamación;
- Cirrosis hepática, asociada con enfermedad hepática crónica, fibrosis hepática, activación de células estrelladas hepáticas, acumulación de colágeno fibroso hepático y colágeno total; enfermedad hepática de origen necro-inflamatorio y/o inmunológico; y

10 (2) Trastornos del sistema urogenital, tal como fibrosis renal y fallo renal resultante de enfermedades o insuficiencia renal crónica (por ejemplo, debido a la acumulación/deposición y lesión tisular, esclerosis progresiva, glomerulonefritis); hipertrofia de próstata; disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia.

15 En algunas realizaciones de la invención, los compuestos según la Fórmula I además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles también en la prevención y/o tratamiento de los siguientes tipos de enfermedades, procesos y trastornos que pueden beneficiarse de la estimulación de GCs:

20 (a) Un trastorno vascular periférico o cardíaco o trastorno de salud seleccionado de: hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, y remodelado vascular pulmonar asociado, trombosis pulmonar localizada, hipertrofia cardíaca derecha, hipertonía pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar familiar, hipertensión pulmonar esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica, arteriopatía pulmonar plexogénica, hipertensión pulmonar asociada con o relacionada con: disfunción ventricular izquierda, hipoxemia, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, fibrosis pulmonar, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, vasculitis pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada durante el sueño, apnea, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad de células falciformes, otros trastornos de coagulación, tromboembolismo crónico, embolismo pulmonar, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis crónica, hemangiomatosis capilar pulmonar, histiocitosis X, linfangiomatosis o vasos pulmonares comprimidos;

30 (b) Cirrosis hepática, o (c) un trastorno del sistema urogenital seleccionado de fibrosis renal, fallo renal resultante de enfermedades o insuficiencia renal crónica, disfunción eréctil o disfunción sexual femenina.

En otras realizaciones de la invención, los compuestos según la Fórmula I además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en la prevención y/o tratamiento de los siguientes tipos de enfermedades, procesos y trastornos que pueden beneficiarse de la estimulación de GCs:

35 Hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, y remodelación vascular pulmonar asociada, trombosis pulmonar localizada, hipertrofia cardíaca derecha, hipertonía pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar familiar, hipertensión pulmonar esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica, arteriopatía pulmonar plexogénica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, fibrosis renal, fallo renal resultante de enfermedades o
40 insuficiencia renal crónica, disfunción eréctil o disfunción sexual femenina.

En aún otras realizaciones, los compuestos según la Fórmula I además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en la prevención y/o tratamiento de los siguientes tipos de enfermedades, procesos y trastornos que pueden beneficiarse de la estimulación de GCs:

45 Hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y remodelación vascular pulmonar asociada, hipertonía pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar familiar, hipertensión pulmonar esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar o hipertensión pulmonar idiopática.

Los términos “enfermedad”, “trastorno” y “proceso” pueden usarse de forma intercambiable aquí para referirse a un proceso médico o patológico mediado por GCs, GMPc y/o NO.

50 Como se usa en esta memoria, los términos “sujeto” y “paciente” se usan de forma intercambiable. Los términos “sujeto” y “paciente” se refieren a un animal (por ejemplo, un ave tal como un pollo, codorniz o pavo, o un mamífero), específicamente un “mamífero” que incluye un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, cobaya, rata, gato, perro y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé o un ser humano) y más específicamente un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja), o un animal doméstico (por ejemplo, un perro, gato, cobaya o
55 conejo). En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

La invención también proporciona un método para tratar una de estas enfermedades, procesos y trastornos en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el sujeto que necesita el tratamiento. De forma alternativa, la invención proporciona el uso del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una de estas enfermedades, procesos o trastornos en un sujeto que necesita el tratamiento. La invención proporciona además un método de fabricación de un medicamento útil para tratar una de estas enfermedades, procesos y trastornos que comprende usar el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "muestra biológica", como se usa en esta memoria, se refiere a una muestra *in vitro* o *ex vivo*, e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos, material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, fluido linfático, fluido ocular, humor vítreo, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

"Tratar", "que trata" o "tratamiento" con respecto a un trastorno o enfermedad se refiere a aliviar o abolir la causa y/o los efectos del trastorno o enfermedad. Como se usan en esta memoria, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de un proceso mediado por GCs, GMPc y/o NO, o la mejora de uno o más síntomas (preferiblemente, uno o más síntomas discernibles) de dicho proceso (es decir, "gestionar" sin "curar" el proceso), que resulta de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tal como un compuesto o composición de la invención). En realizaciones específicas, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico medible de un proceso mediado por GCs, GMPc y/o NO. En otras realizaciones los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren a la inhibición de la progresión de un proceso mediado por GCs, GMPc y/o NO, o bien físicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible o fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o ambos.

El término "que previene" como se usa en esta memoria se refiere a administrar un medicamento con antelación para evitar o prevenir la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno. El experto en la técnica médica reconoce que el término "prevenir" no es un término absoluto. En la técnica médica se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de un proceso, o síntoma del proceso y este es el sentido previsto en esta descripción. The Physician's Desk Reference, un texto estándar en el campo, usa el término "prevenir" cientos de veces. Como se usa en él, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" con respecto a un trastorno o enfermedad, se refieren a evitar la causa, efectos, síntomas o progresión de una enfermedad o trastorno antes de que la enfermedad o trastorno se manifieste completamente.

En una realización, los métodos de la invención son una medida precautoria o "preventiva" para un paciente, específicamente un ser humano, que tiene una predisposición (por ejemplo, una predisposición genética) a desarrollar una enfermedad, trastorno o síntoma relacionado con GCs, GMPc y/o NO.

En otras realizaciones, los métodos de la invención son una medida precautoria o "preventiva" para un paciente, específicamente un ser humano, que sufre una enfermedad, trastorno o proceso que lo pone en riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o síntoma relacionado con GCs, GMPc o NO.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden usarse solas o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado, regulado o influido por GCs, GMPc y/o NO.

Los compuestos y composiciones descritas aquí también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, que incluyen, sin limitación, perros, gatos, ratones, ratas, hámsteres, jerbos, cobayas, conejos, caballos, cerdos y ganado.

En otras realizaciones, la invención proporciona un método para estimular la actividad de GCs en una muestra biológica, que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto o composición de la invención. El uso de un estimulador de GCs en la muestra biológica es útil para una variedad de propósitos conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de dichos propósitos incluyen, sin limitación, ensayos biológicos y almacenaje de especímenes biológicos.

50 Terapias de combinación

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden usarse en terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Para el tratamiento de combinación con más de un agente activo, donde los agentes activos están en formulaciones de dosificación separadas, los agentes activos pueden administrarse separadamente o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente con o posterior a la administración del otro agente.

Cuando se co-administra con otros agentes, por ejemplo, cuando se co-administra con otra medicación para el dolor, una "cantidad efectiva" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen dosificaciones

adecuadas para agentes aprobados y pueden ajustarse por el experto según el proceso del sujeto, el tipo de proceso(s) a tratar y la cantidad de un compuesto descrito en esta memoria que se usa. En casos donde no se anota expresamente una cantidad, se asumiría una cantidad efectiva. Por ejemplo, los compuestos descritos en esta memoria pueden administrarse a un sujeto en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10.000 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5.000 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3.000 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día.

5 Cuando se emplea "terapia de combinación", puede alcanzarse una cantidad efectiva usando una primera cantidad de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda cantidad de un agente terapéutico adecuado adicional.

10 En una realización de esta invención, el compuesto de Fórmula I y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad efectiva (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente efectiva si se administrara solo). En otra realización, el compuesto de Fórmula Estructural I y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad que solo no proporciona un efecto terapéutico (una dosis sub-terapéutica). En aún otra realización, el compuesto de Fórmula Estructural I puede administrarse en una cantidad efectiva, mientras el agente terapéutico adicional se administra en una dosis sub-terapéutica. En aún otra realización, el compuesto de Fórmula Estructural I puede administrarse en una dosis sub-terapéutica, mientras el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente terapéutico para el cáncer adecuado se administra en una cantidad efectiva.

15 Como se usa en esta memoria, los términos "en combinación" o "co-administración" pueden usarse de forma intercambiable para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en que las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto.

20 La co-administración abarca la administración de las cantidades primera y segunda de los compuestos de una forma esencialmente simultánea, tal como en una única composición farmacéutica, por ejemplo, cápsula o comprimido que tiene una relación fija de las cantidades primera y segunda, o en cápsulas o comprimidos múltiples, separados para cada uno. Además, dicha co-administración también abarca el uso de cada compuesto de una forma secuencial en cualquier orden. Cuando la co-administración implica la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de Fórmulas Estructurales I y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran suficientemente cerca en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el periodo de tiempo entre cada administración que puede dar por resultado el efecto terapéutico deseado, puede oscilar de minutos a horas y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto tal como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, perfil de vida media y cinético en plasma. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y el segundo agente terapéutico puede administrarse en cualquier orden en aproximadamente 24 horas de cada uno de los otros, en aproximadamente 16 horas de cada uno de los otros, en aproximadamente 8 horas de cada uno de los otros, en aproximadamente 4 horas de cada uno de los otros, en aproximadamente 1 hora de cada uno de los otros o en aproximadamente 30 minutos de cada uno de los otros.

25 Más específicamente, una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto descrito en esta memoria) puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después de) la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un agente anti-cancerígeno) a un sujeto.

30 Ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de esta descripción, o bien administrarse de forma separada o en la misma composición farmacéutica, incluyen, aunque no están limitados a:

(1) Factor de liberación derivado de endotelio (EDRF);

35 (2) Donantes de NO tales como un nitrosotiol, un nitrito, una sidnonimina, un NONOato, una N-nitrosamina, una N-hidroxi-nitrosamina, una nitrosimina, nitrotirosina, un dióxido de diazotina, una oxatriazol-5-imina, una oxima, una hidroxilamina, una N-hidroxi-guanidina, una hidroxiamina o un furoxano. Algunos ejemplos de estos tipos de compuestos incluyen: trinitrato de glicerilo (también conocido como GTN, nitroglicerina, nitroglicerina y trinitroglicerina), el éster de nitrato de glicerol; nitroprusiato sódico (SNP), en donde una molécula de óxido nítrico se coordina con metal de hierro formando un complejo bipiramidal cuadrado; 3-morfolin-sidnonimina (SIN-1), un compuesto zwitteriónico formado por combinación de una morfolina y una sidnonimina; S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP), un derivado de aminoácido N-acetilado con un grupo funcional nitrosotiol; dietilenotriamina/NO (DETA/NO), un compuesto de óxido nítrico unido de forma covalente a dietilenotriamina; y NCX 4016, un éster de m-nitroximetilfenilo de ácido acetilsalicílico. Ejemplos más específicos de algunas de estas clases

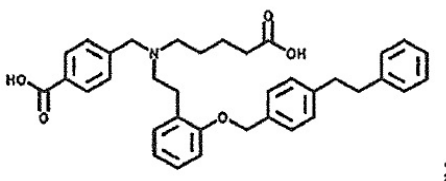
de donantes de NO incluyen: los nitrovasodilatadores clásicos, tales como ésteres de nitrato y nitrito orgánicos, que incluyen nitroglicerina, nitrito de amilo, dinitrato de isosorbida, 5-mononitrato de isosorbida, y nicorandilo; Isosorbida (Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Isordil®, Titrados®), Monoket®), FK 409 (NOR-3), FR 144420 (NOR-4); 3-morfolinosisidnonimina; clorhidrato de linsidomina ("SIN-1"); S-nitroso-N-acetilpenicilamina ("SNAP"); AZD3582 (compuesto de plomo CINOD), NCX 4016, NCX 701, NCX 1022, HCT 1026, NCX 1015, NCX 950, NCX 1000, NCX 1020, AZD 4717, NCX 1510/NCX 1512, NCX 2216 y NCX 4040 (todos disponibles de NicOx S.A.), S-nitrosoglutación (GSNO), mono-etil-éster de S-nitrosoglutación (GSNO-éster), 6-(2-hidroxi-1-metil-nitrosohidrazino)-N-metil-1-hexanamina (NOC-9) o NONOato de dietilamina. Los donantes de óxido nítrico son también como se describen en las Patentes de EE.UU. núms. 5.155.137, 5.366.997, 5.405.919, 5.650.442, 5.700.830, 5.632.981, 6.290.981, 5.691.423, 5.721.365, 5.714.511, 6.511.911 y 5.814.666, Chrystel et al. (2002) J Med Chem. 45:5406-9 (tal como donantes NO 14 y 17), y Nitric Oxide Donors for Pharmaceutical and Biological Research, Eds: Peng George Wang, Tingwei Bill Cai, Naoyuki Taniguchi, Wiley, 2005;

(3) Otras sustancias que aumentan las concentraciones de GMPc tal como derivados de protoporfirina IX, ácido araquidónico y fenilhidrazina;

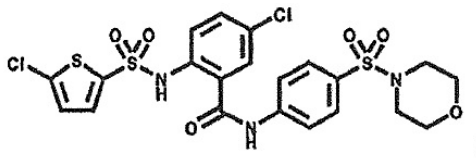
(4) Sustratos de óxido nítrico sintasa: por ejemplo, análogos con base de n-hidroxiguanidina, tal como N[G]-hidroxil-L-arginina (NOHA), 1-(3,4-dimetoxi-2-clorobencilidenoamino)-3-hidroxiguanidina, y PR5 (1-(3,4-dimetoxi-2-clorobencilidenoamino)-3-hidroxiguanidina); derivados de L-arginina (tal como homo-Arg, homo-NOHA, N-terc-butiloxi- y N-(3-metil-2-butenil)oxi-L-arginina, canavanina, ácido épsilon guanidina-carpoico, agmatina, hidroxil-agmatina y L-tirosil-L-arginina); N-alquil-N'-hidroxiguanidinas (tal como N-ciclopropil-N'-hidroxiguanidina y N-butil-N'-hidroxiguanidina), N-aril-N'-hidroxiguanidinas (tal como N-fenil-N'-hidroxiguanidina y sus derivados para-sustituidos que portan sustituyentes -F, -Cl, -metilo, -OH, respectivamente); derivados de guanidina tal como 3-(trifluorometil)propilguanidina; y otros revisados en Cali et al. (2005, Current Topics in Medicinal Chemistry 5:721-736) y los descritos en las referencias citadas en ellos;

(5) Compuestos que mejoran la transcripción de eNOS: por ejemplo, los descritos en los documentos WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064546 y WO 02/064565 y los documentos de patente correspondientes tales como US2003/0008915, US2003/0022935, US2003/0022939 y US2003/0055093. Otros mejoradores transcripcionales de eNOS que incluyen los descritos en el documento US20050101599 (por ejemplo, indan-2-ilamida de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, y 4-fluoro-N-(indan-2-il)-benzamida), y los compuestos de Sanofi-Aventis AVE3085 y AVE9488 (Registro CA núm. 916514-70-0; Schäfer et al., Journal of Thrombosis and Homeostasis 2005; Volumen 3, Suplemento 1: resumen número P1487);

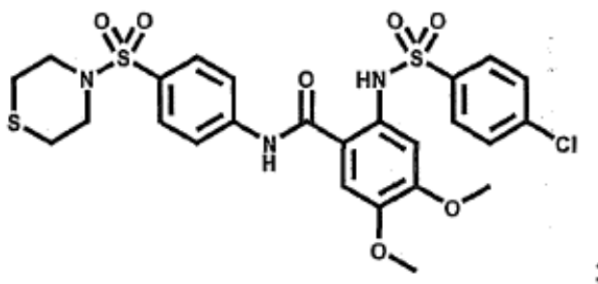
(6) Activadores de GCs hemo-independientes no independientes, que incluyen, aunque no están limitados a: BAY 58-2667 (véase la publicación de patente DE19943635)



HMR-1766 (atacuat sódico, véase la publicación de patente WO200002851)



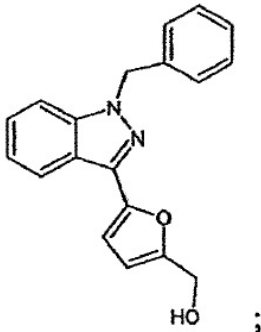
S 3448 (2-(4-cloro-fenilsulfonilamino)-4,5-dimetoxi-N-(4-(tiomorfolina-4-sulfonil)-fenil)-benzamida (véanse las publicaciones de patente DE19830430 y WO200002851)



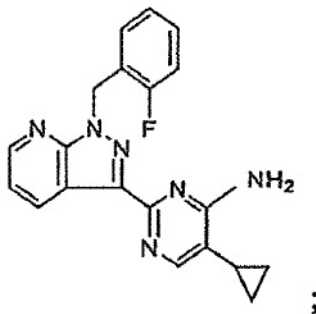
y HMR-1069 (Sanofi-Aventis).

(7) Estimuladores de GCs hemo-dependientes que incluyen, aunque no están limitados a:

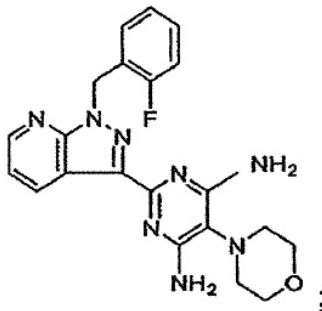
YC-1 (véanse las publicaciones de patente EP667345 y DE19744026)



5 BAY 41-2272 (véanse las publicaciones de patente DE19834047 y DE19942809)

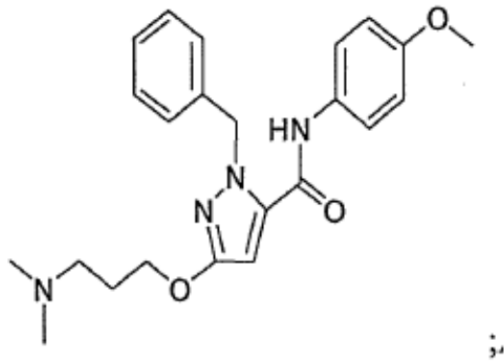


BAY 41-8543 (véase la publicación de patente DE19834044)

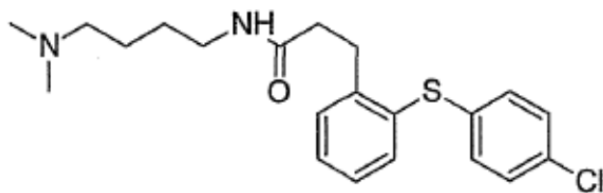
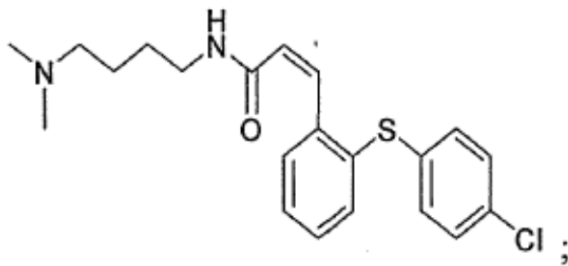


BAY 63-2521 (véase la publicación de patente DE19834044)

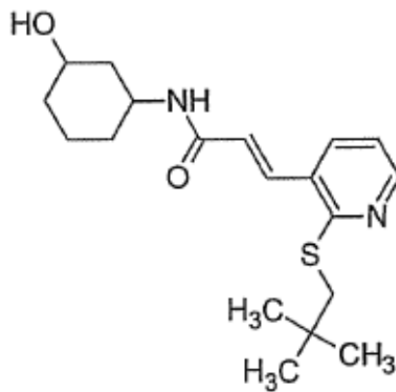
10 CFM-1571 (véase la publicación de patente WO2000027394)



A350-619



5 A-344905;



A778935;

y otros compuestos descritos en Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663.

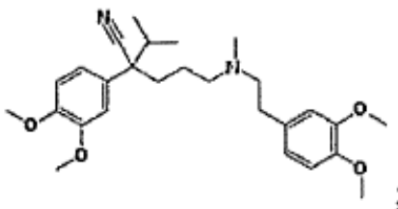
10 (8) Compuestos que inhiben la degradación de GMPc, tal como:

Inhibidores de PDE5, tal como, por ejemplo, Sildenafil (Viagra®) y otros agentes relacionados tales como Avanafil, Lodenafil, Mirodenafil, citrato de Sildenafil, Tadalafil (Cialis®), Vardenafil (Levitra®) y Udenafil; Alprostadil; y Dipiridamol;

(9) Bloqueantes del canal de calcio tales como:

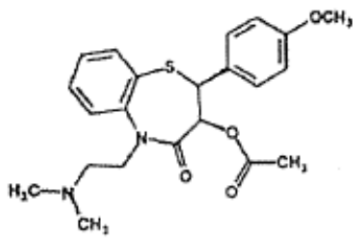
Bloqueantes del canal de calcio de dihidropiridina: Amlodipina (Norvasc), Aranidipina (Sapresta), Azelnidipina (Calblock), Barnidipina (HypoCa), Benidipina (Coniel), Cilnidipina (Atelec, Cinalong, Siscard), Clevidipina (Cleviprex), Efonidipina (Landel), Felodipina (Plendil), Lacidipina (Motens, Lacipil), Lercanidipina (Zanidip), Manidipina (Calslot, Madipina), Nicardipina (Cardene, Carden SR), Nifedipina (Procardia, Adalat), Nilvadipina (Nivadil), Nimodipina (Nimotop), Nisoldipina (Baymycard, Sular, Syscor), Nitrendipina (Cardif, Nitrepin, Baylotensin), Pranidipina (Acalas);

Bloqueantes del canal de calcio de fenilalquilamina: Verapamilo (Calan, Isoptin)



Gallopamilo (Procorum, D600);

Benzotiazepinas: Diltiazem (Cardizem);



10

Inhibidores del canal de calcio no selectivos tal como: mibefradilo, bepridilo y fluspirileno, fendilina.

(10) Antagonistas del receptor de endotelina (ERAs): por ejemplo el antagonista del receptor de endotelina dual (ET_A y ET_B) Bosentano (comercializado como Tracleer®); Sitaxentano, comercializado bajo el nombre Thelin®; Ambrisentano se comercializa como Letairis® en EE.UU.; antagonista de endotelina dual/no selectivo Actelion-1, que entró en ensayos clínicos en 2008;

15

(11) Derivados de prostaciclina: por ejemplo prostaciclina (prostaglandina I₂), Epoprostenol (prostaciclina sintética, comercializada como Flolan®); Treprostinilo (Remodulin®), Iloprost (Ilomedin®), Iloprost (comercializado como Ventavis®); formas orales e inhaladas de Remodulin® que están bajo desarrollo; Beraprost, un prostanoides oral disponible en Japón y Corea del Sur;

20

(12) Antihiperlipidémicos tales como: colestiramina, colestipol y colessevelam; estatinas tal como Atorvastatina, Simvastatina, Lovastatina y Pravastatina; Rosuvastatina; también combinaciones de estatinas, niacina, suplementos que inhiben la absorción de colesterol intestinal (ezetimiba y otros, y a una mucho menor extensión fibratos);

(13) Anticoagulantes, tales como los siguientes tipos:

25

- Cumarinas (antagonistas de vitamina K): Warfarin® (Cumadina) usada mayoritariamente en EE.UU. y RU; Acenocoumarol® y Phenprocoumon®, usados principalmente en otros países; Phenindione®;
- Heparina y sustancias derivadas tales como: Heparina; heparina de bajo peso molecular, Fondaparinux e Idraparinux;
- Inhibidores directos de trombina tales como: Argatrobano, Lepirudina, Bivalirudina y Dabigatran; Ximelagatran (Exanta®), no aprobado en EE.UU.;

30

- Activadores de plasminógeno tisular, usado para disolver coágulos y desbloquear arterias, tal como Alteplasa;

(14) Fármacos antiplaquetas: por ejemplo tienopiridinas tales como Lopidogrel y Ticlopidina; Dipyridamol; Aspirina;

(15) Inhibidores de ACE, por ejemplo los siguientes tipos:

35

- Agentes que contienen sulfhidrido tales como Captoprilo (nombre comercial Capoten®), el primer inhibidor de ACE y Zofenopril;

- Agentes que contienen dicarboxilato tales como Enalapril (Vasotec/Renitec®); Ramipril (Altace/Tritace/Ramace/Ramiwin®); Quinapril (Accupril®) Perindopril (Coversyl/Aceon®); Lisinopril (Lisodur/Lopril/Novatec/Prinivil/Zestril®) y Benazepril (Lotensin®);
 - Agentes que contienen fosfonato tal como: Fosinopril;
- 5
- Inhibidores de ACE que se dan de forma natural tales como: Casoquininas y lactoquininas, que son productos de descomposición de caseína y suero de leche que se dan de forma natural después de la ingestión de productos lácteos, especialmente leche fermentada; Los Lactotripéptidos Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro producidos por el probiótico *Lactobacillus helveticus* o derivados de caseína tienen también funciones inhibitorias de ACE y antihipertensoras;
- 10
- (16) Terapia de oxígeno suplementario;
- (17) Beta bloqueantes, tales como los tipos siguientes:
- Agentes no selectivos: Alprenolol®, Bucindolol®, Carteolol®, Carvedilol® (tiene actividad α -bloqueante adicional), Labetalol® (tiene actividad α -bloqueante adicional), Nadolol®, Penbutolol® (tiene actividad simpatomimética intrínseca), Pindolol® (tiene actividad simpatomimética intrínseca), Propranolol® y Timolol®;
- 15
- Agentes β_1 -selectivos: Acebutolol® (tiene actividad simpatomimética intrínseca), Atenolol®, Betaxolol®, Bisoprolol®, Celiprolol®, Esmolol®, Metoprolol® y Nebivolol®;
 - Agentes β_2 -selectivos: Butaxamine® (actividad agonista α -adrenérgica débil);
- (18) Agentes anti-arrítmicos tales como los siguientes tipos:
- 20
- Tipo I (bloqueantes del canal de sodio): Quinidina, Lidocaína, Fenitoína, Propafenona
 - Tipo III (bloqueantes del canal de potasio): Amiodarona, Dofetilida, Sotalol
 - Tipo V: Adenosina, Digoxina
- (19) Diuréticos tales como: diuréticos de tiazida, por ejemplo, clorotiazida, clortalidona e hidroclorotiazida, diuréticos de asa, tal como furosemida; diuréticos ahorradores de potasio tales como amilorida, espironolactona y triamtereno; combinaciones de estos agentes;
- 25
- (20) Vasodilatadores exógenos tales como:
- Adenocard®, un agonista de adenosina, usado principalmente como un anti-arrítmico;
 - Alfa bloqueantes (que bloquean el efecto vasoconstrictores de la adrenalina);
 - Péptido natriurético atrial (ANP);
- 30
- Etanol;
 - Inductores de histamina, que complementan las proteínas C3a, C4a y C5a funcionan desencadenando la liberación de histamina a partir de mastocitos y granulocitos basófilos;
 - Tetrahidrocannabinol (THC), compuesto químico activo principal en la marihuana que tiene efectos vasodilatadores menores;
- 35
- Papaverina, un alcaloide encontrado en el papaver somniferum de adormidera;
- (21) Broncodilatadores: hay dos tipos principales de broncodilatador, β_2 agonistas y anticolinérgicos, ejemplificados a continuación:
- 40
- β_2 agonistas: Salbutamol® o albuterol (nombre comercial habitual: Ventolin) y Terbutalina® son β_2 agonistas de acción corta para el rápido alivio de los síntomas de EPOC. β_2 agonistas de larga acción (LABAs) tales como Salmeterol® y Formoterol®;
 - Anticolinérgicos: Ipratropium® es el fármaco anticolinérgico de acción corta prescrito más ampliamente. Tiotropium® es el fármaco anticolinérgico de larga acción prescrito más normalmente en EPOC;
 - Theophylline®, un broncodilatador e inhibidor de fosfodiesterasa;

- (22) Corticosteroides: tal como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, triamcinolona, dexametasona, fluticasona, flunisolida e hidrocortisona y análogos de corticosteroides tal como budesonida
- 5 (23) Suplementos dietéticos tales como, por ejemplo: aceites omega-3; ácido fólico, niacina, zinc, cobre, raíz de ginseng rojo coreano, ginkgo, corteza de pino, *Tribulus terrestris*, arginina, *Avena sativa*, hierba de cabra en celo, raíz de maca, muira puama, palma enana americana, y polen de flor sueca; Vitamina C, Vitamina E, Vitamina K2, suplementos de testosterona, Zoraxel, Naltrexona, Bremelanotida (anteriormente PT-141), Melanotano II, hMaxi-K; Prelox: una mezcla/combinación patentada de ingredientes que se dan de forma natural, aspartato de L-arginina y Picnogenol;
- 10 (24) Antagonistas del receptor de PGD2 que incluyen, aunque no están limitados a, compuestos descritos que tienen actividad antagonizante de PGD2 en la Solicitudes Publicadas de los Estados Unidos US20020022218, US20010051624 y US20030055077, Solicitudes Publicadas de PCT WO9700853, WO9825919, WO03066046, WO03066047, WO03101961, WO03101981, WO04007451, WO0178697, WO04032848, WO03097042, WO03097598, WO03022814, WO03022813 y WO04058164, Solicitudes de Patente Europeas EP945450 y
- 15 EP944614 y los enumerados en: Torisu et al., 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 14:4557, Torisu et al. 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 2004 14:4891, y Torisu et al. 2004 *Bioorg & Med Chem* 2004 12:4685;
- (25) Inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune® Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®);
- 20 (26) Anti-asmáticos no esteroideos tal como β 2-agonistas (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, salmeterol, bitolterol y pirbuterol) y combinaciones de β 2-agonista-corticosteroide (por ejemplo, salmeterol-fluticasona (Advair®), formoterol-budesonida (Symbicort®)), teofilina, cromolina, cromolina sódica, nedocromilo, atropina, ipratropio, bromuro de ipratropio, inhibidores de biosíntesis de leucotrieno (zileutona, BAY1005);
- 25 (27) Agentes anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alinopropeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclóxico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona);
- 30 (28) Inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), valdecoxib, etoricoxib, parecoxib y lumiracoxib; (analgésicos opiáceos tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina; y
- 35 (29) Agentes anti-diabéticos tales como insulina y miméticos de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglinatida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage®), inhibidores de α -glucosidasa (acarbosa), compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®), ciglitazona, pioglitazona (Actos®) y englitazona.

Kits

- Los compuestos y formulaciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden estar contenidos en un kit. El kit puede incluir un única dosis o dosis múltiples de dos o más agentes, cada uno empaquetado o formulado de forma individual, o dosis única o múltiples dosis de dos o más agentes empaquetados o formulados en combinación. Así, uno o más agentes pueden estar presentes en el primer recipiente, y el kit puede incluir opcionalmente uno o más agentes en un segundo recipiente. El recipiente o recipientes se colocan en un paquete y el paquete puede incluir opcionalmente las instrucciones de administración o dosificación. Un kit puede incluir componentes adicionales tales como jeringas u otros medios para administrar los agentes además de diluyentes u otros medios para la formulación. Por consiguiente, los kits pueden comprender: a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en esta memoria y un transporte, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) un recipiente o paquete. Los kits pueden comprender opcionalmente instrucciones que describen un método de uso de las composiciones farmacéuticas en uno o más de los métodos descritos en esta memoria (por ejemplo, previendo o
- 50 tratando una o más de las enfermedades y trastornos descritos en esta memoria). El kit puede comprender opcionalmente una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más agentes adicionales descritos en esta memoria para uso de co-terapia, un transporte, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La
- 55

composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en esta memoria y la segunda composición farmacéutica contenida en el kit pueden combinarse opcionalmente en la misma composición farmacéutica.

Un kit incluye un recipiente o paquete para contener las composiciones farmacéuticas y pueden incluir también recipientes divididos tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. El recipiente puede ser, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o frasco de cristal o plástico, una bolsa re-sellable (por ejemplo, para contener un "recambio" de comprimidos para colocar en un recipiente diferente), o un blíster con dosis individuales para sacar por presión del paquete según un programa terapéutico. Es factible que más de un recipiente puedan usarse juntos en un único paquete para comercializar una forma única de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un bote que está a su vez contenida en una caja.

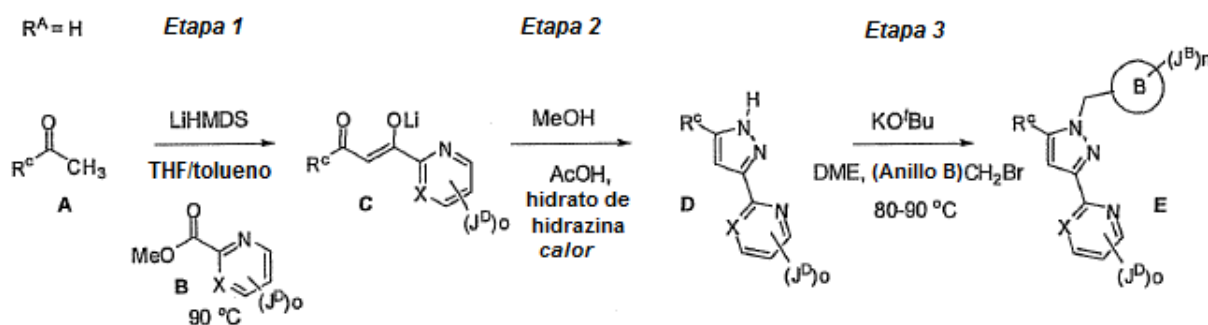
Un ejemplo de un kit es un denominado blíster. Los blísteres se conocen bien en la industria del empaquetado y se están usando ampliamente para el empaquetado de formas de dosificación unitaria farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los blísteres generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material de plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de empaquetado, se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas individuales a empaquetar o pueden tener el tamaño y forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas a empaquetar. Después, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos como corresponde y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico por la cara de la lámina que es contraria a la dirección en que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan de forma individual o se sellan de forma colectiva, como se desee, en los huecos entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas pueden sacarse del blíster aplicando presión de forma manual en los huecos por lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar del hueco. El comprimido o cápsula pueden entonces sacarse a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar una ayuda mnemotécnica escrita que contenga información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto respecto a cuando tiene que tomarse la medicación. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas a tomar en un día dado. Cuando un kit contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del kit puede consistir en un comprimido o cápsula mientras que una dosis diaria de otra o más composiciones del kit pueden consistir en varios comprimidos o cápsulas. Un kit puede tomar la forma de un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una cada vez en el orden de su uso previsto. El dispensador puede equiparse con un auxiliar mnemotécnico, de manera que facilite más el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de dicho auxiliar mnemotécnico es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho auxiliar mnemotécnico es una memoria de microchip alimentada por una batería acoplada con una lectura de cristal líquido, o señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se ha tomado la última dosis diaria y/o le recuerda a uno cuando se va a tomar la siguiente dosis.

Ejemplos

Todas las referencias proporcionadas en los Ejemplos se incorporan en la presente memoria por referencia. Como se usa en esta memoria, los símbolos y convenciones están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2^a Ed., Washington, D.C., American Chemical Society, 1997, incorporada en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Ejemplo 1: Procedimiento General A



Etapa 1: Formación de enolato de diona: a una disolución enfriada (-78°C) de cetona **A** en THF, se añadió LiHMDS (1,05-1,1 eq, 1,0 M en tolueno). La reacción se dejó calentar hasta rt, después se carga con el éster **B** (1,0 eq). En ese momento, la reacción se enfrió hasta 90°C y se agitó a esa temperatura hasta que se juzgó finalizada (usando bien análisis por TLC o LC/MS). Una vez finalizada (el tiempo de reacción fue típicamente 1-3 h), el producto enolato de diona **C** se precipitó usando éter dietílico en exceso, y después se filtró y se secó. Este sólido se usó en la etapa de ciclación, sin ninguna purificación adicional.

Etapa 2: Formación de pirazol: el enolato de diona **C** se diluyó con metanol y se cargó consecutivamente con AcOH (1-3 eq) e hidrato de hidrazina (por ejemplo, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 60-80°C y se agitó hasta que se consideró que la ciclación había finalizado (por análisis LC/MS). Una vez finalizada (el tiempo de reacción fue típicamente menos de 10 min), la mezcla de reacción se concentró directamente y el pirazol **D** resultante se usó en la etapa de alquilación, sin ninguna purificación adicional. En algunos casos, después de enfriar, el pirazol **D** precipitó de la disolución y se recogió por filtración y se secó. En algunos casos, el pirazol se purificó por cromatografía en SiO₂ usando un gradiente de EtOAc en hexanos apropiado.

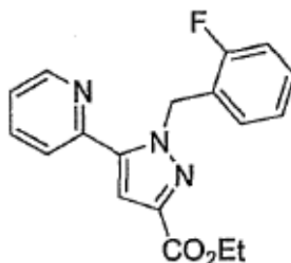
Etapa 3: Alquilación: el pirazol **D** se disolvió en DME y se cargó consecutivamente con *tert*-butóxido de potasio (o una base alternativa cuando se indica) y el bromuro de bencilo apropiadamente sustituido (por ejemplo, 1-3 eq). En este momento, la reacción se calentó a reflujo (o por encima, cuando se usan viales cerrados como recipientes de reacción) y se monitorizó por análisis de LC/MS. Una vez finalizada, la disolución de reacción se dejó enfriar y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y el aceite crudo resultante se purificó usando cromatografía en SiO₂ con un gradiente de disolvente apropiado (por ejemplo, acetato de etilo /hexanos o DCM/metanol) para proporcionar el compuesto **E** (color y estado físico más adelante).

Es importante indicar, que este proceso de alquilación de lugar a dos regioisómeros. En todos los casos, estos isómeros se pudieron separar fácilmente por métodos cromatográficos estándar. La determinación de la estructura y la diferenciación en la pareja regioisomérica se llevó a cabo mediante métodos espectroscópicos de RMN, incluyendo efecto Overhauser nuclear (nOe) y espectroscopía de correlación (COSY). Además, se observaron tendencias de desplazamiento químico específicas y de diagnóstico generadas a partir de experimentos de ¹HRMN estándar unidimensional en moléculas que poseían patrones de conectividad similares. Estas tendencias, por lo tanto, también fueron explotadas para el propósito de la elucidación estructural. La estructura de una molécula en particular, **I-3**, se asignó sin ambigüedad mediante difracción de rayos X de cristal único (la cristalización se consiguió a partir de una mezcla de cloruro de metileno y heptano).

Como una ilustración del proceso de determinación estructural, los protones en el compuesto **I-10** se asignaron en primer lugar mediante COSY. La irradiación posterior de los protones bencílicos a 5,48 ppm resultó en nOe de los protones C-2 (8,64 ppm, 1,1 %) y C-4 (7,65 ppm, 1,3%) en el grupo 3-piridilo, proporcionando así conectividad molecular. No sorprendentemente, la irradiación de los protones bencílicos correspondientes en el otro regioisómero resultó en señales nOe despreciables.

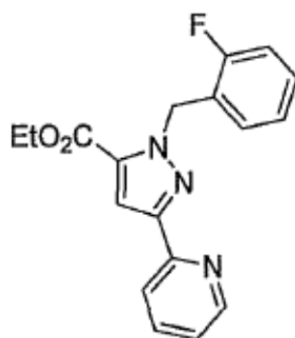
Los compuestos siguientes se sintetizaron siguiendo el Procedimiento General A:

Intermedio 1



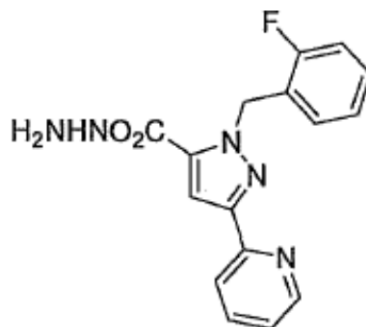
Este compuesto, que podría usarse como un intermedio para la síntesis de algunos de los compuestos de Fórmula I, se sintetizó como un sólido amarillo claro siguiendo el Procedimiento General A; con oxalato de dietilo usando como reactivo **B**, en lugar del reactivo como se ha mostrado anteriormente, NaOEt usado como base, y EtOH usado como disolvente en la etapa 1; e hidruro de sodio como base, con el mesilato de bencilo apropiado como el electrófilo, y THF como disolvente en la etapa 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62-8,57 (m, 1H), 7,71 (td, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,45 (q, 2H), 1,42 (t, 3H) ppm.

Intermedio 2



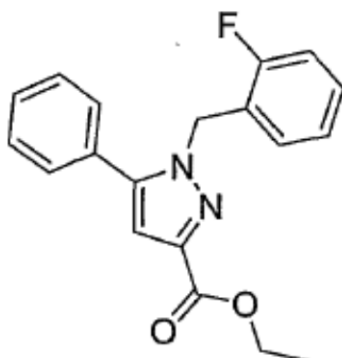
- 5 Este compuesto, que podría usarse como un intermedio para la síntesis de algunos de los compuestos de Fórmula I, se sintetizó como un sólido amarillo claro siguiendo el Procedimiento General A; con oxalato de dietilo usado como reactivo **B**, NaOEt usado como base, y EtOH usado como disolvente en la etapa 1; e hidruro de sodio como base, con el mesilato de bencilo apropiado como el electrófilo, y THF como disolvente en la etapa 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67-8,61 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,28-7,20 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,31 (q, 2H), 1,33 (d, 3H) ppm.

Intermedio 3



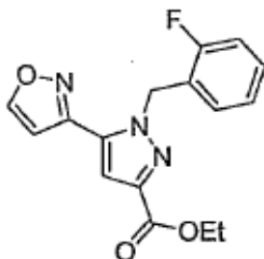
- 10 Una mezcla de **intermedio 2** (200 mg) e hidrato de hidrazina (1,2 ml) en etanol (1,2 ml) se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta rt y se concentró en vacío. El sólido resultante se lavó con una cantidad mínima de cloroformo para proporcionar el **intermedio 3** como sólido blanco con 42% e rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63-8,58 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,10-6,94 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 4,06-3,99 (m, 2H) ppm.

15 Intermedio 5



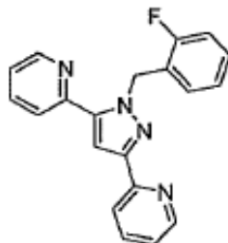
- 20 Este compuesto, que podría usarse como un intermedio para la síntesis de algunos de los compuestos de Fórmula I, se sintetizó como un aceite amarillo claro (42,2% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A; con oxalato de dietilo usado como reactivo **B** en lugar del reactivo como se ha mostrado anteriormente, NaOEt usado como base, y EtOH usado como disolvente en la etapa 1, formación de diona; e hidruro de sodio como base, con el mesilato de bencilo apropiado como el electrófilo, y THF como disolvente en la etapa 3, alquilación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,36 (m, 3H), 7,32-7,19 (m, 3H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 5,49 (m, 2H), 4,44 (q, 2H), 1,42 (t, 3H) ppm.

Intermedio 7



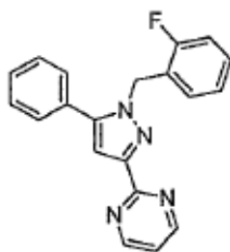
5 Este compuesto, que podría usarse como un intermedio para la síntesis de algunos de los compuestos de Fórmula I, se sintetizó como un sólido amarillo anaranjado claro (27-41% de rendimiento) siguiendo el Procedimiento General A; empezando a partir de 3-acetil-isoxazol como reactivo **A**, con oxalato de dietilo usado como reactivo **B** en lugar del reactivo como se ha mostrado anteriormente; NaOEt usado como base, y EtOH usado como disolvente en la etapa 1; e hidruro de sodio como base, con el mesilato de bencilo apropiado como el electrófilo, y THF como disolvente en la etapa 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (dd, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,79 (t, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,42 (q, 2H), 1,40 (t, 3H); MS m/z: 316,0 (M + 1).

10 Compuesto I-1



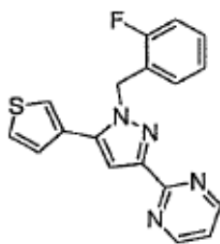
15 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (rendimiento de 12% en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-acetilpiridina y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. La base y disolvente usados en la etapa 3 fueron K₂CO₃ (3 equiv) y acetonitrilo, respectivamente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64-8,62 (m, 1H), 8,58-8,55 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72-7,61 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 3H), 7,00-6,86 (m, 3H), 6,13 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-2



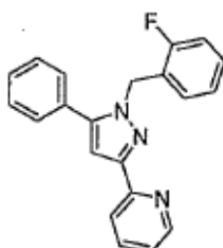
20 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanquecino (rendimiento de 19,2% en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando acetofenona y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, 2H), 7,40-7,33 (m, 5H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04-6,94 (m, 3H), 5,57 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-4



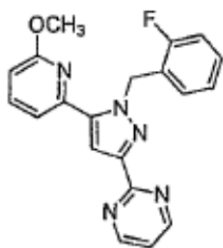
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (rendimiento de 12,6% en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-acetil-tiofeno y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, 2H), 7,36- 7,38 (m, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 4H), 7,12 (dd, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 2H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 5,63 (s, 2H).

Compuesto I-5

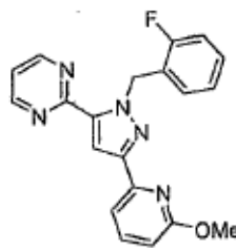


10 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo anaranjado (rendimiento de 56% en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando acetofenona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66-8,64 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,06-6,94 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,50 (s, 2H) ppm.

Compuestos I-6 y I-15



I-6



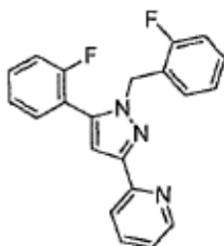
I-15

15 Estos compuestos se sintetizaron como un sólido blanco (44% de rendimiento en 3 etapas) y como un sólido blanquecino (8,2% en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(6-metoxipiridin-2-il)etanona y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3.

I-6: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (dd, 2H), 7,58 (ddd, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,61 (s, 3 H) ppm.

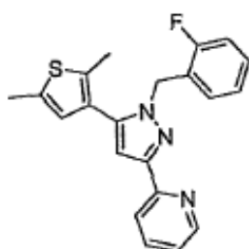
20 **I-15:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,94 (ddd, 1H), 6,84 (ddd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,40 (s, 3H) ppm.

Compuesto I-7



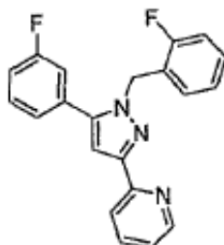
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo claro (18,8% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-fluoroacetofenona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66-8.63 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.28-7.14 (m, 4H), 7.16 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 5.42 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-8



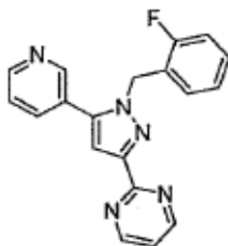
10 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo anaranjado (41,4% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)etanona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65-8,63 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) ppm.

Compuesto I-9



15 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanquecino (10,6% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 3-fluoroacetofenona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66-8,64 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,15-6,94 (m, 7H), 5,49 (s, 2H) ppm.

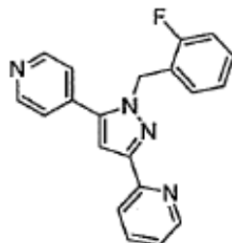
Compuesto I-10



20 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanquecino (11,5% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 3-acetilpiridina y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-

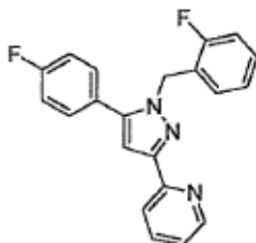
fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (dd, 2H), 8,64-8,61 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,33 (ddd, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,05-6,95 (m, 3H), 5,56 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-11



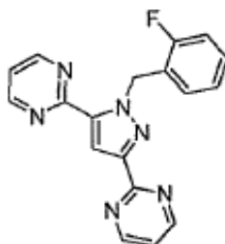
- 5 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (2,6% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 4-acetilpiridina y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66-8,65 (m, 2H), 8,01 (ddd, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,29-7,23 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 5,54 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-12



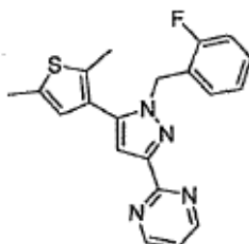
- 10 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo claro (23,6% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 4-fluoroacetofenona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,34-7,21 (m, 4H), 7,11-6,94 (m, 6H), 5,46 (s, 2H) ppm.

15 Compuesto I-13



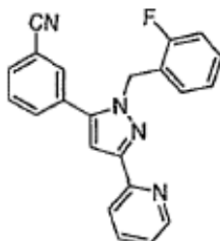
- 20 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (2,6% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-acetilpirimidina y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (d, 2H), 8,66 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,22 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-14



Este compuesto se sintetizó como un sólido blanquecino (18,2% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)etanona y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,01-6,87 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H) ppm.

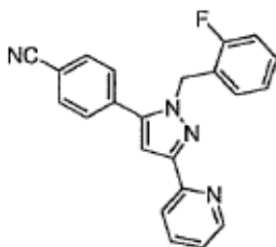
5 Compuesto I-16



Este compuesto se sintetizó como un sólido naranja claro (26,2% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 3-cianoacetofenona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66-8,64 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,46 (s, 2H) ppm.

10

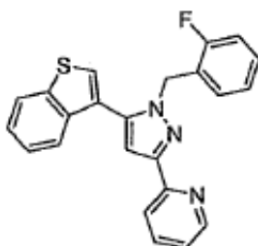
Compuesto I-17



Este compuesto se sintetizó como un sólido blanquecino (26,3% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 4-cianoacetofenona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66-8,64 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 5,49 (s, 2H) ppm.

15

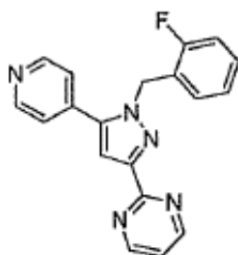
Compuesto I-18



Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo claro (38,5% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(benzo[b]tiofen-3-il)etanona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. La base y disolvente usados en la etapa 3 fueron NaH (1 eq) y DMF, respectivamente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68-8,66 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04-6,94 (m, 2H), 5,46 (s, 2H) ppm.

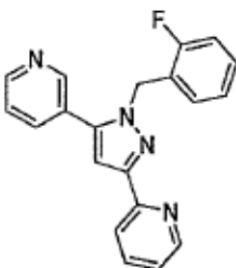
20

Compuesto I-19



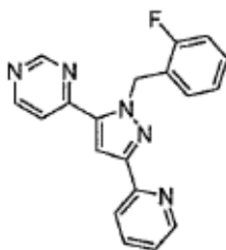
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro (13% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 4-acetilpiridina y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, 2H), 8,65 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,29-7,20 (m, 4H), 7,06-6,95 (m, 3H), 5,62 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 332$.

Compuesto I-20



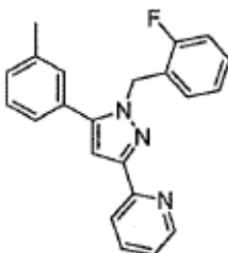
10 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro (18% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 3-acetilpiridina y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (m, 3H), 8,01 (d, 1H), 7,75 (app. td, 1H), 7,66 (app. dt, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,48 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 331$.

Compuesto I-21



15 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (19% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-acetilpiridina y pirimidina-4-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,76 (app. td, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,96 (app. t, 1H), 6,87 (app. t, 1H), 6,20 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 332$.

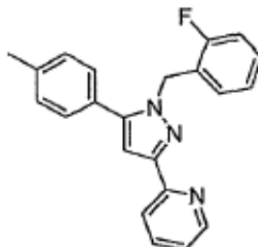
Compuesto I-22



20

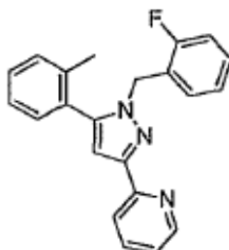
Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo claro (62% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 3-metilacetofenona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,73 (app. td, 1H), 7,30-7,13 (m, 6H), 7,07-6,95 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,34 (s, 3H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 344$.

5 Compuesto I-23



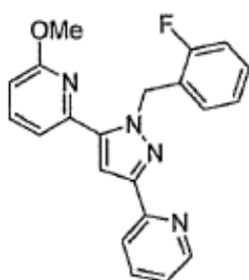
10 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanquecino (62% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 4-metilacetofenona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,72 (app. td, 1H), 7,27-7,19 (m, 6H), 7,03 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (app. t, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,38 (s, 3H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 344$.

Compuesto I-24

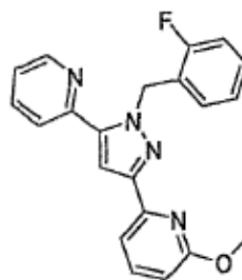


15 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanquecino (66% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-metilacetofenona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,72 (app. td, 1H), 7,32 (app. td, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,23-7,11 (m, 4H), 7,01 (app. t, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 344$.

Compuestos I-25 y I-78



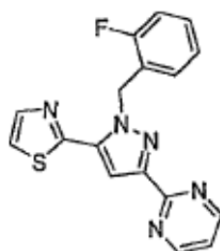
I-25



I-78

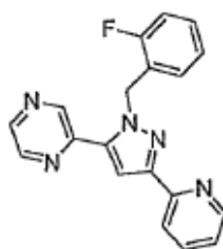
20 Estos compuestos se sintetizaron como un sólido amarillo claro (24,2% de rendimiento en 3 etapas) y como un sólido blanco, respectivamente, siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(piridin-2-il)etanona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3.

25 **I-25:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67-8,61 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H), 6,65-6,62 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 3,63 (s, 3H) ppm.



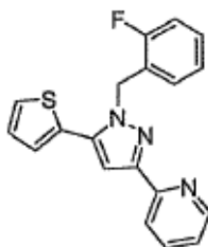
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido marrón (2,5% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-acetil-tiazol y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 1H), 7,07 - 7,13 (m, 1H), 6,86 - 6,96 (m, 2H), 6,78 - 6,81 (m, 1H), 6,11 (s, 2H).

Compuesto I-34



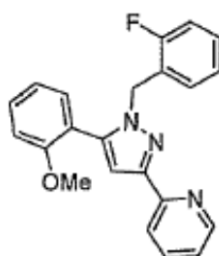
10 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (1,4% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-acetil-piridina y pirazina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (d, 1H), 8,66-8,67 (m, 1H), 8,54-8,55 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,05 (dt, 1H), 7,75 (dt, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 6,06-6,08 (s, 2H).

Compuesto I-35



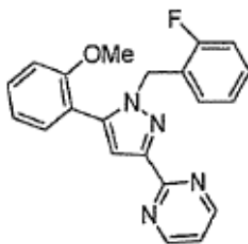
15 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (11,7% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-acetil-tiofeno y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (td, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,02 - 7,08 (m, 4H), 6,86 (dt, 1H), 5,62 (s, 2H).

Compuesto I-36



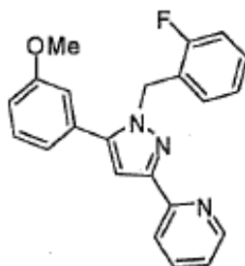
20 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (11,5% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(2-metoxifenil)etanona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (dq, 1H), 8,04 (dt, 1H), 7,70 (tq, 1H), 7,63 (td, 1H), 7,31 (tq, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 3H), 6,91 - 7,05 (m, 4H), 6,09 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Compuesto I-37



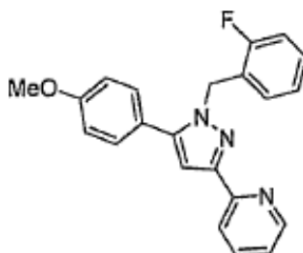
- 5 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (63,4% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(2-metoxifenil)etanona y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, 2H), 7,36 - 7,40 (m, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,85 - 7,99 (m, 5H), 5,43 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

Compuesto I-38



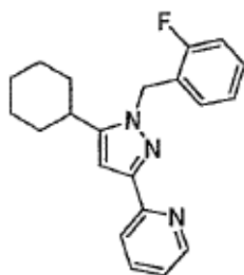
- 10 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (21,8% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(3-metoxifenil)etanona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 - 8,59 (m, 1H), 7,92 - 7,94 (d, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 6,95 - 7,00 (m, 3H), 6,85 - 6,93 (m, 3H), 6,81 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

Compuesto I-40



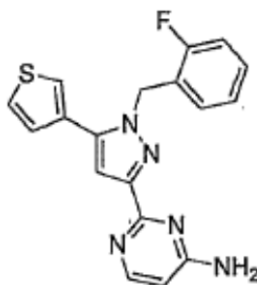
- 15 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (16,36% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(4-metoxifenil)etanona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 - 8,65 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,19 - 7,23 (m, 3H), 6,90-7,05 (m, 5H), 5,47 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Compuesto I-42



5 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (22% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-ciclohexil-etanona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,03 (app. t, 1H), 6,87 (app. t, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,53 (m, 1H), 1,84-1,66 (m, 5H), 1,46-1,17 (m, 5H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 336$.

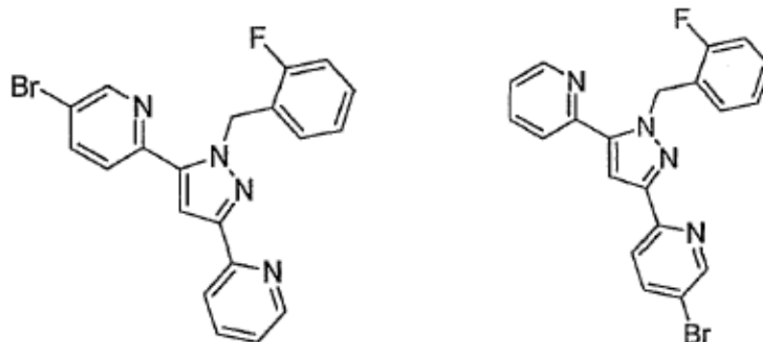
Compuesto I-49



10 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (3,0% de rendimiento en 4 etapas-la reacción de ciclación fue 6%) siguiendo el Procedimiento General A y usando la cetona 3-tiofenilo derivada en ruta a la unidad de partida requerida de 1-(2-fluorobencil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,35 (ddd, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,12-7,11 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,84 (ddd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,05 (bs, 2H) ppm.

Compuestos I-51 y I-52

15 Estos dos compuestos se sintetizaron como un sólido blanco (21% de rendimiento en 3 etapas) y un sólido blanquecino (17% de rendimiento en 3 etapas) respectivamente, siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(piridin-2-il)etanona, y 5-bromopicolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3.



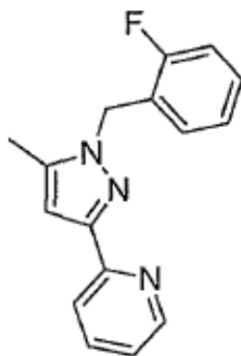
I-51

I-52

20 **I-51:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,74 (app. td, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,95 (app. t, 1H), 6,87 (app. t, 1H), 6,08 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 409$ y 411.

I-52: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,73 (app. td, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,89 (app. t, 1H), 6,11 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 409$ y 411.

Compuesto I-55



5

A una disolución fría del **intermedio 2** (385 mg) en THF (6,0 ml) a 0°C y bajo argón, se añadió una disolución de hidruro de litio y aluminio (880 μl , 2,0 M en THF). La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de finalizar la reacción, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se trató secuencialmente con agua (70 μl), disolución al 15% de hidróxido de sodio en agua (130 μl), y agua (70 μl). El precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró en vacío para proporcionar 1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metanol como sólido blanco. En un matraz separado, se combinaron 1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metanol (113 mg), cloruro de litio (33,8 mg), trietilamina (0,1 ml), y THF (2,0 ml) y se enfrió hasta 0°C . A esta mezcla, se añadió cloruro de metanosulfonilo (120 μl). La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante el curso de 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar 2-(5-(clorometil)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)piridina como un sólido amarillo crudo. Este sólido crudo (115 mg) se disolvió en THF (1,9 ml) en un matraz separado equipado con una barra de agitación y un balón lleno de argón. La mezcla se enfrió hasta 0°C . A esta mezcla, se añadió gota a gota, una disolución de superhidruro (1,1 ml, 1,0 M en THF). La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de finalizar la reacción, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se trató secuencialmente con agua (120 μl), disolución al 15% de hidróxido de sodio en agua (240 μl), y agua (120 μl). La mezcla resultante se diluyó en cloroformo (100 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar **I-55** como un sólido blanquecino (44,6% de rendimiento en tres etapas). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63-8,59 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,68 (td, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,27 (s, 3H) ppm.

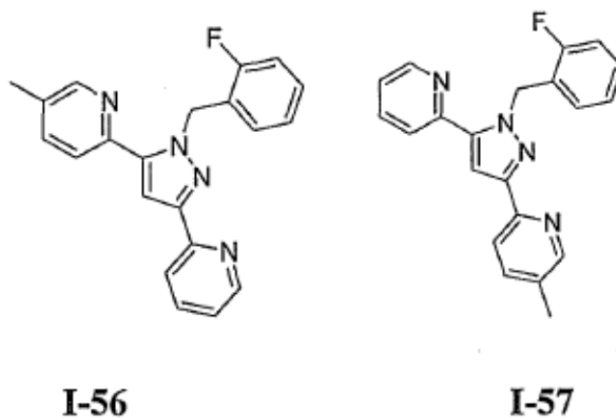
10

15

20

25

Compuestos I-56 y I-57



I-56

I-57

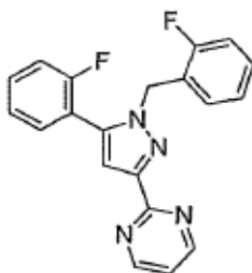
Estos dos compuestos se sintetizaron como sólidos incoloros (ambos $<1\%$ de rendimiento aislado en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando hidrocloreuro de 1-(5-metilpiridin-2-il)etanona y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. (Nota-se usaron 2,1 eq. de LiHMDS en la etapa 1).

30

I-56: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,81 (app. td, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,88 (app. t, 1H), 6,12 (s, 2H), 2,34 (s, 3H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 345$.

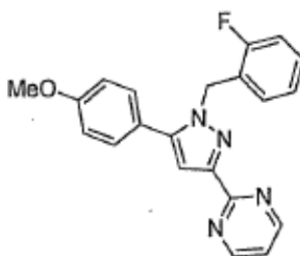
5 **I-57:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,73 (app. td, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,89 (app. t, 1H), 6,13 (s, 2H), 2,41 (s, 3H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 345$.

Compuesto I-59



10 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (59% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-fluoroacetofenona y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,51 (s, 2H).

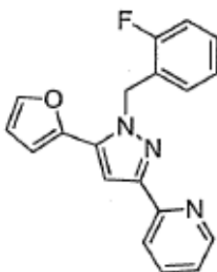
Compuesto I-60



15 Este compuesto se sintetizó como un aceite viscoso que solidificó en reposo (60,7% en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 4-metoxiacetofenona en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en 3.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, 2H), 7,23 - 7,27 (m, 2H), 7,16 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,91 - 7,02 (m, 3H), 6,88 - 6,90 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

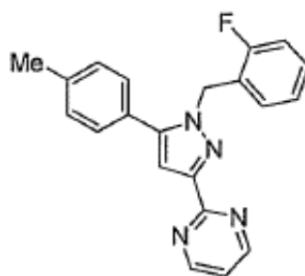
Compuesto I-61



20 Este compuesto se sintetizó como un sólido (58,8% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 2-acetilfurano en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3.

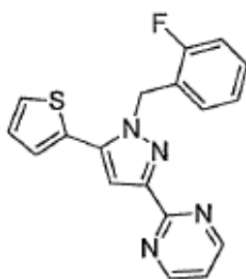
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,64 - 8,66 (m, 1H), 7,98 (dq, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 3H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 6,85 - 6,89 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,43 - 6,45 (m, 1H), 5,73 (s, 2H).

25 Compuesto I-65



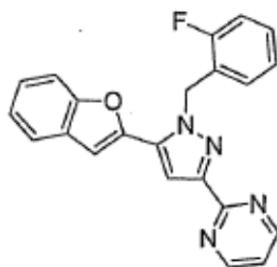
- 5 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (35% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 4-metilacetofenona y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 2H), 7,26-7,18 (m, 6H), 7,14 (s, 1H), 7,04-6,93 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Compuesto I-66



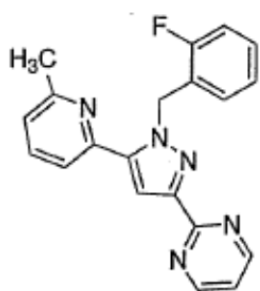
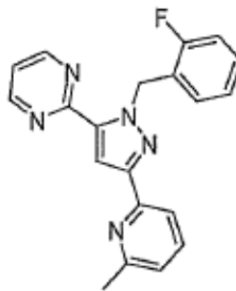
- 10 Este compuesto se sintetizó como un sólido (28,6 % en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A y usando 2-acetiltiofeno en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. (Nota - la base y disolvente usados en la etapa 3 fueron hidruro de sodio (1 eq) y DMF, respectivamente). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (dd, 2H), 7,36 - 7,38 (m, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 4H), 7,00 - 7,07 (m, 3H), 6,85 - 6,89 (m, 1H), 5,69 (s, 2H).

Compuesto I-68



- 15 Este compuesto se sintetizó como un sólido (8,11% en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A y usando 2-acetilbenzofurano en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3. (Nota - la base y disolvente usados en la etapa 3 fueron hidruro de sodio (1 eq) y DMF, respectivamente). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (dd, 2H), 7,53 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 3H), 7,03 - 7,17 (m, 1H), 6,95 - 6,97 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,93 (s, 2H).

- 20 Compuestos I-70 y I-81

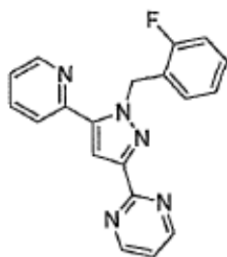
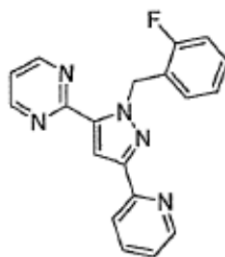
**I-70****I-81**

Estos dos compuestos se sintetizaron como sólidos (21,1% en 3 etapas para el isómero principal I-70) siguiendo el Procedimiento General A y usando 1-(6-metilpiridin-2-il)etanona en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3.

5 **I-70:** 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina (sólido) con ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,82 - 8,84 (m, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,21 - 7,22 (m, 1H), 7,10 - 7,12 (m, 1H), 6,86 - 7,03 (m, 4H), 6,20 (s, 2H), 2,47 (s, 3H)

10 **I-81:** 2-(1-(2-fluorobencil)-3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidina (sólido) con ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,72 (dd, 2H), 7,77 - 7,80 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,10-7,16 (m, 3H), 6,98 - 7,03 (m, 1H), 6,89 - 6,93 (m, 1H), 6,78 - 6,82 (m, 1H), 6,24 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Compuestos I-75 y I-80

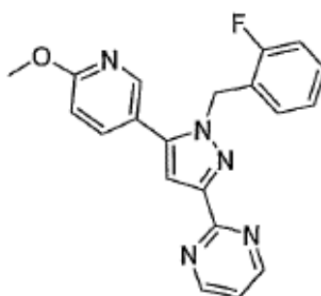
**I-75****I-80**

15 Estos dos compuestos se sintetizaron como sólido blanquecino (28% en 3 etapas y 39% en 3 etapas, respectivamente) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(piridin-2-il)etanona y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1, formación de diona, y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3, alquilación.

I-75: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 2H), 8,59 (br. d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (app. td, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,98-6,85 (m, 3H), 6,20 (s, 1H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 332$.

I-80: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (d, 2H), 8,68 (br. d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (app. td, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,93 (app. t, 1H), 6,85 (app. t, 1H), 6,24 (s, 1H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 332$.

20 Compuesto I-77

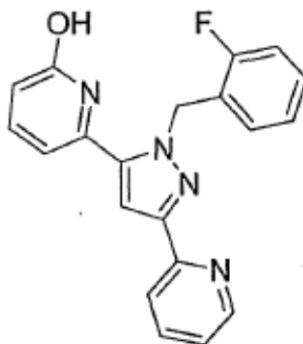


Etapa 1, Formación de diona: a una disolución enfriada (-78°C) de cetona A, 1-(6-metoxipiridin-3-il)etanona (0,207 g, 1,369 mmoles), se añadió LiHMDS (1,1 eq, 1,0 M en tolueno). La reacción se calentó hasta rt y se agitó durante 15 min. En ese momento, se añadió el éster B, pirimidina-2-carboxilato de metilo (0,189 g, 1,369 mmoles) y la reacción se agitó a 90°C hasta que finalizó (usando análisis por TLC y LC/MS). Una vez finalizada, la reacción se vertió en una disolución de éter etílico para precipitar un precipitado marrón claro que se recogió por filtración en vacío y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Etapa 2, Formación de pirazol: la diona C se disolvió en partes iguales de MeOH (0,05-0,1M) y ácido acético y se trató con hidrato de hidrazina (1-3 eq). La reacción se calentó hasta 60°C y se agitó hasta que finalizó la ciclación (por análisis LC/MS). Una vez finalizada, la reacción se concentró directamente y se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

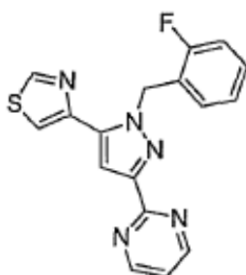
Etapa 3, Alquilación: el pirazol D, 2-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina, se disolvió en acetonitrilo. Se añadió carbonato de potasio (1,412 g, 10,22 mmoles) seguido del electrófilo 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,148 ml, 1,226 mmoles). La reacción se calentó hasta 80°C y se agitó hasta que finalizó por análisis LC/MS. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite crudo que se purificó usando cromatografía en SiO₂ y un gradiente apropiado (acetato de etilo/hexanos o DCM/metanol) para proporcionar una pareja de regioisómeros, siendo el isómero deseado el compuesto E, 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, 2H), 7,21 - 7,23 (2H), 7,15 (s, 1H), 6,92 - 7,13 (m, 6H) 5,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Compuesto I-79



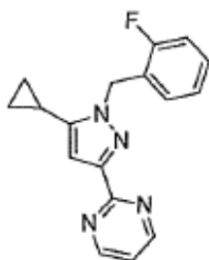
Una mezcla de 2-(1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-6-metoxipiridina (**Compuesto I-25**; 85,6 mg) y ácido bromhídrico (1,2 ml, 33% en peso en ácido acético) en un matraz sellado se calentó hasta 100°C durante 18 h. La mezcla se vertió en hielo y se basificó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (con Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar aceite crudo. El aceite crudo se purificó usando cromatografía en SiO₂ usando acetato de etilo/metanol como gradiente para proporcionar 6-(1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-ol (**Compuesto I-79**, 70%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,54 (bs, 1H), 8,67-8,62 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,28-7,15 (m, 3H), 7,05-6,93 (m, 3H), 6,56 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,61 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-85



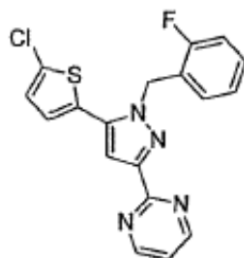
Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (4,3% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 4-acetilthiazol y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1, formación de diona, y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3, alquilación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,82-8,00 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,87-6,83 (m, 1H), 6,03 (s, 2H).

Compuesto I-90



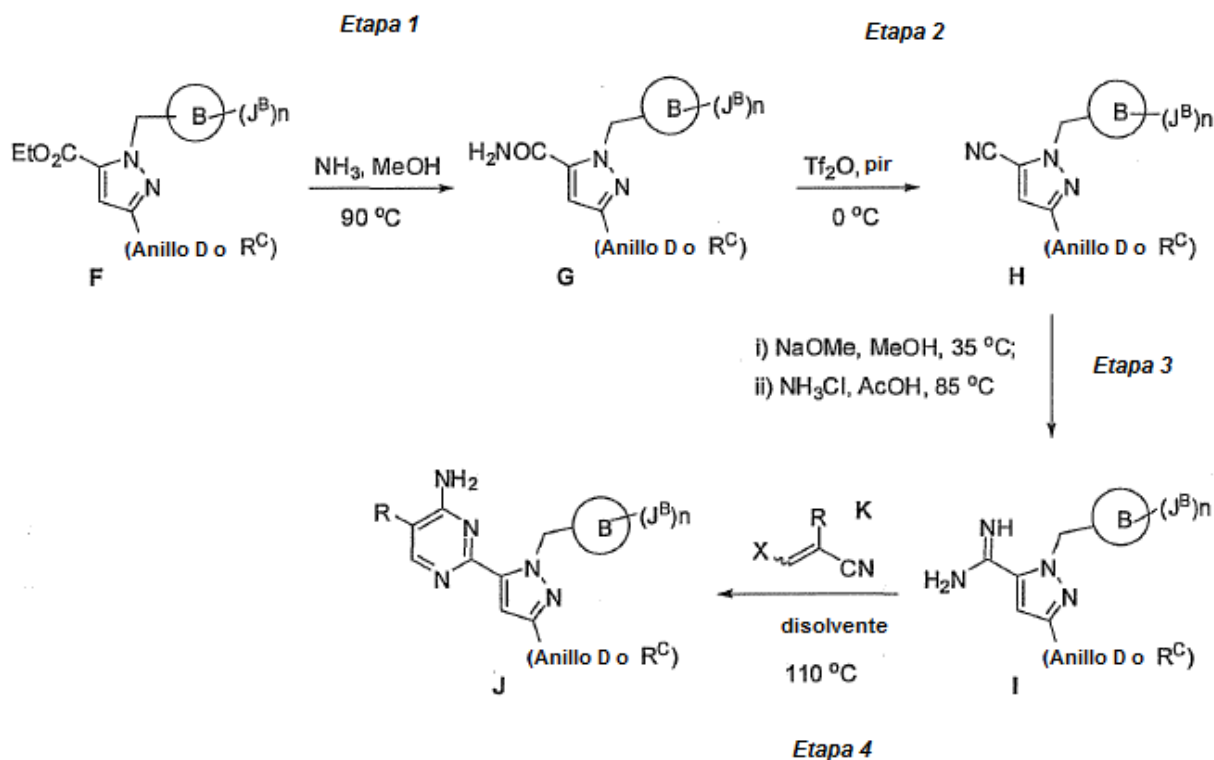
5 Este compuesto se sintetizó como un aceite viscoso, claro (41,6% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando ciclopropil metil cetona y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1, formación de diona, y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3, alquilación. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (d, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,08-6,98 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 1,69-1,62 (m, 1H), 0,90 (ddd, 2H), 0,66 (ddd, 2H) ppm.

Compuesto I-91



10 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (12,6% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(5-clorotiofen-2-il)etanona y pirimidina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1, formación de diona, y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3, alquilación. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,83 (dd, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 5,66 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 2: Procedimiento General B



5 Etapa 1: Formación de amida primaria: el éster etílico **F** (éste es el mismo que **E** si se prepara según el Procedimiento General A) se mezcló con un exceso de una disolución de amoniaco en metanol (7,0 N en metanol) y se añadió NaCN (0,25% en moles) como un catalizador. La mezcla de reacción se calentó en un reactor Parr y se agitó hasta que la reacción finaliza (por LC/MS o TLC). Una vez se considera finalizada, la mezcla de reacción se concentró y el material resultante se diluyó con DCM y se retiró por filtración. El filtrado se concentró para proporcionar la amida **G**, obtenida típicamente como una espuma blanca.

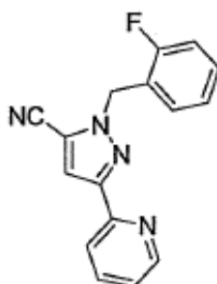
10 Etapa 2: Formación de nitrilo: la amida **G** se disolvió en piridina (0,25M) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió anhídrido trifluoroacético. Una vez la reacción ha finalizado (según se monitoriza por LC/MS o TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La parte acuosa se extrajo de nuevo con DCM y las partes orgánicas se combinaron, se secaron (por ejemplo, con Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El aceite crudo se purificó usando cromatografía tal como cromatografía en SiO₂ y un gradiente de disolvente apropiado (por ejemplo, acetato de etilo/hexanos o DCM/metanol) para proporcionar el nitrilo **H**, obtenido típicamente como una espuma blanca.

15 Etapa 3: Formación de carboximidamida: el nitrilo **H** se añadió a una disolución de metóxido de sodio en metanol (95% en peso en metanol) y la mezcla de reacción se calentó a 35°C y se agitó, por ejemplo, durante 3 - 24 h. Se añadieron ácido acético y cloruro de amonio y la mezcla se agitó a reflujo, por ejemplo, durante 12 -16 h. En ese momento, la mezcla de reacción se concentró, y el material crudo remanente se diluyó con EtOAc y se basificó, por ejemplo, por la adición de una disolución saturada de carbonato de sodio. La mezcla de reacción heterogénea se dejó que se separara en dos capas. La parte acuosa se extrajo con DCM y las partes orgánicas se combinaron, se secaron (por ejemplo, con Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. La carboximidamida cruda **I** se usó en la reacción de ciclación (etapa 4) para generar la pirimidina diana.

25 Etapa 4: Formación de pirimidina: la carboximidamida **I** se disolvió en un disolvente apropiado (por ejemplo, xileno, tolueno, o piridina) y se cargó con vinil nitrilo **K**. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que está > 90% finalizada, por ejemplo, según se determina por análisis LC/MS. La mezcla de reacción se concentró, se añadió DCM, y la mezcla se extrajo con agua. La parte acuosa se extrajo con DCM y las partes orgánicas se combinaron, se secaron (por ejemplo, con Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El aceite crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la pirimidina **J**, como un sólido o líquido, como se indica más adelante.

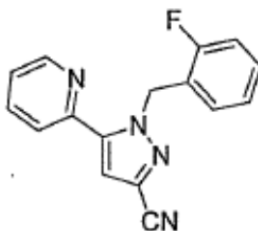
Los compuestos siguientes se sintetizaron según el Procedimiento General B

Compuesto I-3



30 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro (24,2% de rendimiento en 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General B, etapas 1 y 2 sólo; con el **intermedio 2** como reactivo **F**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67-8,61 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37-7,31 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 5,61 (s, 2H) ppm.

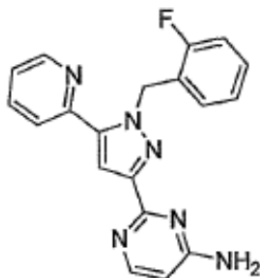
35 Intermedio 4



Este compuesto, que podría usarse como un intermedio para la síntesis de algunos de los compuestos de Formula I, se sintetizó como un sólido oscuro (16,5% de rendimiento en 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General B, etapas 1 y 2 sólo, con el **intermedio 1** como reactivo **F**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68-8,63 (m, 1H), 7,84-7,74

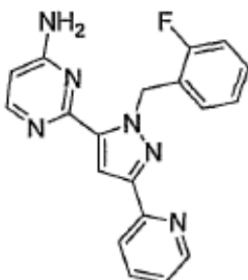
(m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,26-7,18 (s, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,05 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-31



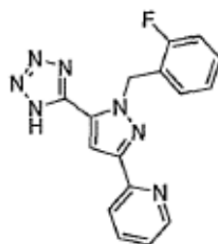
- 5 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro (4,8% de rendimiento en 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General B, con el **intermedio 4** como reactivo **H**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61-8,56 (m, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26-7,22 (s, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,68-6,60 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,87 (bs, 2H) ppm.

Compuesto I-41



- 10 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro (2,6% de rendimiento en 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General B, con el compuesto **I-3** como reactivo **H**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63-8,60 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,18-7,13 (s, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,91-6,79 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 4,79 (bs, 2H) ppm.

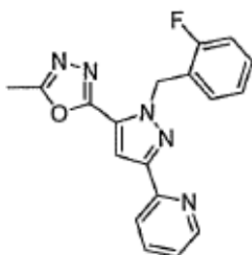
- 15 Compuesto I-43



Una mezcla del compuesto **I-3** (184 mg), azida de sodio (45 mg), y bromuro de cinc(II) (74 mg) en una mezcla 1:1 agua:isopropanol (2ml) se calentó a 130°C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta rt y se pasó a través de un disco de filtro para eliminar el sólido. El filtrado se concentró en vacío para proporcionar **I-43** como sólido blanco.

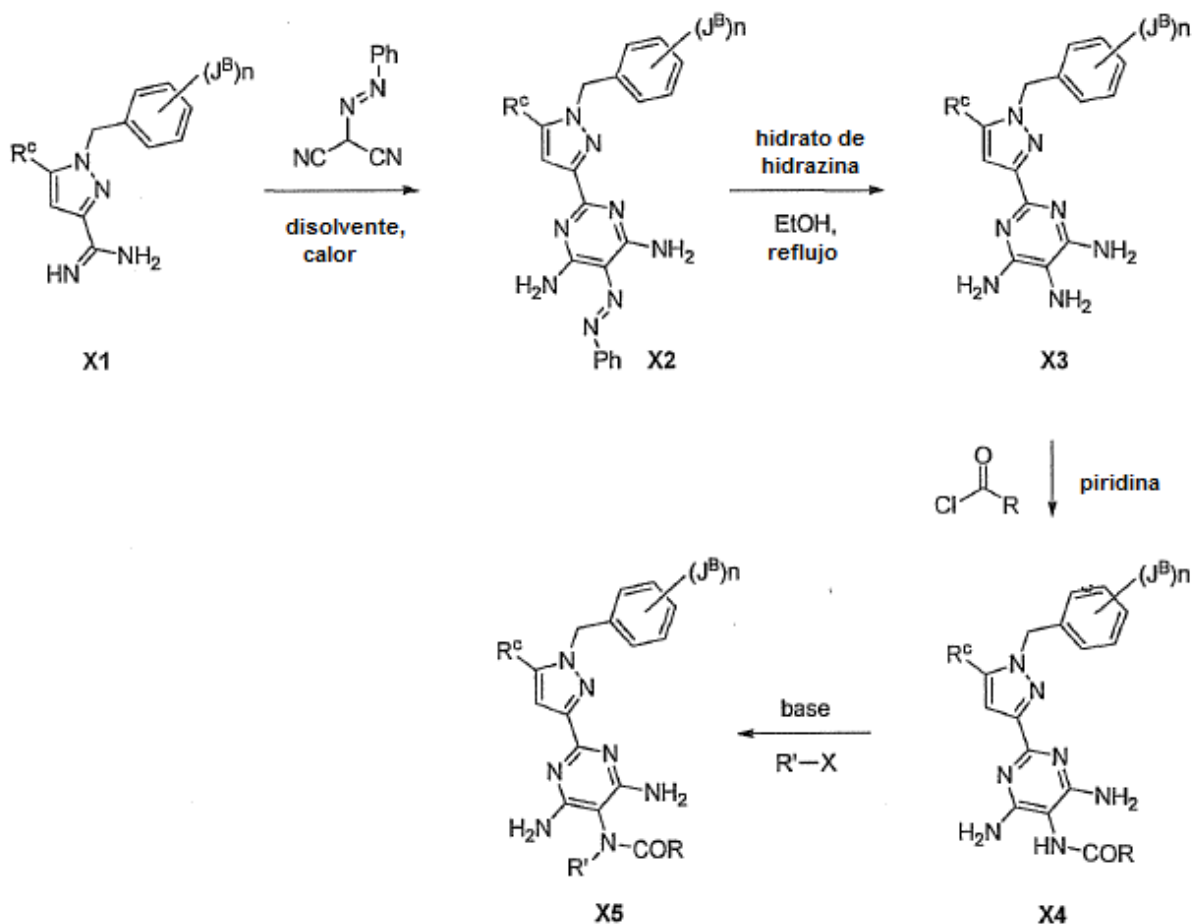
- 20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61-8,52 (m, 1H), 8,01-7,88 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,70 (bs, 1H), 5,98 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-46



Una mezcla de compuesto **I-43** (124 mg) y anhídrido acético (109 μ l) en piridina (1,9 ml) se calentó hasta 120°C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta rt y se concentró en vacío. El sólido resultante se purificó usando cromatografía en SiO₂ (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **I-46** como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66-8,63 (m, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 2H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 2,62 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 3: Procedimiento General C-I



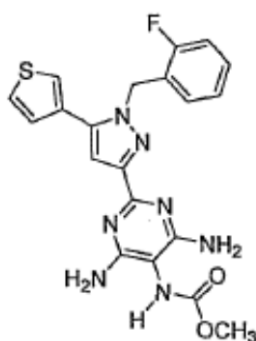
Etapa 1: Formación de pirimidina: la carboximidamida **X1** se disolvió en DMF (o etanol) y se cargó con NaOMe (1-2 eq). Se añadió 2-(fenildiazenil)malononitrilo (1,1 eq), y el recipiente de reacción se cerró y calentó a 110°C hasta que estaba > 90% finalizada por análisis LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con NH₄Cl (conc., ac). La parte acuosa se extrajo dos veces adicionales con DCM. Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El sólido crudo se purificó bien por precipitación o cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X2**.

Etapa 2: Hidrazinólisis: a una disolución de la pirimidina **X2** en EtOH se añadió hidrato de hidrazina (> 50 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó 14-48 h, o hasta que se juzgó que la reacción había finalizado por análisis LC/MS. La reacción se concentró directamente y el material crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase inversa, o por cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X3**.

Etapa 3: Acilación: se disolvió la tri-amino pirimidina **X3** en piridina y se enfrió hasta 0°C, momento en el que se añadió el reactivo acilante (cloruro de acilo, cloroformato, etc., 1,0 eq). La reacción se agitó a 0°C hasta que se juzgó finalizada por análisis LC/MS (típicamente < 2 h min). La reacción cruda se diluyó con DCM y se lavó con agua (2x). La parte orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase inversa, o por cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X4**.

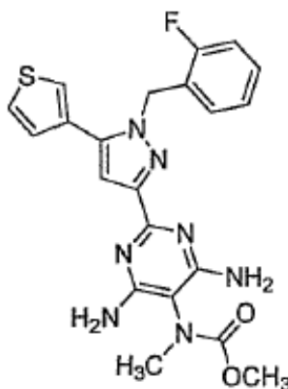
Etapa 4: Alquilación: la pirimidina **X4** se disolvió en disolvente (lo más típicamente DMF) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió base (típicamente, hidruro de sodio) (1,2 eq) seguido del electrófilo (las variantes intramoleculares no requieren electrófilos exógenos), y la reacción resultante se monitorizó de cerca por análisis LC/MS. Una vez finalizada, la reacción se paró con agua y se extrajo con DCM (3x). Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase inversa, o por cromatografía en fase normal y un gradiente de metanol/DCM para proporcionar la pirimidina deseada **X5**.

Compuesto I-71



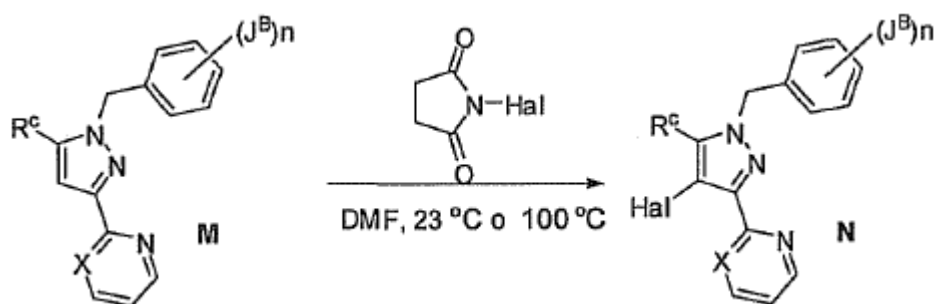
Este compuesto se sintetizó como un sólido naranja (22% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General C-I usando la carboximidamida derivada con 3-tiofenilo como la unidad de partida clave en la Etapa 1 y cloroformato de metilo como el electrófilo en la etapa de acilación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (dd, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,11-6,97 (m, 4H), 6,76 (ddd, 1H), 6,47 (bs, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,16 (bs, 4H), 3,74 (s, 3H) ppm.

Compuesto I-72



Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo claro (43% de rendimiento a partir del compuesto des-metilo) siguiendo el Procedimiento General C-I y usando hidruro de sodio (60% en aceite de dispersión) como la base y DMF como el disolvente en la etapa final. ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7,70-7,69 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 5,52 (s, 2H) ppm, 3,62 y 3,50 (s, 3H, rotomérico), 2,96 (s, 3H).

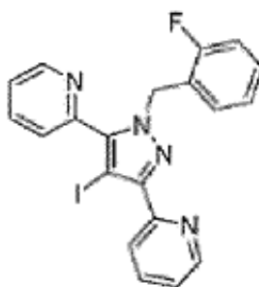
Ejemplo 4: Procedimiento General D



5 A una disolución de pirazol **M** en *N,N*-dimetilformamida se añadió *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-clorosuccinimida (NCS), o *N*-yodosuccinimida (NIS) (1,5 equivalentes). La disolución se agitó a 23°C (para NBS y NCS) ó 100°C (para NIS) durante 3-17 hr hasta la finalización según se determina por análisis LC/MS. Después de diluir con bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (dos veces), salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para rendir el producto deseado **N**

Los compuestos siguientes se sintetizaron siguiendo el Procedimiento General D:

10 Compuesto I-53



15 Este compuesto se sintetizó como un aceite claro (73 % de rendimiento a partir del pirazol de partida) siguiendo el Procedimiento General D usando *N*-yodosuccinimida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76-8,73 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 1H), 5,76 (s, 2H).

Compuesto de Referencia I-54

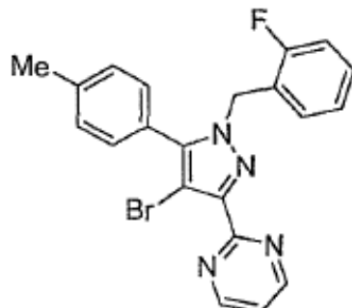


20 A una suspensión de 2,2'-(4-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-diil)dipiridina (200 mg, 0,489 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3,4 mL) se añadió cianuro de cobre(I) (253 mg, 2,69 mmoles). La suspensión se agitó a 150°C durante 2 h, punto en el que LC/MS indicó una reacción finalizada. La disolución se enfrió hasta 23°C y se añadieron 5 mL de agua, 5 mL de hidróxido de amonio, y 5 mL de acetato de etilo. La mezcla heterogénea azul se agitó rápidamente durante 40 min, y se diluyó adicionalmente con acetato de etilo (150 mL) y agua (75 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (75 mL) y salmuera (75 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto crudo como un aceite. La purificación por cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) proporcionó 1-(2-(2-fluorobencil)-3,5-di(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (161 mg, 0,453 mmoles, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77-8,73 (m, 2H), 8,05-

25

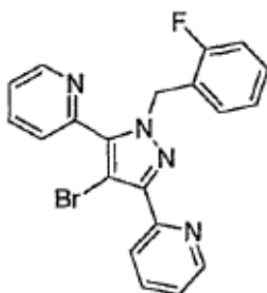
8,03 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,87 (dt, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,07-6,94 (m, 3H), 5,97 (s, 2H).

Compuesto I-58



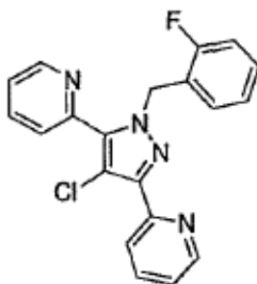
- 5 Esta vez se sintetizó como un sólido blanco (96% de rendimiento a partir del pirazol de partida) siguiendo el Procedimiento General D usando *N*-bromosuccinimida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (d, 2H), 7,29-7,18 (m, 6H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 2,41 (s, 3H) ppm.

Compuesto I-62



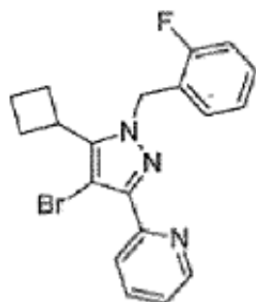
- 10 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo claro (96% de rendimiento a partir del pirazol de partida) siguiendo el Procedimiento General D usando *N*-bromosuccinimida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,77 (dt, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 1H), 5,83 (s, 2H).

Compuesto I-63



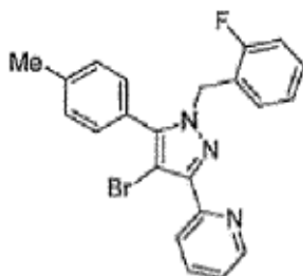
- 15 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (91% de rendimiento a partir del pirazol de partida) siguiendo el Procedimiento General D usando *N*-clorosuccinimida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76-8,70 (m, 2H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,99-6,87 (m, 3H), 5,87 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-64



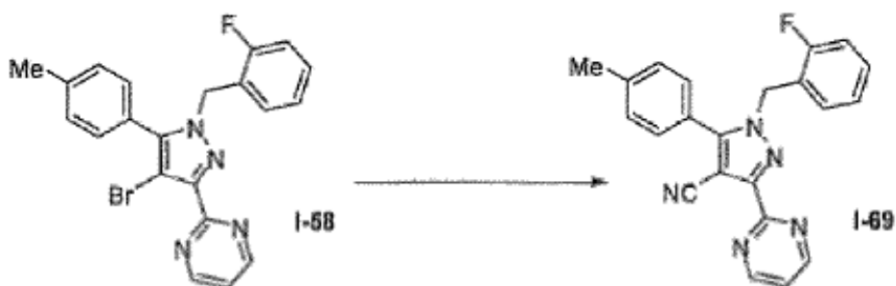
5 Este compuesto se sintetizó como un aceite claro (91% de rendimiento a partir del pirazol de partida) siguiendo el Procedimiento General D usando *N*-bromosuccinimida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (d, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,74 (dt, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,83-6,79 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,57 (quint, 1H), 2,69 (d de quint, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 2H).

Compuesto I-67



10 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (87% de rendimiento a partir del pirazol de partida) siguiendo el Procedimiento General D usando *N*-bromosuccinimida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76-8,77 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,77 (dt, 1H), 7,30-7,19 (m, 6H), 7,06-7,02 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

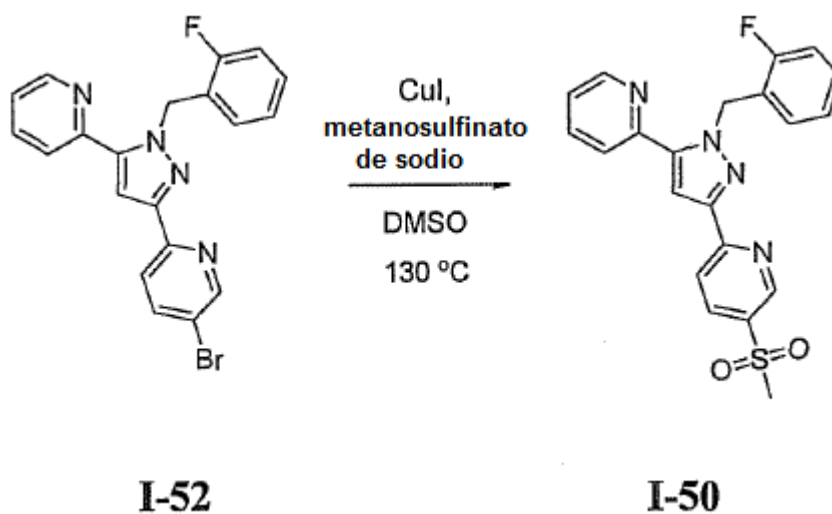
Compuesto de Referencia I-69



15 A una suspensión de 2-(4-bromo-1-(2-fluorobenzil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)pirimidina (145 mg, 0,343 mmol) en *N,N*-dimetilformamida se añadió cianuro de cobre(I) (178 mg, 1,884 mmoles). La disolución se enfrió hasta 23°C y se añadieron 5 mL de agua, 5 mL de hidróxido de amonio, y 5 mL de acetato de etilo. La mezcla heterogénea azul se agitó rápidamente durante 45 min, y se diluyó adicionalmente con acetato de etilo (75 mL) y agua (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo*
 20 (hexanos/acetato de etilo) proporcionó 1-(2-fluorobenzil)-3-(pirimidin-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (114 mg, 0,309 mmoles, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (d, 2H), 7,34-7,23 (m, 6H), 7,09-6,98 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 5: Procedimiento General E

Compuesto I-50

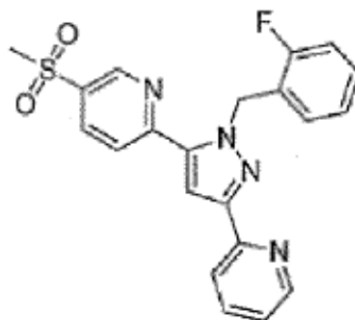


5 Una suspensión de 5-bromo-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)piridina, yoduro de cobre(I) (3,0 eq.) y metanosulfinato de sodio (3,0 eq.) en DMSO se calentó hasta 130°C y se agitó a esa temperatura hasta la finalización (por análisis LC/MS). Una vez finalizada (el tiempo de reacción fue típicamente 3-6 h), la disolución de reacción se enfrió hasta rt y se añadieron disoluciones saturadas de NH₄Cl y NaHCO₃ (relación 2:1). La mezcla resultante se agitó durante 1h y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y conc. El producto crudo se purificó usando cromatografía en SiO₂ y un gradiente apropiado (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)-5-(metilsulfonyl)piridina como un sólido blanco (61% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (br. s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,75 (app. td, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,13 (s, 3H) ppm. MS: [M+H] = 409.

10

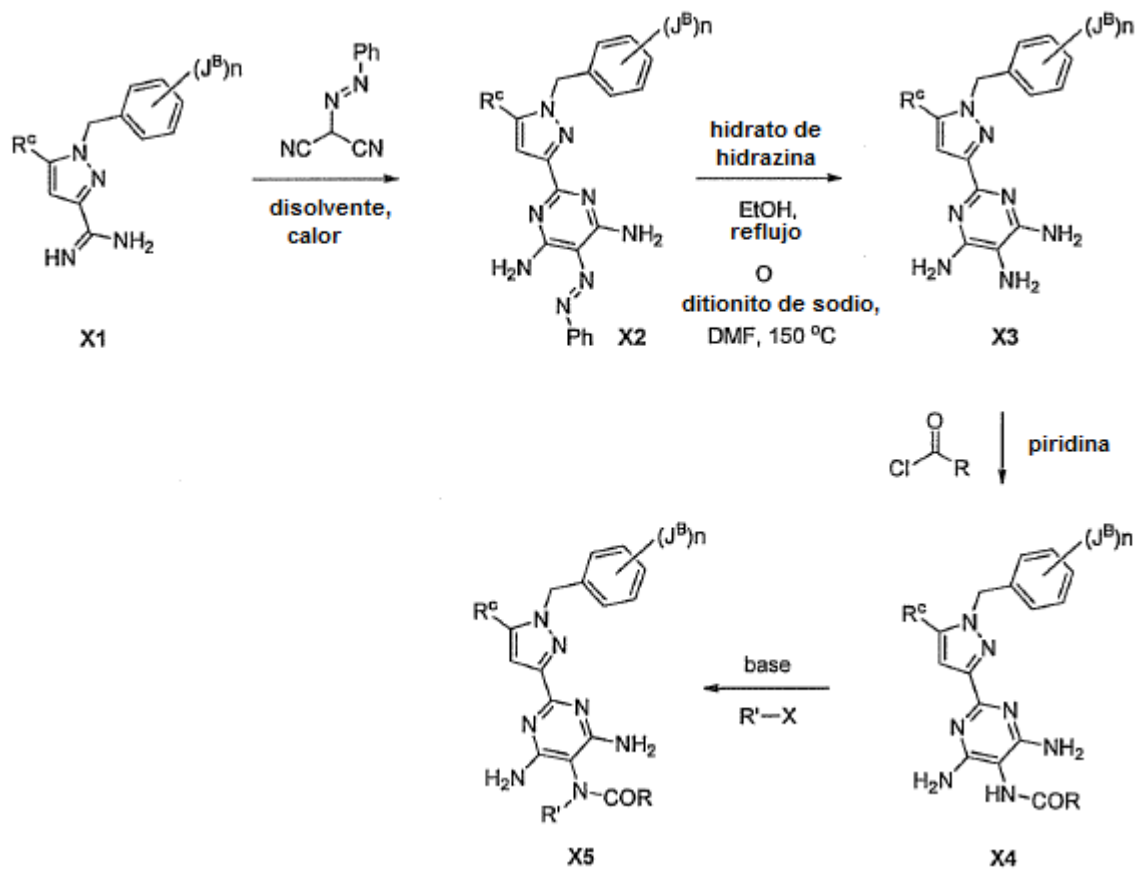
El compuesto siguiente se sintetizó siguiendo el procedimiento E anterior:

Compuesto de Referencia I-73



15 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (53% de rendimiento) a partir de 5-bromo-2-(1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)piridina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (app. td, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,96 (app. t, 1H), 6,89 (app. t, 1H), 6,14 (s, 2H), 3,12 (s, 3H) ppm. MS: [M+H] = 409.

Ejemplo 6: Procedimiento General C-II

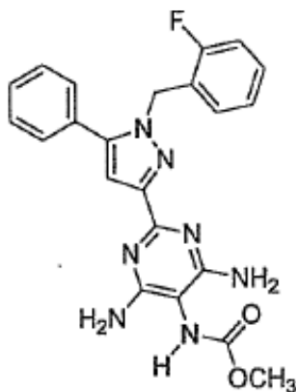


- 5 Etapa 1, Formación de pirimidina: la carboximidamida **X1** (preparada según el Procedimiento General B) se disolvió en DMF (o etanol) y se cargó con NaOMe (1-2 eq). Se añadió 2-(fenildiazenil)malononitrilo (1,1 eq), y el recipiente de reacción se cerró y se calentó a 110°C hasta que estaba > 90% finalizada por análisis LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con NH₄Cl (conc., ac). La parte acuosa se extrajo dos veces adicionales con DCM. Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El sólido crudo se purificó bien por precipitación o cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X2**.
- 10 Etapa 2, Hidrazinólisis: a una disolución de la pirimidina **X2** en EtOH se añadió hidrato de hidrazina (> 50 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó 14-48 h, o hasta que se juzgó que la reacción había finalizado por análisis LC/MS. La reacción se concentró directamente y el material crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase inversa o por cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X3**.
- 15 Procedimiento alternativo para la etapa 2: a una disolución de la pirimidina **X2** en DMF se añadió hidróxido de sodio (3eq como una disolución 2,0N) y ditionito de sodio (5 eq). El recipiente de reacción (típicamente vial de centelleo) se puso en una placa caliente ajustada a 150°C hasta que se juzgó que la reacción había finalizado por análisis LC/MS. La reacción se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂) usando un gradiente 0-40% de DCM/MeOH para suministrar el **X3** deseado.
- 20 Etapa 3, Acilación: se disolvió la tri-amino pirimidina **X3** en piridina y se enfrió hasta 0°C, momento en el que se añadió el reactivo acilante (cloruro de acilo, clorofornato, etc., 1,0 eq). La reacción se agitó a 0°C hasta que se juzgó finalizada por análisis LC/MS (típicamente < 2 h min). La reacción cruda se diluyó con DCM y se lavó con agua (2x). La parte orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en fase inversa, o por cromatografía en fase normal usando un gradiente de metanol/DCM apropiado para proporcionar la pirimidina deseada **X4**.
- 25 Etapa 4, Alquilación: la pirimidina **X4** se disolvió en disolvente (lo más típicamente DMF) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió base (típicamente, hidruro de sodio) (1,2 eq) seguido del electrófilo (las variantes intramoleculares no requieren electrófilos exógenos), y la reacción resultante se monitorizó de cerca por análisis LC/MS. Una vez finalizada, la reacción se paró con agua y se extrajo con DCM (3x). Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El aceite crudo se purificó bien por precipitación, HPLC preparativa en

fase inversa, o por cromatografía en fase normal y un gradiente de metanol/DCM para proporcionar la pirimidina deseada **X5**.

Los compuestos siguientes se prepararon según el Procedimiento C-II

Compuesto I-83

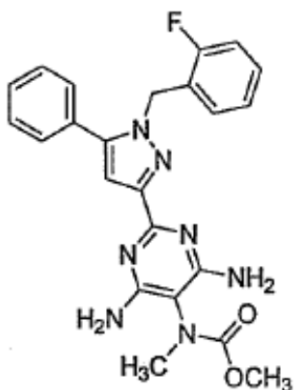


5

Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo (2,5% de rendimiento en 4 etapas-la etapa de ciclación fue 100%) siguiendo los Procedimientos Generales F y C-II usando acetofenona encaminada a la unidad de partida requerida 1-(2-fluorobencil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,20 (m, 5H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,84-6,76 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,45 (bs, 1H), 5,04 (bs, 4H), 3,77 (s, 3H) ppm.

10

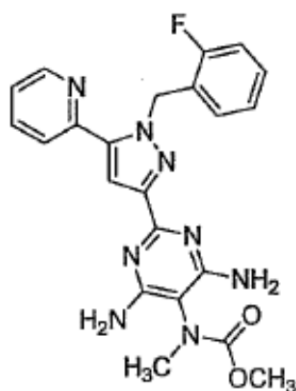
Compuesto I-84



Este compuesto se sintetizó como un sólido naranja (21% de rendimiento a partir del compuesto des-metilo) siguiendo el Procedimiento General C-II. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,27 (m, 5H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,91 (bs, 4H), 3,68 (bs, 3H), 3,15 (s, 3H) ppm.

15

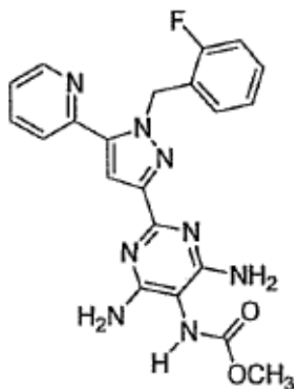
Compuesto I-88



Este compuesto se sintetizó como un sólido naranja (21% de rendimiento a partir del correspondiente compuesto des-metilo) siguiendo el Procedimiento General C-II usando hidruro de sodio (60% en aceite de dispersión) como la y DMF como el disolvente en la etapa final. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (d, 1H), 7,68 (ddd, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,85 (bs, 4H), 3,69 (bs, 3H), 3,17 (s, 3H) ppm.

5

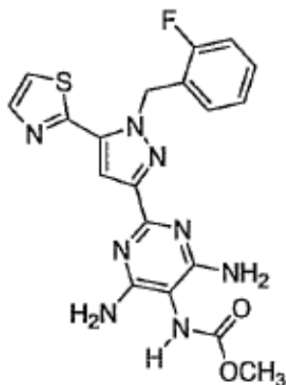
Compuesto I-89



Este compuesto se sintetizó como un sólido naranja (8,0% de rendimiento en 3 etapas - a partir de la correspondiente carboximidamida) siguiendo los Procedimientos Generales F y C-II usando 1-(piridin-2-il)etanona encaminada a la unidad de partida requerida 1-(2-fluorobencil)-5-(2-piridil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,68 (ddd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,13 (s, 2H), 5,00 (bs, 4H), 3,77 (s, 3H) ppm.

10

Compuesto I-93

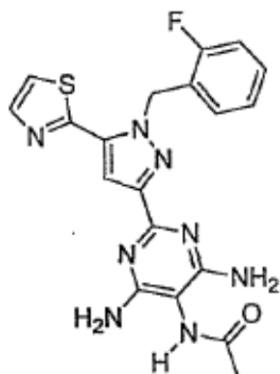


Este compuesto se sintetizó como un sólido naranja (25,7% de rendimiento en 3 etapas - a partir de la correspondiente carboximidamida) siguiendo los Procedimientos Generales F y C-II usando 1-(tiazol-2-il)etanona encaminada a la unidad de partida requerida 1-(2-fluorobencil)-5-(2-tiazolil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. La etapa de ciclación (etapa 1) empleó EtOH como disolvente con 5 equiv de piridina. La etapa 2 (escisión de N=N) explotó hidrosulfito de sodio en presencia de hidróxido de sodio (2 equiv de una disolución 2N). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,95 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,14 (s, 2H), 3,78 (s, 3H) ppm.

15

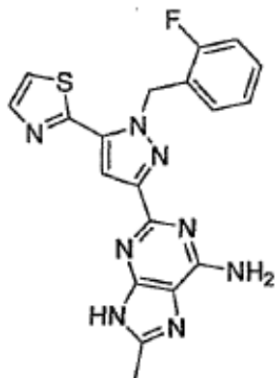
20

Compuesto I-94



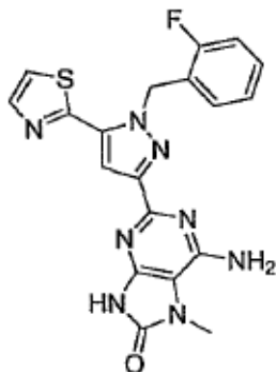
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido marrón (81%) siguiendo el Procedimiento General C-II a través del tratamiento del compuesto intermedio diazo (N=N) con polvo de Zn en ácido acético (90°C, toda la noche). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,95 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,96 (ddd, 1H), 6,15 (s, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm.

Compuesto I-95



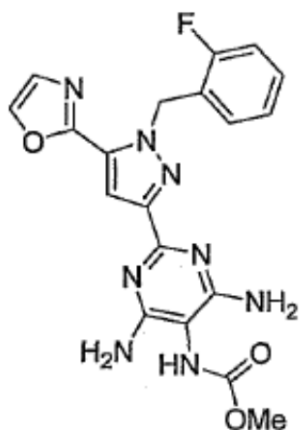
10 Este compuesto se sintetizó como un sólido rojo (15%) tratando **I-94** con LiOH (10 equiv) en una disolución de THF/MeOH/agua (3:1:1) a 90°C, toda la noche. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,16 (s, 2H), 2,63 (s, 3H) ppm.

Compuesto I-96



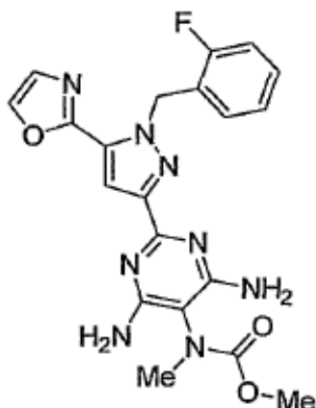
15 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (13%) tratando **I-93** con NaH (gran exceso) y MeI (1,0 equiv). ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO): δ 11,59 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 3,46 (s, 3H) ppm.

Compuesto I-99



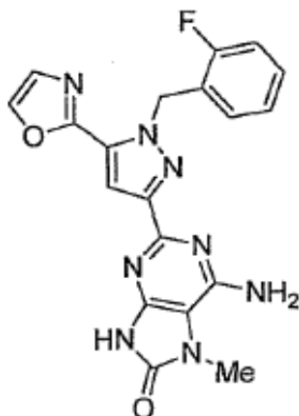
- 5 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro (31% de rendimiento en 3 etapas - a partir de la correspondiente carboximidamida) siguiendo los Procedimientos Generales F y C-II usando 1-(oxazol-2-il)etanona encaminada a la unidad de partida requerida 1-(2-fluorobencil)-5-(2-oxazolil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. La etapa 2 (escisión de N=N) explotó hidrosulfito de sodio en presencia de hidróxido de sodio (2 equiv de una disolución 2N). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,95-6,91 (t, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,76 (br s, 1H), 4,96 (s, 4H), 3,78 (s, 3H).

Compuesto I-100



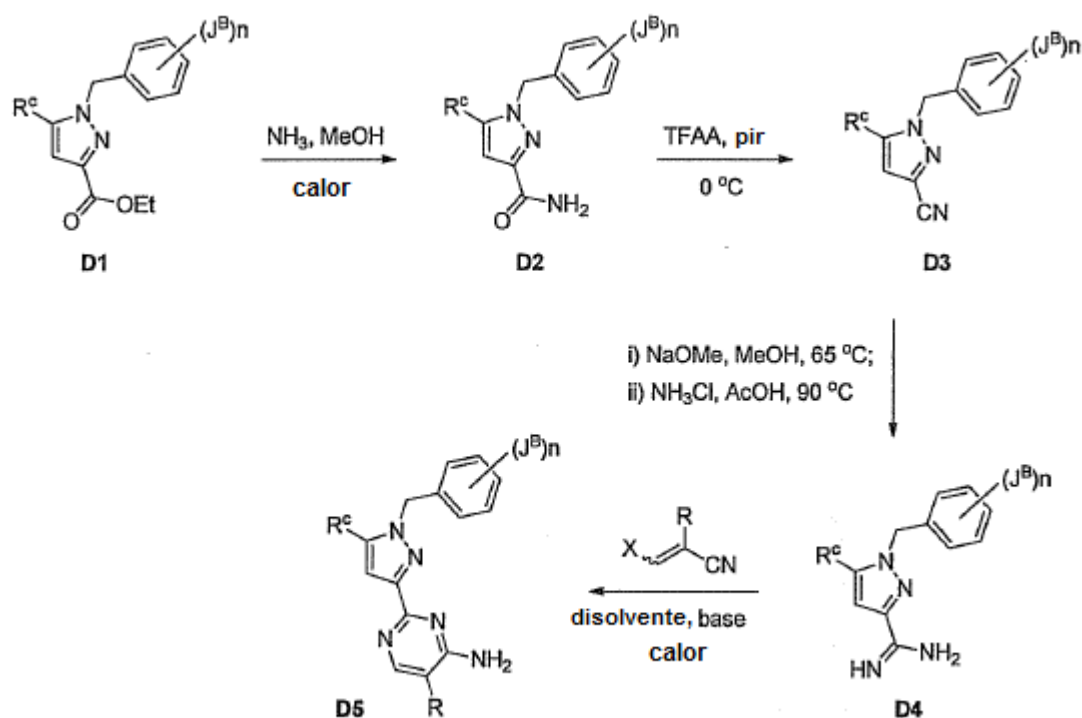
- 10 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro a partir de **I-99** (79% de rendimiento, 1,1 equiv NaH y MeI en DMF empleados) según el Procedimiento general C-II. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,83 (s, 4H), 3,70 (br s, 3H), 3,17 (s, 3H).

Compuesto I-101



A una disolución de 4,6-diamino-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(oxazol-2-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-5-il(metil)carbamato de metilo (82 mg, 0,19 mmoles) en DMF (3,7 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 15 mg, 0,37 mmoles). La disolución se calentó inmediatamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. Se añadió agua (3 mL), y después de agitar durante 5 minutos, la mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (75 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se filtraron. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto crudo como un sólido naranja. El material crudo se recogió en éter (10 mL) y el sólido naranja se eliminó por filtración. El procedimiento se repitió para proporcionar 6-amino-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(oxazol-2-il)-1H-pirazol-3-il)-7-metil-7H-purin-8(9H)-ona (51 mg, 0,13 mmoles, 67% de rendimiento) como un sólido rosa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 3,45 (s, 3H).

Ejemplo 7: Procedimiento General F



Etapa 1, Formación de amida primaria: el éster **D1** se cargó con un exceso de amoníaco en metanol (7,0N, típicamente más de 10 eq) y NaCN (0,10-0,25% en moles). La mezcla de reacción (bien en un vial cerrado o un reactor Parr, dependiendo del tamaño) se puso en un bloque de calentamiento o baño de aceite ajustado a 110-125°C y se agitó hasta que la reacción finalizó. En ese momento, la mezcla de reacción se concentró directamente y el material resultante se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró de nuevo para proporcionar la amida **D2**, que típicamente se utilizó en la etapa de formación de nitrilo sin ninguna purificación adicional.

Etapa 2, Formación de nitrilo: a una disolución enfriada (0°C) de la amida **D2** en piridina (0,25M), se añadió anhídrido trifluoroacético (2 eq, gas). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante ~ 2 h (o hasta que finalizara), momento en el que se diluyó con DCM y se extrajo con cloruro de amonio (ac. sat.). La parte acuosa se extrajo de nuevo con DCM adicional. Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (por ejemplo, con Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El aceite crudo se purificó usando cromatografía (SiO_2) y un gradiente apropiado (por ejemplo, acetato de etilo/hexanos o DCM/metanol) para proporcionar el nitrilo **D3**.

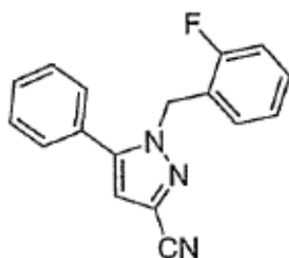
Etapa 3, Formación de carboximidamida: el nitrilo **D3** (1 eq) se añadió a una disolución de metóxido de sodio en metanol (3 eq). La mezcla de reacción se calentó (típicamente ~ 65°C) y se agitó durante 2-4 h. En ese momento, se añadieron ácido acético (1 eq) y cloruro de amonio (5 eq) y la reacción se puso a reflujo hasta que finalizó. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se concentró, se basificó con carbonato de sodio (ac. sat.), y se extrajo con EtOAc (3x). Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (por ejemplo, con Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. La carboximidamida **D4** cruda se utilizó en la etapa de ciclación sin ninguna purificación adicional.

Etapa 4, Formación de pirimidina: la carboximidamida **D4** se disolvió en un disolvente apropiado (por ejemplo, xileno, tolueno, o piridina) y se cargó con el vinil nitrilo apropiado (en algunos casos, se añadió 1 eq de DBU para facilitar la

- 5 ciclación). La mezcla de reacción se calentó a temperatura elevada (típicamente, 110°C, pero dependió del disolvente) hasta que la conversión fue completa. Una vez completa, el compuesto deseado se aisló de múltiples maneras: (1) concentración, después precipitación de éter dietílico; (2) dilución con DCM, lavado con agua, después purificación de la parte orgánica concentrada con HPLC en fase inversa o cromatografía en SiO₂; o (3) retirada por filtración del compuesto deseado precipitado directamente de la mezcla de reacción.

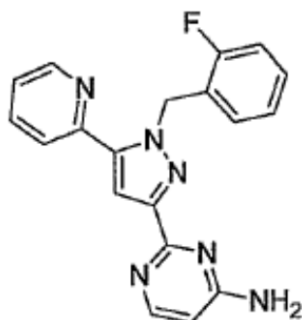
Los compuestos siguientes se prepararon según el Esquema General F:

Intermedio 6



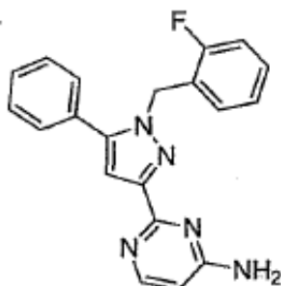
- 10 Este compuesto, que podría usarse como un intermedio para la síntesis de algunos de los compuestos de Formula I, se sintetizó como un sólido blanco (54,8% de rendimiento en 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General F, etapas 1 y 2 sólo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,41 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,13-6,93 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,41 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-31



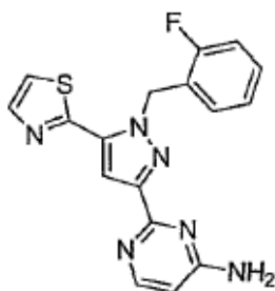
- 15 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro (4,8% de rendimiento en 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General F. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61-8,56 (m, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26-7,22 (s, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,68-6,60 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,87 (bs, 2H) ppm.

Compuesto I-82



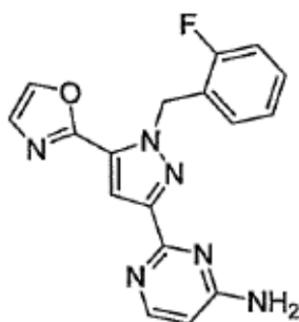
- 20 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (11% de rendimiento en 2 etapas a partir del correspondiente derivado nitrilo) siguiendo el Procedimiento General F, usando acetofenona encaminada a la unidad de partida requerida 1-(2-fluorobencil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. Se usó EtOH como disolvente en la reacción de ciclación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,10 (bs, 2H) ppm.
- 25

Compuesto I-86



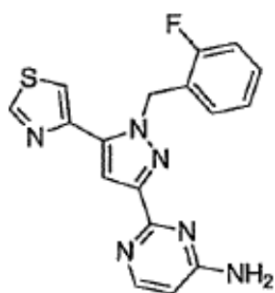
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro (7% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(tiazol-2-il)etanona encaminada a la unidad de partida requerida 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. Se usó piridina como el disolvente en la reacción de ciclación. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,34 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,09 (bs, 2H) ppm.

Compuesto I-87



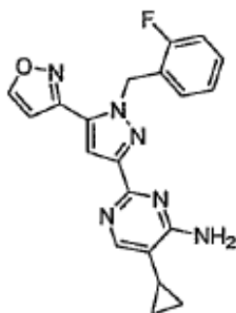
10 Este compuesto se sintetizó como un sólido rosa (10% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 2-acetiloxazol encaminado al compuesto de partida requerido 1-(2-fluorobencil)-5-(oxazol-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. Se usó piridina como disolvente en la reacción de ciclación. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,07 (br s, 2H).

Compuesto I-92



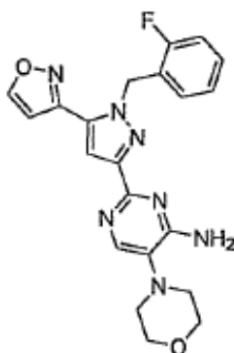
15 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro (21% de rendimiento en 4) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(tiazol-4-il)etanona encaminada al compuesto de partida requerido 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-5-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. Se usó piridina como disolvente, junto con un equivalente de DBU, en la reacción de ciclación. ^1H RMN (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 9,26 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,92 (bs, 2h), 6,85 (t, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,95 (s, 2H) ppm.

20 Compuesto I-97



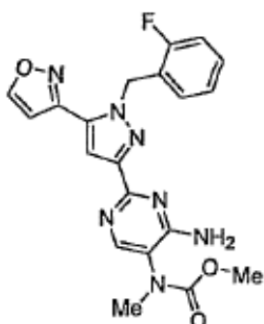
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido marrón (14% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en ausencia de disolvente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,01 (s, 2H), 6,46 (br s, 2H), 1,60-1,53 (m, 1H), 0,97-0,92 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H).

Compuesto I-139



10 Este compuesto se sintetizó como un sólido rosa (17% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en ausencia de disolvente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,39 (br s, 2H), 3,83-3,81 (m, 4H), 2,98-2,96 (m, 4H).

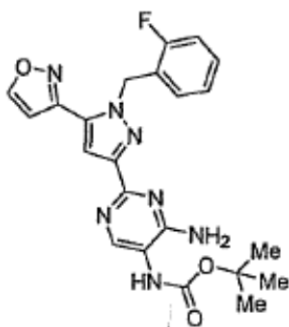
Compuesto I-105



15 Este compuesto se sintetizó como un sólido oscuro (6,0% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en ausencia de disolvente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,32 (br s, 2H), 3,67 (br s, 3H), 3,21 (s, 3H).

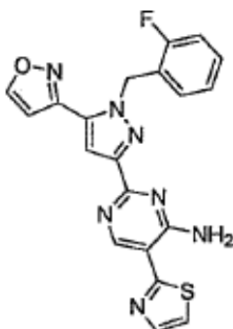
20

Compuesto I-106



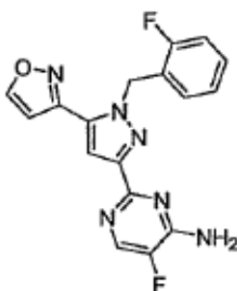
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido marrón (7,6% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en ausencia de disolvente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,59 (br s, 2H), 1,44 (s, 9H).

Compuesto I-108



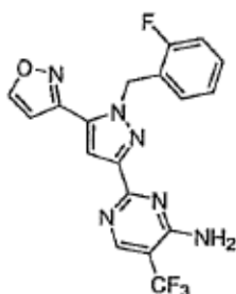
10 Este compuesto se sintetizó como un sólido naranja (3,6% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en ausencia de disolvente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,03 (br s, 2H).

Compuesto I-109



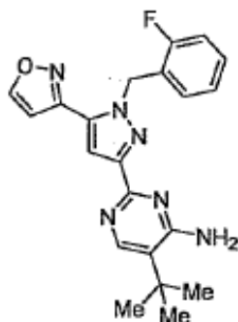
15
20 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (8,0% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en ausencia de disolvente. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 5,88 (s, 2H).

Compuesto I-113



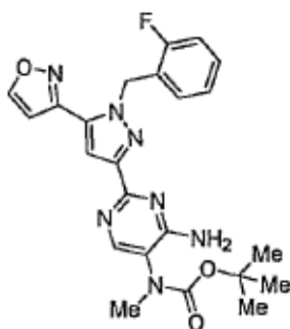
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo claro (1,3% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F, usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en ausencia de disolvente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,64 (br s, 2H).

Compuesto I-114



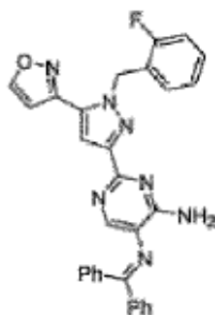
10 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (26% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en ausencia de disolvente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,38 (br s, 2H), 1,38 (s, 9H).

Compuesto I-115



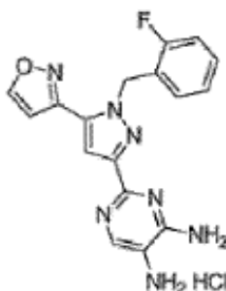
15 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo (14% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando el Intermedio 7 como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en ausencia de disolvente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,26 (br s, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

20 Compuesto de Referencia I-123



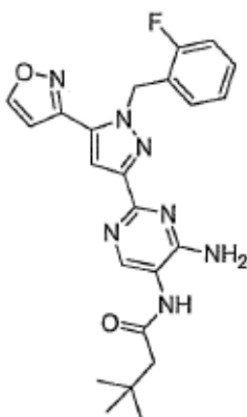
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido vítreo naranja (15% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F empezando con el Intermedio 7. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en piridina con dos equivalentes de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 5H), 7,19-7,12 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,53 (br s, 2H).

Compuesto I-107:



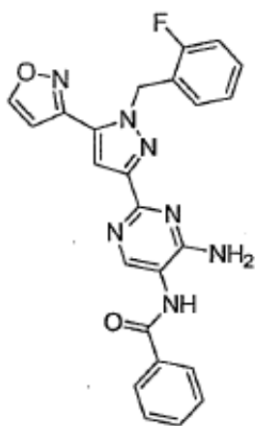
10 A una disolución de *N*5-(difenilmetileno)-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,5-diamina (**Compuesto de Referencia-123**) (0,263 g, 0,510 mmoles) en tetrahidrofurano (5,0 mL) se añadió ácido clorhídrico 3N acuoso (1,0 ml, 3,00 mmoles). Después de agitar durante 20 minutos, el disolvente se evaporó y el material residual se lavó con una mezcla 5:1 de éter dietílico y hexano para proporcionar el compuesto I-107 (187 mg, 0,485 mmoles, 95% de rendimiento) como un sólido marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,98 (s, 2H).

15 Compuesto I-124



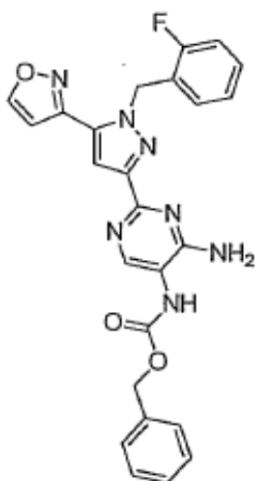
20 Este compuesto se sintetizó como un sólido marrón claro (77%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 3,3-dimetilbutanoilo (3 equiv) en una disolución de DCM/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO_2 empleando un gradiente 0-15% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en EtOAc y NH_4Cl . ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76-8,73 (m, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,11 (s, 9H) ppm.

Compuesto I-126



5 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (35%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de benzoilo (5 equiv) en una disolución de DCM/piridina (2:1), proporcionando el intermedio bis-benzoilado que se hidrolizó inmediatamente con hidróxido de sodio (3N, 25 equiv) en metanol. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-15% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en EtOAc y NH₄Cl. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (bs, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,33 (bs, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,96-6,84 (m, 2H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,80 (bs, 2H) ppm.

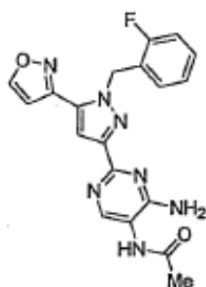
Compuesto I-125



10

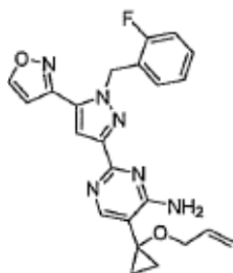
15 Este compuesto se sintetizó como un sólido marrón claro (58%) mediante la condensación del **Compuesto I-107** (1 equiv) con bencilcloroformato (9 equiv) en una disolución de DCM/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-15% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en EtOAc y NH₄Cl. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76-8,74 (m, 1H), 8,38 (bs, 1H), 7,46-7,21 (m, 7H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,20 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-112



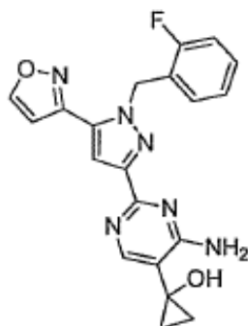
Una disolución de hidrocloreuro de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,5-diamina (**I-107**) (30 mg, 0,077 mmoles) en ácido acético (2 mL) se calentó hasta 110°C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y carbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto crudo como un residuo marrón. Se añadieron diclorometano (3 mL) y éter dietílico (5 mL), y el sólido blanco resultante se filtró y se lavó con éter dietílico adicional para proporcionar *N*-(4-amino-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-5-il)acetamida (24 mg, 0,061 mmoles, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,01-6,96 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,57 (br s, 2H), 2,12 (s, 3H).

Compuesto I-118



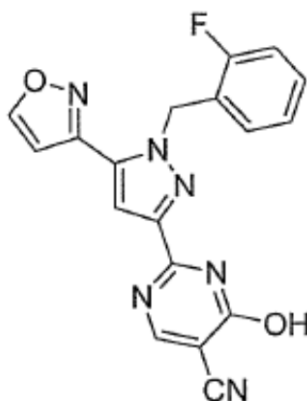
Este compuesto se sintetizó como un sólido verde claro (13% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F empezando con el Intermedio 7. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en etanol anhidro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,84-5,75 (m, 1H), 5,20-5,09 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 2H), 1,21-1,17 (m, 2H), 0,96-0,93 (m, 2H).

Compuesto I-119



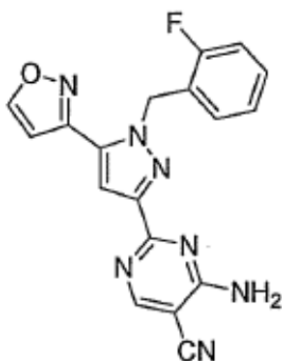
A una disolución de 5-(1-(aliloxi)ciclopropil)-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (**I-118**) (50 mg, 0,12 mmoles), acetato de sodio (20 mg, 0,26 mmoles), y cloruro de paladio(II) (21 mg, 0,12 mmoles) en ácido acético (0,6 mL) se añadió paladio tetraquistrifenilfosfina (17 mg, 0,015 mmoles), seguido de bencenosulfonato de sodio (48 mg, 0,29 mmoles). La mezcla heterogénea se agitó bajo argón a 50°C durante 1,75 horas. Se añadió acetato de etilo (3 mL) y la suspensión resultante se filtró. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el sólido naranja crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol en diclorometano) para proporcionar 1-(4-amino-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-5-il)ciclopropanol (28 mg, 0,071 mmoles, 62% de rendimiento) como un sólido oscuro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,87-6,82 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H), 0,94-0,91 (m, 2H).

Compuesto I-110



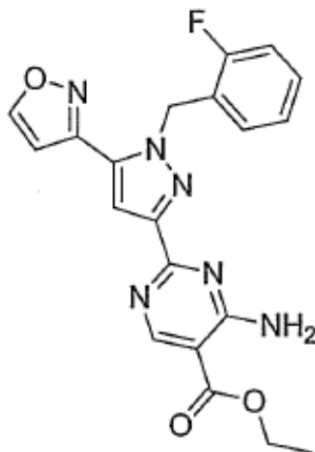
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo (6% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando el Intermedio 7 como el compuesto de partida. Se usó etanol como disolvente, junto con un equivalente de (etoximetileno)-cianoacetato de etilo y un equivalente de DBU en la reacción de ciclación (etapa 4) que se realizó a 100°C. ¹H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 9,04 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 5,87 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-130



10 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo (44% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando el Intermedio 7 como el compuesto de partida. Se usó etanol como disolvente, junto con un equivalente de 2-(etoximetileno)malononitrilo y un equivalente de base de Hunig en la reacción de ciclación (etapa 4) que se realizó a temperatura ambiente. ¹H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 9,01 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,16-7,10 (m, 1 H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 5,83 (s, 2H) ppm.

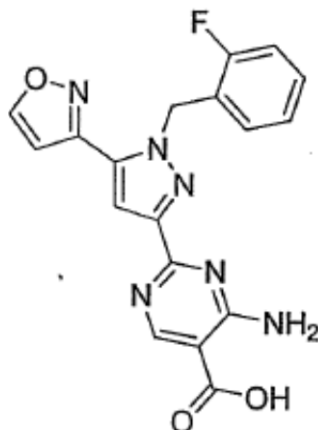
Compuesto I-131



15 Una mezcla del **Compuesto I-130** (150 mg) y HCl (10,09 ml, 4,0 M en dioxano) en etanol (4,2 ml) se calentó hasta 100°C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para proporcionar un sólido blanco. El sólido crudo se purificó usando cromatografía en SiO₂ (acetona/hexanos) para proporcionar **I-131** como

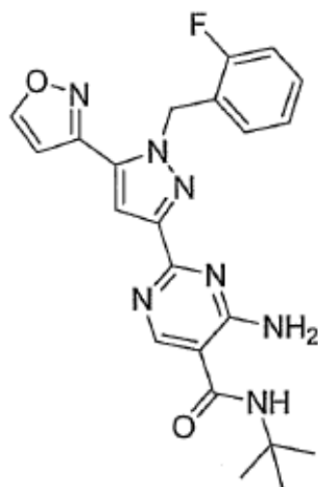
un sólido blanco (34%). ^1H RMN (400 MHz, d -DMSO) δ 9,07 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,30 (q, 2H), 1,30 (t, 3H) ppm.

Compuesto I-132



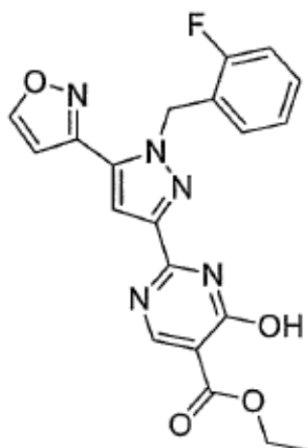
- 5 En un vial sellado, una mezcla de **Compuesto I-130** (130 mg), ácido acético (1,0 ml), ácido sulfúrico (1 ml) y agua (0,4 ml) se calentó hasta 85°C durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta rt y el precipitado se trató con exceso de bicarbonato de sodio. El pH de la mezcla se acidificó hasta pH = 3 y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar **I-132** como un sólido amarillo (72%). ^1H RMN (400 MHz, d -DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 8,66-8,63 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 1H), 6,05 (s, 2H) ppm.
- 10

Compuesto I-136



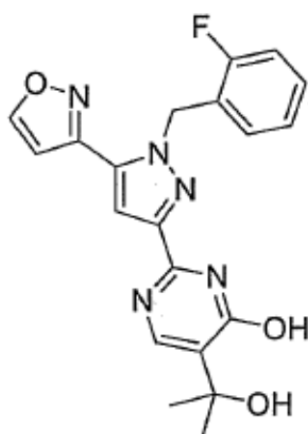
- 15 Una mezcla de **Compuesto I-132** (80 mg), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (101 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (81 mg), base de Hunig (147 μl) y 2-metilpropan-2-amina (33,2 μl , 0,316 mmoles) en DMF (4,2 ml) se agitó a 25°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con 1N HCl (50 ml x 2), disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml x 2) y finalmente con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido blanco. El sólido crudo se purificó usando cromatografía en SiO_2 (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **I-136** como un sólido blanco (39%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), 1,48 (s, 9H) ppm.
- 20

Compuesto I-138



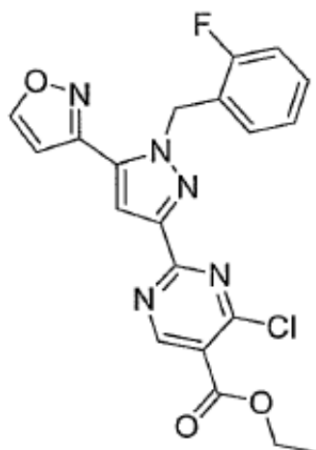
5 Éste se sintetizó como un sólido blanco (28% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como compuesto de partida. Se usó etanol como disolvente, junto con un equivalente de etoximetilenmalonato de dietilo en la reacción de ciclación (etapa 4) que se llevó a cabo a 70°C. ¹H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 13,13 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1 H), 7,07-6,97 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,29 (s, 3H) ppm.

Compuesto I-133



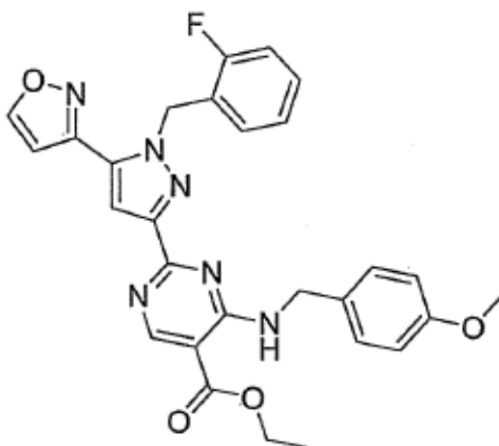
10 A una suspensión fría de **I-138** (74,3 mg) en THF (18 ml) a -20°C y bajo argón, se añadió, muy lentamente, bromuro de metilmagnesio (0,24 ml, 3,0 M en éter dietílico). La mezcla se retiró del baño de nieve carbónica-acetona y se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 30 min adicionales. La mezcla se volvió posteriormente verde. La mezcla se vertió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo. Se secó en vacío y se trató con una cantidad mínima de metanol. El metanol se decantó y el precipitado remanente se recogió y se secó para proporcionar **I-133** (38% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 12,46 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 1,47 (s, 6H) ppm.

Compuesto I-140



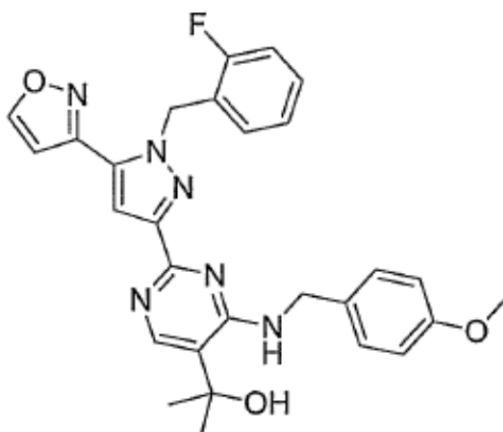
Una mezcla heterogénea que contenía **I-138** (300 mg), oxiclورو de fósforo (V) (0,16 ml) y DMF (10 μ l) en tolueno (15 ml) se calentó hasta 95°C durante 18 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en vacío para proporcionar el **Compuesto I-140** (100% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23-7,10 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,60-6,59 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,43 (q, 2H), 1,40 (t, 3H) ppm.

Compuesto I-134



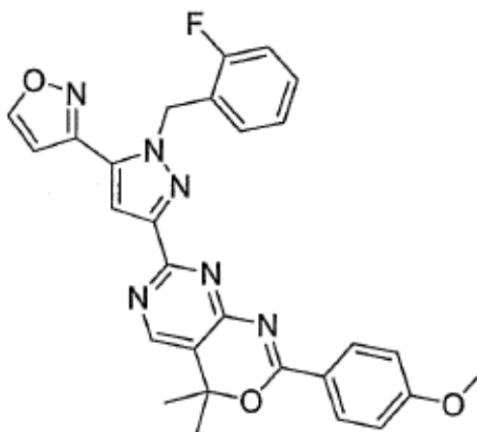
A una disolución de **I-140** (375 mg) en THF (2,2 ml), se añadió una mezcla de base de Hunig (0,6 ml) y 4-metoxibencilamina (0,14 ml) en THF (2,2 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 24 h. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (100 ml) y se lavó secuencialmente con disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml) después con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido blanco. El sólido crudo se purificó usando cromatografía en SiO_2 (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **I-134** como un sólido blanco (54%). ^1H RMN (400 MHz, d -DMSO) δ 9,12 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,67 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,16-7,11 (s, 1H), 6,96-6,90 (s, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 4,73 (d, 2H), 4,32 (q, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,32 (t, 3H) ppm.

Compuesto I-135



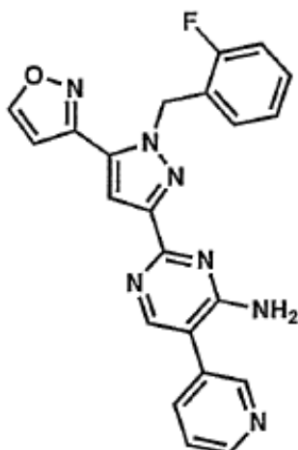
A una disolución fría y clara de **I-134** (165 mg) en THF (3,0 ml) a -20°C bajo argón, se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 ml, 3,0 M en éter dietílico) gota a gota. La mezcla se volvió amarilla. La temperatura se mantuvo a -20°C durante 4 h. A esta mezcla fría, se añadió disolución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se filtraron para proporcionar un sólido crudo. El sólido crudo se purificó usando cromatografía en SiO_2 (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **I-135** (48% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,70 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,60 (s, 6H) ppm.

10 Compuesto I-137



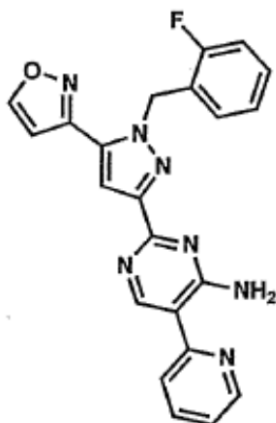
A una mezcla de **Compuesto I-135** (55 mg) en acetonitrilo (0,71 ml) y ácido acético (0,71 ml), se añadieron nitrato de amonio y cerio (IV) (293 mg) seguido de agua (0,71 ml). La mezcla se agitó durante 24 h. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con 1 N NaOH (50 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El sólido crudo se purificó usando cromatografía en SiO_2 (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar **I-137** (28% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1H), 8,46-8,44 (m, 1H), 8,27 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 3H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,62-6,60 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,81 (s, 6H) ppm.

Compuesto I-127



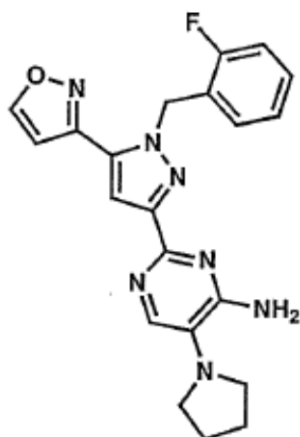
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo claro (3% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando el Intermedio 7 como el compuesto de partida. No se usaron disolventes o aditivos en la reacción de ciclación (etapa 4). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,21 (br s, 2H).

Compuesto I-128



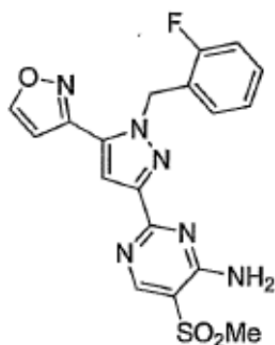
10 Este compuesto se sintetizó como un sólido naranja claro (26% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando el Intermedio 7 como un compuesto de partida. No se usaron disolventes o aditivos en la reacción de ciclación (etapa 4). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,02 (s, 2H).

Compuesto I-129



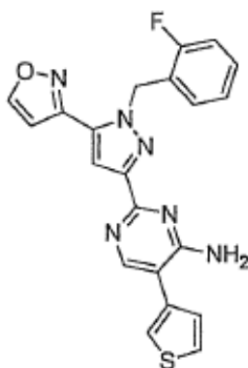
5 Este compuesto se sintetizó como un sólido marrón (6% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando el Intermedio 7 como el compuesto de partida. No se usaron disolventes o aditivos en la reacción de ciclación (etapa 4). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,18 (br s, 2H), 3,14-3,06 (br m, 4H), 1,98-1,90 (br m, 4H); MS m/z : 406,1 ($M + 1$).

Compuesto I-120



10 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (20% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando el Intermedio 7 como el compuesto de partida. Las condiciones de ciclación (etapa 4) consistieron en agitar 3-(dimetilamino)-2-(metilsulfonyl)acrilonitrilo (3 equiv), DBU (1 equiv), y la amidina (1 equiv) en piridina a 110°C. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,11 (ddd, 1H), 6,86 (ddd, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,28 (s, 3h) ppm.

Compuesto I-121

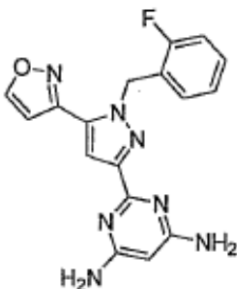


15 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanquecino (1% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando el Intermedio 7 como el compuesto de partida. Las condiciones de ciclación (etapa 4) consistieron en agitar 3-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)acrilonitrilo (3 equiv) y la amidina (1 equiv) sin disolvente a 110°C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,27-

Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (13% de rendimiento en 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General G usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo como el compuesto de partida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,01 (s, 2H).

5 Ejemplo 9: Preparation de 1,3-diamina compuesto I-103

Compuesto I-103

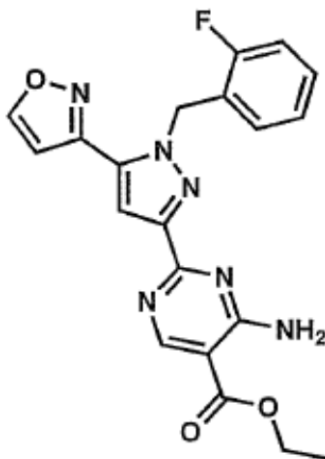


10 A una disolución de 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboximidamida (50 mg, 0,18 mmoles) en etanol (2 mL) se añadió malononitrilo (35 mg, 0,53 mmoles). Después de calentar la disolución hasta 110°C durante 6 horas, el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto crudo como un aceite rojo. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) proporcionó 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,6-diamina (**I-103**, 20 mg, 0,056 mmoles, 32% de rendimiento) como un sólido rosa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,03 (br s, 4H).

15 Ejemplo 10:

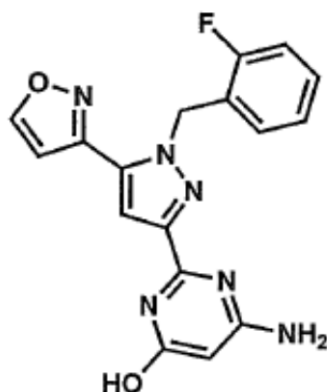
Los compuestos siguientes se sintetizaron con los procedimientos descritos anteriormente.

Compuesto I-194



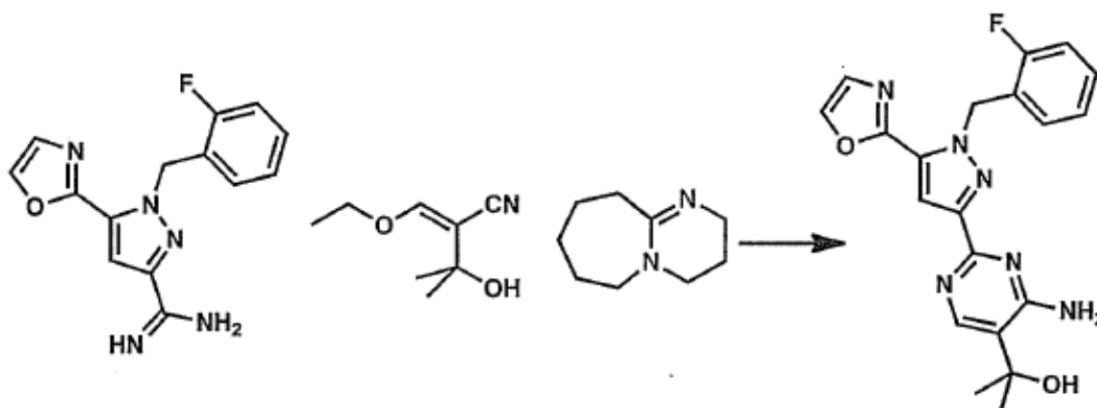
20 El compuesto **I-194** se sintetizó como un sólido blanco (24% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en etanol en presencia de un equivalente de 2-(etoximetil)malonato de dietilo y un equivalente de *N,N*-diisopropiletilamina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11 (d, 1H), 8,54 (bs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 1,26 (t, 3H).

25 Compuesto I-154



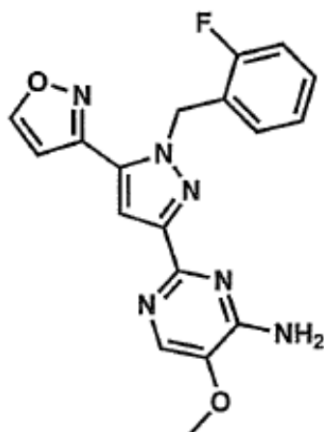
5 El compuesto **I-154** se sintetizó como un sólido blanquecino (8% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como compuesto de partida. Se usó etanol como disolvente, junto con un equivalente de cianoacetato de etilo y cuatro equivalentes de etóxido de sodio en la reacción de ciclación (etapa 4) que se llevó a cabo a 90°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,97-6,80 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,31 (s, 1H).

Compuesto I-146



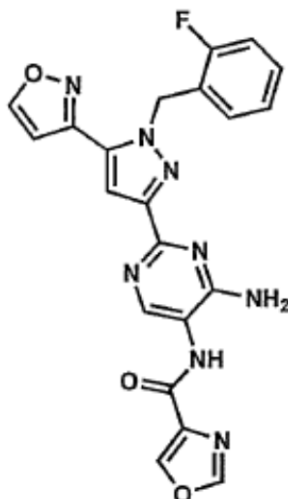
10 El compuesto **I-146** se sintetizó con el proceso descrito en la presente memoria. Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento general F) (en el que R^c = 2-oxazolilo, y (J^B)_n = 2-fluoro) (150 mg, 1 equiv), (Z)-2-(etoximetileno)-3-hidroxi-3-metilbutanonitrilo (300 mg, 2 equiv) y DBU (147 μL, 1 equiv) se agitó a 90°C en etanol durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-50% acetona en hexanos) proporcionó 15,0 mg (3 %) del compuesto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDOD₃) 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,14-7,00 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,11 (s, 2H), 1,61 (s, 6H).

Compuesto I-173



5 El compuesto **I-173** se sintetizó como un sólido blanco (5% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como el compuesto de partida. La reacción de ciclación (etapa 4) se llevó a cabo en etanol en presencia de tres equivalentes de 3-(dimetilamino)-2-metoxiacrilonitrilo y un equivalente de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,97-6,69 (bs, 2H), 5,87 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

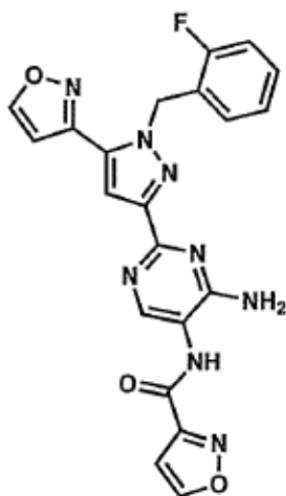
Compuesto I-180



10 El compuesto **I-180** se sintetizó como un sólido marrón claro (42%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de oxazol-4-carbonilo (1,5 equiv) en una disolución de DCM/piridina (2:1). (La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO_2 empleando un gradiente 0-15% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en EtOAc y NH_4Cl). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,78-8,76 (m, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,93 (bs, 2H), 6,87-6,81 (m, 1H), 5,88 (s, 2H).

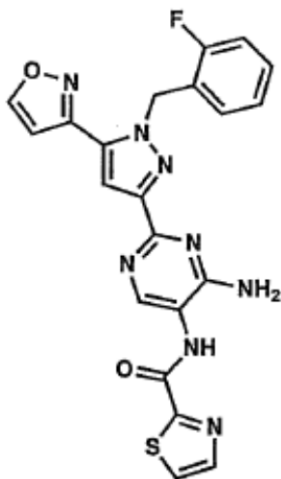
15

Compuesto I-175



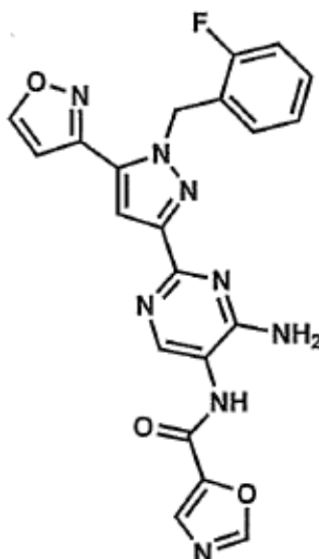
- 5 El compuesto **I-175** se sintetizó como un sólido rosa claro (35%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de isoxazol-3-carbonilo (1,3 equiv) en una disolución de DCM/piridina (2:1). (La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-15% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en EtOAc y NH₄Cl). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,68 (bs, 2H).

Compuesto I-189



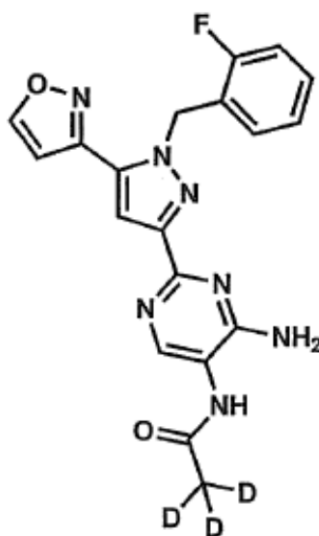
- 10 El compuesto **I-189** se sintetizó como un sólido blanco (27%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de tiazol-2-carbonilo (0,8 equiv) en una disolución de DCM/piridina (2:1). (La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-15% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en EtOAc y NH₄Cl). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (bs, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (q, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,08 (bs, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 5,89 (s, 2H).

- 15 Compuesto I-188



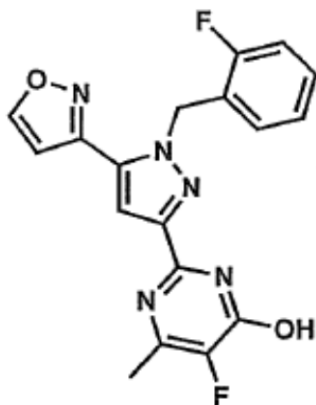
5 El compuesto **I-188** se sintetizó como un sólido oscuro (55%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de oxazol-5-carbonilo (2,2 equiv) en una disolución de DCM/piridina (2:1). (La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-15% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en EtOAc y NH₄Cl). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (bs, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,09 (bs, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 5,90 (s, 2H).

Compuesto I-263



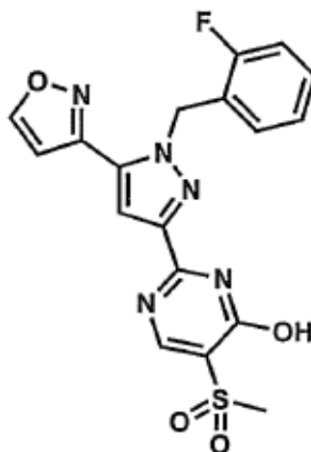
10 El compuesto **I-263** se sintetizó con el proceso descrito en la presente memoria. Una mezcla de Compuesto **I-107** (40 mg, 0,103 mmoles) en ácido acético-d₄ (3,1 mL) se calentó hasta 110°C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y carbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto crudo como un residuo
 15 oscuro. Se añadieron diclorometano (3 mL) y éter dietílico (5 mL), y el sólido oscuro resultante se filtró y se lavó con éter dietílico adicional para proporcionar el compuesto deseado (24 mg, 58% de rendimiento) como un sólido oscuro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (bs, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,92 (bs, 2H), 6,88-6,82 (m, 1H), 5,89 (s, 2H).

Compuesto I-203



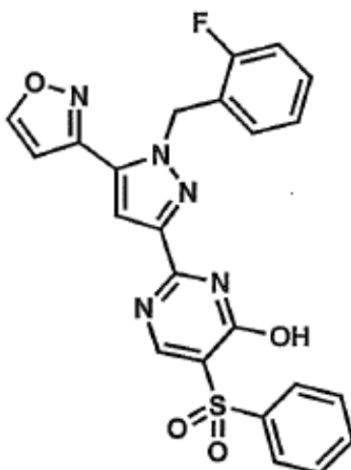
- 5 El compuesto **I-203** se sintetizó como un sólido blanco (11% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General F usando 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 7) como compuesto de partida. Se usó etanol como disolvente, junto con tres equivalentes de 2-fluoro-3-oxobutanoato de etilo y dos equivalentes de *N,N*-diisopropiletilamina en la reacción de ciclación (etapa 4) que se llevó a cabo a 90°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,97-6,80 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,26 (d, 3H).

Compuesto I-196



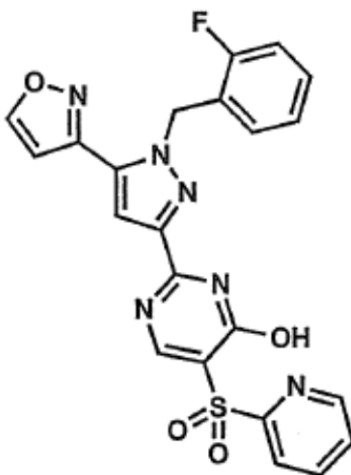
- 10 Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que R^c = 3-isoxazolilo, y (JB)_n = 2-fluoro) (85 mg, 1 equiv) y 3-(dimetilamino)-2-(metilsulfonyl)acrilato de etilo (65,9 mg, 1 equiv) se agitó a 90°C en etanol durante 14 h. El disolvente se eliminó *in vacuo*. El precipitado crudo se suspendió en metanol, se recogió por filtración, se lavó con una cantidad mínima de éter dietílico y metanol y se secó *in vacuo* para proporcionar 58,0 mg (47,1%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,05 (d, 1H), 8,42 (bs, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,13 (s, 3H).

Compuesto I-217



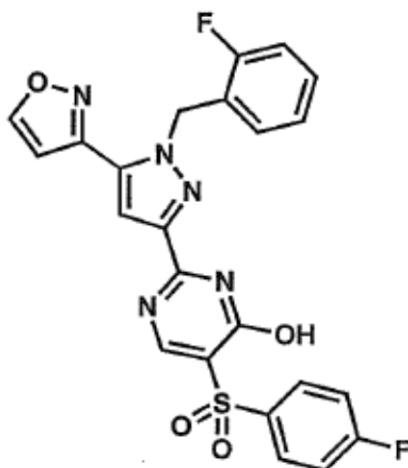
5 El Compuesto **I-217** se sintetizó con un proceso descrito en la presente memoria. Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que $R^c = 3$ -isoxazolilo, y $(J^B)_n = 2$ -fluoro) (85 mg, 1 equiv), 3-(dimetilamino)-2-(fenilsulfonil)acrilato de etilo (74,9 mg, 1 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (46 μ L, 1 equiv) se agitó a 100°C en etanol durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo*. El precipitado crudo se suspendió en metanol, se recogió por filtración, se lavó con una cantidad mínima de éter dietílico y metanol y se secó *in vacuo* para proporcionar 58,0 mg (46%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9,03 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,43 (bs, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 5,86 (s, 2H).

10 Compuesto I-254



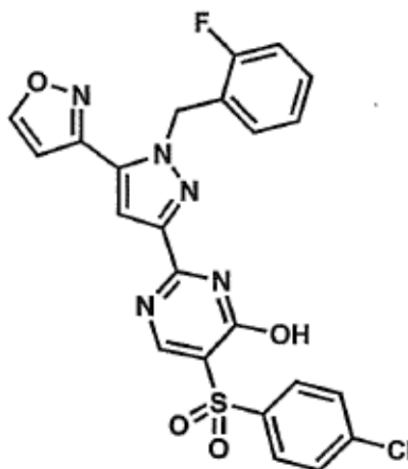
15 El Compuesto **I-254** se sintetizó como se describe en la presente memoria. Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que $R^c = 3$ -isoxazolilo, y $(J^B)_n = 2$ -fluoro) (85 mg, 1 equiv), 3-(dimetilamino)-2-(piridin-2-ilsulfonil)acrilato de etilo (75 mg, 1 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (46 μ L, 1 equiv) se agitó a 100°C en etanol durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo*. El precipitado crudo se suspendió en metanol, se recogió por filtración, se lavó con una cantidad mínima de éter dietílico y metanol y se secó *in vacuo* para proporcionar 53 mg (43%) del compuesto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9,13 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,24-8,15 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,31-7,19 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,94 (bs, 1H), 5,97 (s, 2H).

20 Compuesto I-241



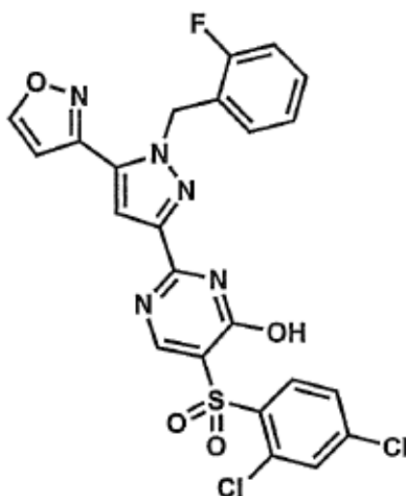
5 El Compuesto **I-241** se sintetizó como se describe en la presente memoria. Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que R^c = 3-isoxazolilo, y (J^B)n = 2-fluoro) (86,7 mg, 1 equiv), 3-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenilsulfonil)acrilato de etilo (81,0 mg, 1 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (47 μL, 1 equiv) se agitó a 100°C en etanol durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-20% acetato de etilo en hexanos) proporcionó 14 mg (11%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,78 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,18-8,12 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,00 (s, 2H).

Compuesto I-253



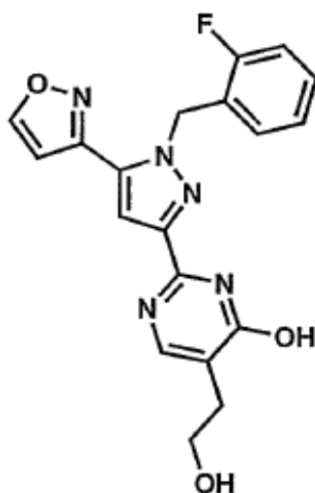
10 El Compuesto **I-253** se sintetizó como se describe en la presente memoria. Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que R^c = 3-isoxazolilo, y (J^B)n = 2-fluoro) (86,9 mg, 1 equiv), 2-(4-clorofenilsulfonil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (86 mg, 1 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (47 μL, 1 equiv) se agitó a 100°C en etanol durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo*. El precipitado crudo se suspendió en metanol, se recogió por filtración, se lavó con una cantidad mínima de éter dietílico y metanol y se secó *in vacuo* para proporcionar 53,9 mg (42,6%) del compuesto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,13 (s, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,38-7,17 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 6,93 (bs, 1H), 5,97 (s, 2H).

Compuesto I-242



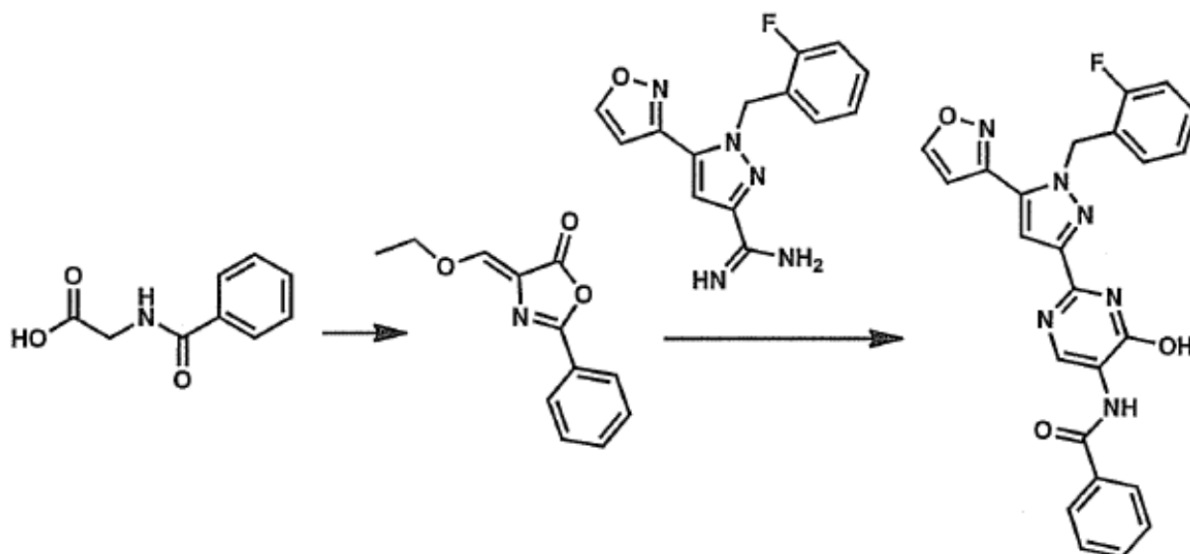
5 El Compuesto **I-242** se sintetizó como se describe en la presente memoria. Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que $R^c = 3$ -isoxazolilo, y $(J^B)_n = 2$ -fluoro) (85,0 mg, 1 equiv), 2-(2,5-diclorofenilsulfonil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (93 mg, 1 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (46 μ L, 1 equiv) se agitó a 100°C en etanol durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo*. El precipitado crudo se suspendió en metanol, se recogió por filtración, se lavó con una cantidad mínima de éter dietílico y metanol y se secó *in vacuo* para proporcionar 49,4 mg (34%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9,04 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (bs, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 5,86 (s, 2H).

10 Compuesto I-210



15 El Compuesto **I-210** se sintetizó como se describe en la presente memoria. Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que $R^c = 3$ -isoxazolilo, y $(J^B)_n = 2$ -fluoro) (50 mg, 1 equiv) y (E)-(2-oxodihidrofuran-3(2H)-iliden)metanolato de sodio (21 mg, 1 equiv) se agitó a 100°C en etanol durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-20% metanol en diclorometano) proporcionó 15 mg (20%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (d, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 7,14-7,00 (m, 3H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 2,69 (t, 2H).

Compuesto I-158

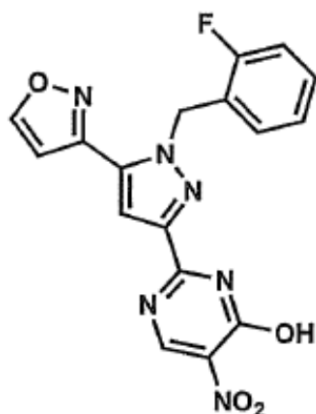


El Compuesto **I-158** se sintetizó como se describe en la presente memoria.

5 Etapa 1. Síntesis de (Z)-4-(etoximetileno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona: a una mezcla de ácido 2-benzamidoacético (2,5 g, 13,8 mmoles), DMAP (0,017 g, 0,138 mmoles) y trietoximetano (2,3 ml, 13,8 mmoles), se añadió anhídrido acético (2,6 ml, 27,6 mmoles). La mezcla se calentó hasta 140°C durante 30 min. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-30% acetato de etilo en hexanos) proporcionó 1,4 g (47%) de (Z)-4-(etoximetileno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona como un sólido naranja. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,09-8,04 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,49 (t, 3H).

10 Etapa 2. Síntesis del Compuesto **I-158**: una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que R^c = 3-isoxazolilo, y (J^B)_n = 2-fluoro) (150 mg, 1 equiv), (Z)-4-(etoximetileno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (114 mg, 1 equiv) y trietilamina (147 µL, 2 equiv) se agitó a 90°C en etanol durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-20% metanol en diclorometano) proporcionó 24 mg (10%) del compuesto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,40 (bs, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,81 (bs, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,49-7,7,31 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,00 (bs, 1H), 5,97 (s, 2H).

Compuesto I-170

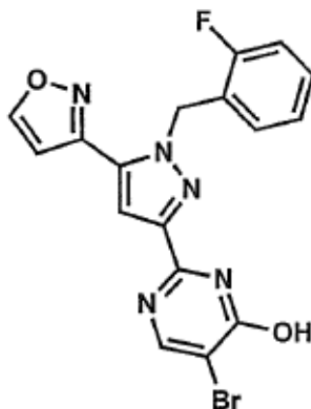


El Compuesto **I-170** se sintetizó como se describe en la presente memoria.

20 A una mezcla fría de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-ol Compuesto **I-160** (100 mg, 1 equiv) en ácido acético (102 µl, 6 equiv) a 0°C, se añadió ácido nítrico (79 µl, 6 equiv). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 1 h. La reacción se vertió en hielo y se paró con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido blanco. El sólido se suspendió en metanol, se recogió por filtración y se lavó con una cantidad mínima de metanol para proporcionar 48 mg (42%) del producto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz,

DMSO-*d*₆) 9,15 (d, 1H), 8,31-8,25 (m, 1H), 8,02 (bs, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,34 (bs, 1H), 6,01 (s, 2H).

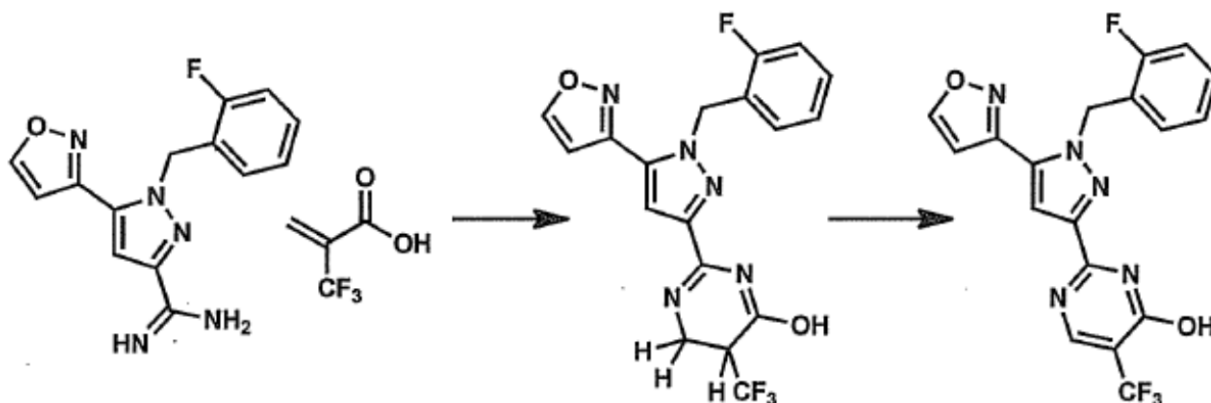
Compuesto I-192



5 El compuesto **I-192** se sintetizó como se describe en la presente memoria.

A una disolución de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-ol Compuesto **I-160** (276 mg, 1 equiv) en ácido acético (4 ml) a 0°C, se añadió bromo (59 µl, 1,4 equiv). La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla se concentró en vacío. El residuo resultante se lavó con una cantidad mínima de metanol y acetona. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar una mezcla del material de partida
10 así como el 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-ol deseado. La repetición y el sometimiento del sólido a condiciones de bromación proporcionó 202 mg (59%) del producto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,10 (d, 1H), 8,40 (bs, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 5,90 (s, 2H).

Compuesto I-216



15

El Compuesto **I-216** se sintetizó como se describe a continuación.

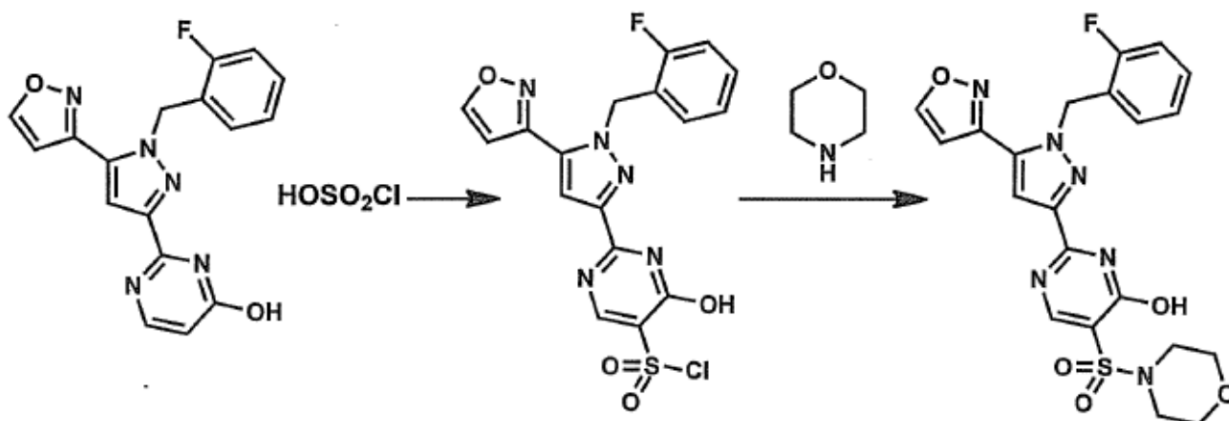
Etapa 1. Síntesis de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona: una mezcla de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que R^c = 3-isoxazolilo, y (J^B)_n = 2-fluoro) (500 mg, 1 equiv), ácido 2-(trifluorometil)acrílico (218 mg, 1 equiv) y anhídrido acético (2,9 ml, 20 equiv) se calentó hasta 100°C durante 1 h. La mezcla se concentró en vacío para proporcionar un aceite espeso. El aceite se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 372 mg (59%) de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,87 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04-6,92 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,12-3,99 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 1H).

Etapa 2. Síntesis del Compuesto **I-216**: una mezcla de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirimidin-4(1H)-ona (131 mg, 1 equiv) y bromo (17 ml, 1 equiv) en ácido acético (6,4 ml) se calentó hasta 100°C durante 2 h. La mezcla se concentró en vacío para proporcionar aceite. Se trató con éter dietílico. El precipitado formado se filtró, se secó, se lavó con una cantidad mínima de metanol caliente y se secó en vacío para proporcionar 42,9 mg (33%) del producto deseado como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)

25

8,81 (d, 1H), 8,38 (bs, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,99 -6,93 (m, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,03 (s, 2H).

Compuesto I-224



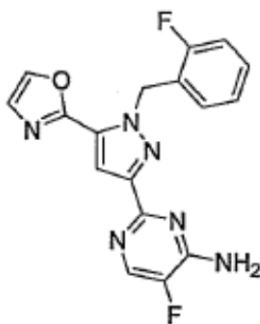
5 El Compuesto **I-224** se sintetizó como se describe a continuación.

Una disolución de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-ol Compuesto **I-160** (56 mg, 1 equiv) y ácido sulfuroclorhídrico (552 μ l) en un vial sellado se calentó hasta 100°C durante 30 min. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar 79 mg de cloruro de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)-4-hidroxipirimidina-5-sulfonilo crudo como un sólido blanco. El sólido se combinó con morfolina (47,4 μ l, 3,3 equiv) y se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar aceite crudo. La purificación por cromatografía en columna (0 a 10% metanol en diclorometano) proporcionó 40 mg del producto deseado (45%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9,11 (d, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H) 7,22 (s, 1H), 6,33 (bs, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 4H), 2,67-2,59 (m, 4H).

Compuesto I-147

El Compuesto **I-147** se sintetizó como se describe en la presente memoria.

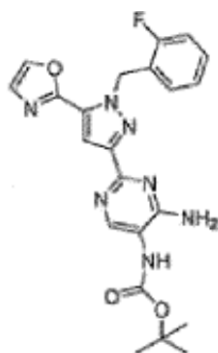
Una disolución de D4, (del Ejemplo 7: Procedimiento General F, en el que $\text{R}^c = 2\text{-oxazolilo}$, y $(\text{J}^b)_n = 2\text{-fluoro}$) (1 equiv) y 3-(dimetilamino)-2-fluoroacrilonitrilo (3 equiv) se agitó sin disolvente a 110°C durante 14 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% 7:1 acetonitrilo:metanol en diclorometano) para suministrar el compuesto deseado como un sólido (7%).



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (br. s, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,20 (dt, 1H), 7,10 (tt, 1H), 6,91 (dt, 1H), 6,0 (s, 2H).

25 Compuesto I-148

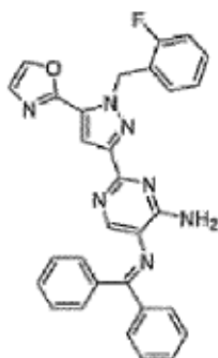
Una disolución de D4, (del Ejemplo 7: Procedimiento General F, en el que $\text{R}^c = 2\text{-oxazolilo}$, y $(\text{J}^b)_n = 2\text{-fluoro}$) (1 equiv) y 1-ciano-2-(dimetilamino)vinilcarbamato de terc-butilo se agitó sin disolvente a 110°C durante 14 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% 7:1 acetonitrilo:metanol en diclorometano) para suministrar el compuesto deseado **I-148** como un sólido (15,1%).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,31 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77 (dt, 1H), 6,69 - 6,72 (m, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,61 (br. s, 2H), 1,44 (s, 9H).

Compuesto de Referencia 1-269

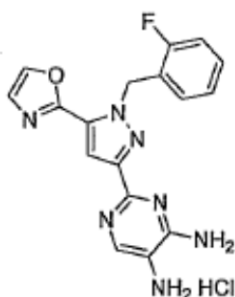
- 5 Una disolución de D4, (del Ejemplo 7: Procedimiento General F, en el que $\text{R}^c = 2\text{-oxazolilo}$, y $(\text{J}^B)_n = 2\text{-fluoro}$) (1 equiv) y 3-(dimetilamino)-2-(difenilmetileno)acrilonitrilo se agitó en 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2 equiv) y piridina. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en SiO_2 para rendir el compuesto deseado **1-269** como un sólido (26,9%).



- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,76 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 4H), 7,11 - 7,18 (m, 4H), 6,96 (dt, 1H), 6,91 (dt, 1H), 6,74 (dt, 1H), 6,09 (s, 2H).

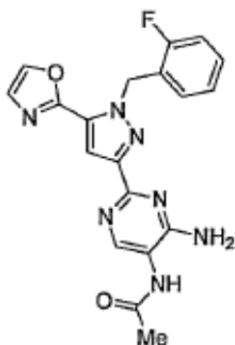
Compuesto I-149

- 15 Una disolución del Compuesto **I-148** (1 equiv) y 4N HCl (50 equiv) se agitó en condiciones ambientales durante 2hr. La reacción se concentró *in vacuo* y se trituró con éter etílico para rendir el compuesto deseado **I-149** como un sólido (88%).



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,06 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,05 - 7,13 (m, 2H), 6,98 - 7,01 (tt, 1H), 6,14 (s, 2H).

Compuesto I-151

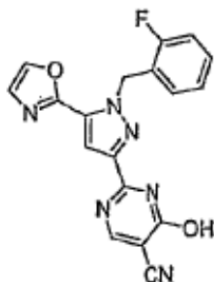


Se añadió ácido acético (500 equiv) al Compuesto **I-149** y la disolución se agitó a 110°C durante 14hr. La reacción se paró con carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Después de concentrar, la mezcla cruda se trituró con éter etílico para rendir el compuesto deseado **I-151** como un sólido (52,2%).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,01- 7,11 (m, 2H), 6,84 - 6,88 (m, 1H), 6,10 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

Compuesto I-155

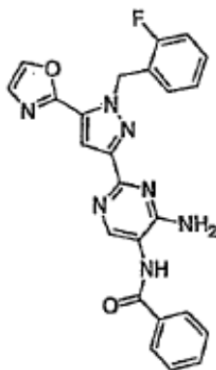
- 10 Una disolución de D4, (del Ejemplo 7: Procedimiento General F, en el que $\text{R}^c = 2\text{-oxazolilo}$, y $(\text{J}^B)_n = 2\text{-fluoro}$) (1 equiv) y 2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo se agitó en 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3 equiv) y etanol a 100°C durante 14hr. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 100% acetato de etilo/hexanos) para rendir el compuesto deseado **I-155** como un sólido (8,4%).



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,66 (br. s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,64 (s,1H), 7,50 (s,1H), 7,33 - 7,34 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,03 - 7,04 (m, 1H), 6,06 (s, 2H).

- 15 Compuesto I-186

Una disolución de Compuesto **I-149** (1 equiv) y cloruro de benzoilo (2,5 equiv) se agitó en una mezcla 2:1 de diclorometano a piridina. La reacción se paró con salmuera y se extrajo con diclorometano. La mezcla de reacción cruda se trituró con éter etílico para rendir el compuesto deseado como un sólido (38,1%).



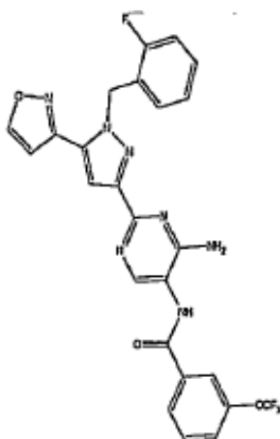
- 20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,37 (s, 1H), 8,01 - 8,05 (m, 3H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,52 - 7,56 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 1H), 7,04 - 7,13 (m, 2H) 6,91 - 6,95 (m, 1H), 6,14 (s, 2H).

Compuesto I-190

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,03 (t, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 6,96 (dt, 1H), 6,13 (s, 2H).

Compuesto I-214

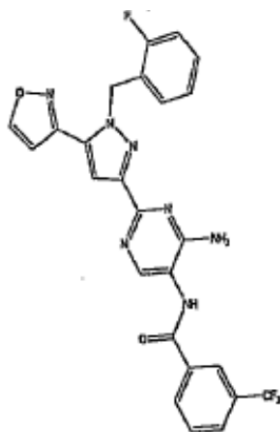
- 5 El Compuesto **I-214** se sintetizó como un sólido (25%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) y cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoilo (5 equiv) con una cantidad catalítica de dimetilamino piridina en una disolución 2:1 de diclorometano y piridina. La mezcla de reacción se precipitó con la adición de éter etílico seguido de enfriamiento a -20°C . El compuesto deseado se filtró en vacío.



- 10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,76 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,54 (td, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,97 (s, 2H).

Compuesto I-215

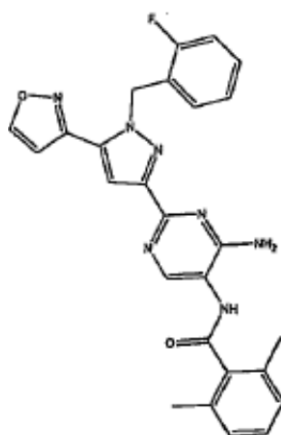
- 15 El Compuesto **I-215** se sintetizó como un sólido (69,4%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) y cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo con una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina en una mezcla 2:1 de diclorometano y piridina. La purificación se llevó a cabo triturando la mezcla de reacción cruda con éter etílico después de un procesamiento con salmuera y acetato de etilo.



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,76 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 5,97 (s, 2H).

Compuesto I-220

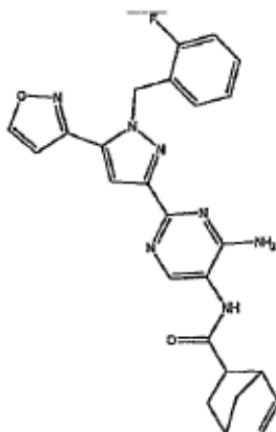
- 20 El Compuesto **I-220** se sintetizó como un sólido (39,7%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) y cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo (1,5 equiv) con una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina en una disolución 2:1 de diclorometano y piridina. La purificación se llevó a cabo triturando la mezcla de reacción con agua y éter etílico.



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,77 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,03 - 7,14 (m, 4H), 6,86 - 6,89 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 2,42 (s, 6H).

Compuesto I-235

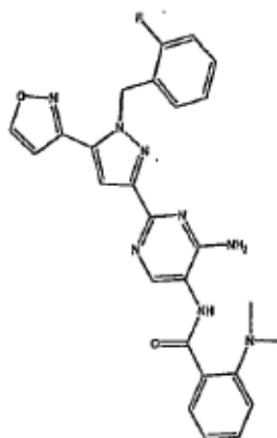
- 5 Una disolución del Compuesto **I-107** (1 equiv), ácido biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (2 equiv), *N,N*-Diciclohexilcarbodiimida (2 equiv), trietilamina (5 equiv) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina en acetonitrilo se calentó hasta 75°C durante 14hr. La purificación se consiguió por procesamiento acuoso seguido de cromatografía en gel de sílice (0-100% 7:1 acetonitrilo:metanol en diclorometano) (36,3%). El Compuesto **I-235** se suministró como una mezcla endo y exo, lo más probablemente dictada por la relación original de isómeros encontrada en el material de partida norborneno.
- 10



- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,42 (d, 1H), 8,29 (s, 0,5H), 8,16 (s, 0,5H), 7,80 (br, s, 0,5H), 7,50 (s, 0,5H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (q, 1H), 6,90 - 7,00 (m, 2H), 6,73 (q, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,31 (q, 0,5H), 6,21 (q, 0,25H), 6,15 (q, 0,5H), 6,05 (br. s, 1H), 5,98 - 6,00 (m, 0,5H), 5,94 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,06 - 3,10 (m, 0,5H), 2,94 - 3,01 (m, 2H), 2,20 - 2,23 (m, 0,5H), 1,89 - 2,01 (m, 2H), 1,67 - 1,72 (m, 1H), 1,42 - 1,49 (m, 2H), 1,28 - 1,37 (m, 3H), 1,08 - 1,17 (m, 1H).

Compuesto I-222

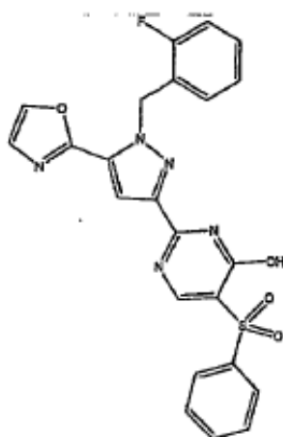
- 20 El Compuesto **I-222** se sintetizó como un sólido (37,7%) mediante el acoplamiento del Compuesto **I-107** (1 equiv), hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (2 equiv), ácido 2-(dimetilamino)benzoico (2 equiv) y base de Hunig (2 equiv) con una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina en acetonitrilo. La purificación se consiguió por precipitación de una disolución 1:1 de éter etílico y agua.



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,76 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 6,84 - 6,88 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 2,84 (s, 6H).

Compuesto I-271

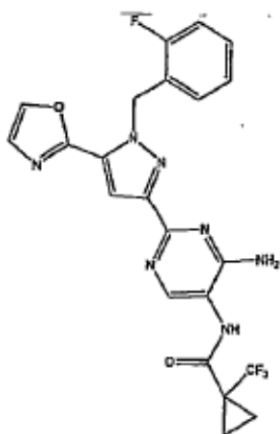
- 5 Una disolución de D4, (del Ejemplo 7: Procedimiento General F, en el que $\text{R}^c = 2\text{-oxazolilo}$, y $(\text{J}^B)_n = 2\text{-fluoro}$) (1 equiv) y 3-(dimetilamino)-2-(fenilsulfonyl)acrilato de etilo (1,2 equiv) y base de Hunig (2 equiv) se agitó en etanol a 100°C durante 14hr. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 100% acetato de etilo en hexanos) para rendir el compuesto deseado **I-271** como un sólido (48,1%).



- 10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,72 (s, 1H), 8,04 (dd, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,59 (tt, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 6,99 - 7,07 (m, 2H), 6,85 (dt, 1H), 6,07 (s, 2H).

Compuesto I-272

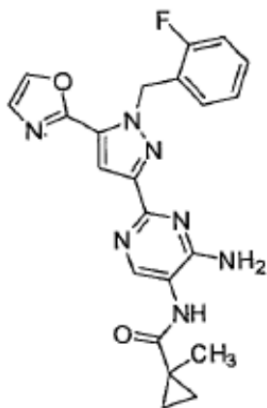
- 15 A una disolución de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (10 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (9 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, esta mezcla de reacción cruda se añadió por partes a una suspensión del Compuesto **I-149** (1 equiv) en diclorometano/piridina (1:1) hasta que se observó el consumo completo del material de partida por LS/MS. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano proporcionó el compuesto deseado **I-272** como un sólido blanco (20,1%).



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,09 - 8,12 (m, 1H), 7,98 - 7,99 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,00 - 7,09 (m, 2H), 6,85 (dt, 1H), 6,08 (s, 2H), 1,52 - 1,53 (m, 2H), 1,38 (q, 2H).

Compuesto I-275

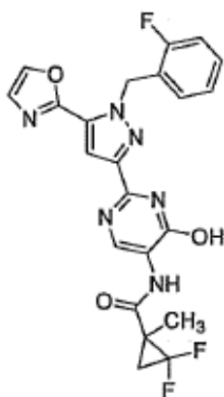
- 5 A una disolución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (10 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (9 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, esta mezcla de reacción cruda se añadió por partes a una suspensión del Compuesto **I-149** (1 equiv) en diclorometano/piridina (1:1) hasta que se observó el consumo completo del material de partida por LS/MS. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano proporcionó el compuesto deseado **I-275** como un sólido blanco (20,2%).
- 10



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,21 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (br, s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13 - 7,16 (m, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 1H), 6,73 - 6,76 (m, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,33 (q, 2H), 0,74 (q, 2H).

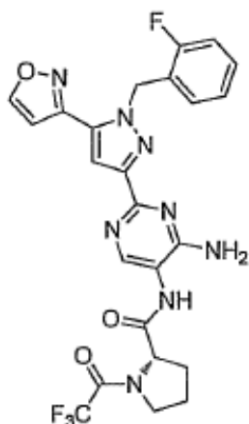
15 Compuesto I-276

- A una disolución de ácido 2,2-difluoro-1-metilciclopropanocarboxílico (10 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (9 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, esta mezcla de reacción cruda se añadió por partes a una suspensión del Compuesto **I-149** (1 equiv) en diclorometano/piridina (1:1) hasta que se observó el consumo completo del material de partida por LS/MS. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano proporcionó el compuesto deseado **I-276** como un sólido blanco (39,3%).
- 20



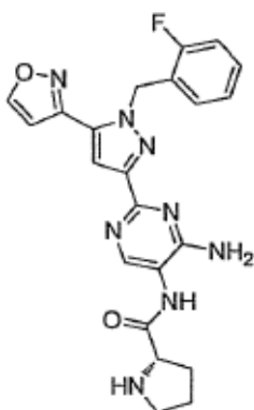
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,23 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (br, s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 6,99 (dt, 1H), 6,93 (dt, 1H), 6,75 (dt, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,27 - 2,34 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,37 - 1,43 (m, 1H).

5 Compuesto I-219



10 El Compuesto **I-219** se sintetizó como un sólido blanquecino (95%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de (S)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)pirrolidina-2-carbonilo (2 equiv, añadido como una disolución 0,1 M en diclorometano) en una disolución de diclorometano/piridina (1:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO_2 empleando un gradiente 0-10% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en DCM y NH_4Cl . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (todos los picos fueron singletes anchos debido a la rotación restringida alrededor del enlace amida) 8,64-8,50 (bs, 1H), 8,46-8,42 (bs, 1H), 7,35-7,30 (bs, 1H), 7,20-7,12 (bs, 1H), 7,00-6,88 (bs, 2H), 6,62-6,58 (bs, 1H), 5,94-5,86 (bs, 2H), 4,92-4,82 (bs, 1H), 3,88-3,76 (bs, 2H), 2,46-2,02 (bs, 4H) ppm.

Compuesto I-225

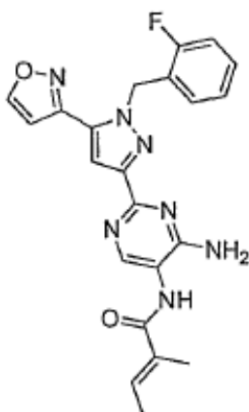


15 El Compuesto **I-225** se sintetizó como un sólido amarillo claro (95%) mediante la hidrólisis del Compuesto **I-219** (1 equiv) con carbonato de potasio (1 equiv) en metanol. Después de 10 minutos, la reacción había finalizado por

análisis LC/MS. La mezcla de reacción se concentró hasta $\sim 1/5$ el volumen original, se cargó con cloruro de amonio, y se extrajo con DCM. La parte orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El material sólido (el compuesto deseado **I-225**) no se purificó más.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 13,00 (bs, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,15 (dd, 1H), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H) ppm.

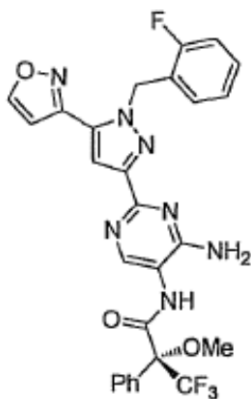
Compuesto I-227



10 El Compuesto **I-227** se sintetizó como un sólido blanco (78%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de (E)-2-metilbut-2-enoilo (1,5 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,76 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 6,68-6,63 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,85 (d, 3H) ppm.

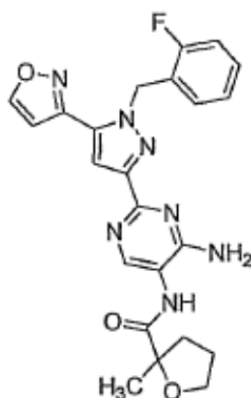
15 Compuesto I-229



20 El Compuesto **I-229** se sintetizó como un sólido blanco (77%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo (2 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO_2 empleando un gradiente 0-10% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en éter dietílico y agua.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,76 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,61 (s, 3H) ppm.

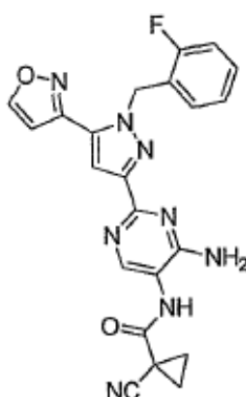
Compuesto I-232



5 A una disolución de cloruro de 2-metiltetrahidrofuran-2-carbonilo (16 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (80 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, este disolvente se eliminó *in vacuo*. El cloruro de ácido crudo se redisolvió en diclorometano y se añadió por partes a una suspensión del Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (2:1) hasta que la ausencia de material de partida se observó por LC/MS. La purificación mediante cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-10% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en DCM y NH₄Cl proporcionó el compuesto deseado **I-232** como un sólido blanquecino (71%).

10 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,76 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,86-6,23 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,11-4,00 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,51 (s, 3H) ppm.

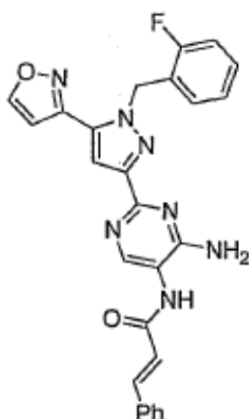
Compuesto I-238



15 A una disolución de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (10 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (9 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, esta mezcla de reacción cruda se añadió por partes a una suspensión de Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (1:1) hasta que se observó el consumo completo del material de partida por LS/MS. La purificación mediante lavado del sólido residual con éter dietílico después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano (y posterior concentración de orgánicos) proporcionó el compuesto deseado como un sólido amarillo (27%).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,41 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,03 (bs, 1H), 6,86 (t, 1H), 5,90 (s, 2H), 1,72-1,64 (m, 4H) ppm.

Compuesto I-239

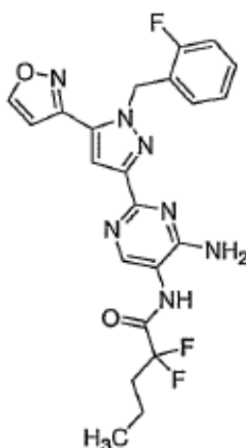


5

El Compuesto **I-239** se sintetizó como un sólido blanco (56%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de cinamoilo (1,5 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado **I-239** en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9,51 (bs, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,58-8,55 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,10 (t, 2H), 6,87-6,81 (m, 2H), 5,89 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-252



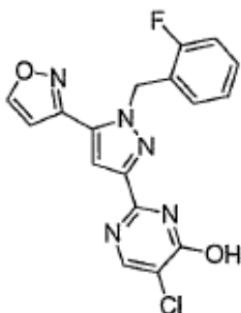
10

15

A una disolución de ácido 2,2-difluoropentanoico (10 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (9 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, esta mezcla de reacción cruda se añadió por partes a una suspensión de Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (1:1) hasta que se observó el consumo completo del material de partida por LS/MS. La purificación mediante lavado del sólido residual con éter dietílico después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano (y posterior concentración de orgánicos) proporcionó el compuesto deseado **I-252** como un sólido oscuro (26%).

^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,76 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 5,96 (s, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,04 (t, 3H) ppm.

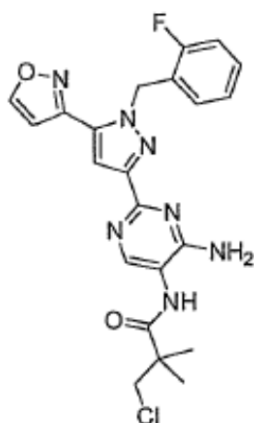
Compuesto I-266



5 El Compuesto **I-266** se sintetizó como un sólido blanquecino (44%) mediante el tratamiento del Compuesto **I-160** (1 equiv) con *N*-clorosuccinimida (1 equiv) en DMF a 70°C. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-100% de acetato de etilo/hexano después de un procesamiento basado en acetato de etilo y agua.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 10,32 (bs, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 5,89 (s, 2H) ppm.

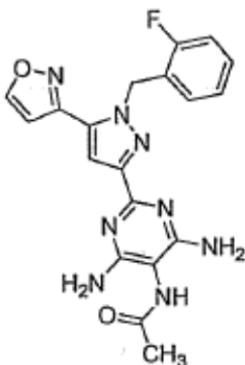
Compuesto I-268



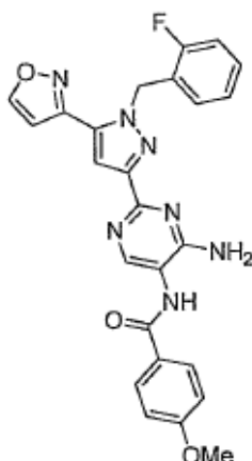
10 El Compuesto **I-268** se sintetizó como un sólido blanco (45%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 3-cloro-2,2-dimetilproponilo (1,5 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,00 (d, 1H), 9,04 (bs, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,29 (s 6H) ppm.

Compuesto I-141



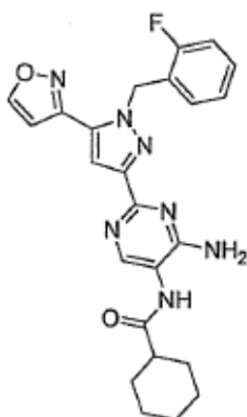
El Compuesto **I-141** se sintetizó como un sólido marrón (34%, dos etapas) de una forma análoga al Compuesto **I-94**.



5 El Compuesto **I-156** se sintetizó como un sólido blanco (55%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 4-metoxibenzoilo (1,25 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-10% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en DCM/EtOAc y NH₄Cl.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,77-8,75 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,12-6,96 (m, 4H), 6,89-6,83 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 3,88 (s, 3H) ppm.

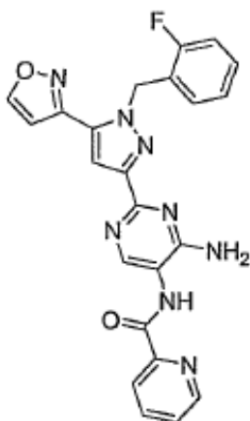
Compuesto I-157



10 El Compuesto **I-157** se sintetizó como un sólido blanco (72%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de ciclohexanocarbonilo (1,6 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-10% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en DCM/EtOAc y NH₄Cl.

15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,76 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,97-1,30 (m, 10 H) ppm.

Compuesto I-162

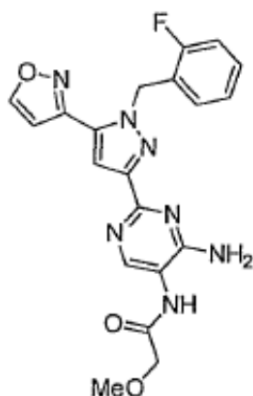


5

El Compuesto **I-162** se sintetizó como un sólido gris (80%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de picolinoilo (2,5 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado de una mezcla de éter dietílico y hexano (20:1) y agua seguido de filtración.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,77 (d, 1H), 8,74 -8,72 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 5,97 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-177

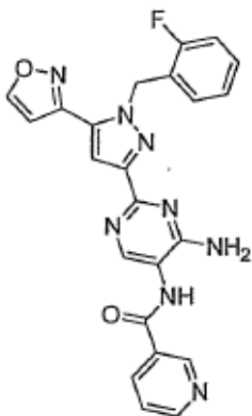


10

El Compuesto **I-177** se sintetizó como un sólido oscuro (63%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2-metoxiacetilo (1,1 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO_2 empleando un gradiente 0-10% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en DCM y NH_4Cl .

15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,76 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,08 (ddd, 1H), 7,03 (ddd, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,51 (s, 3H) ppm.

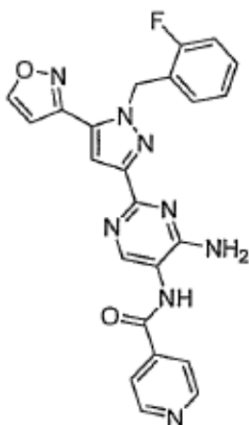
Compuesto I-179



5 El Compuesto **I-179** se sintetizó como un sólido marrón claro (30%) mediante la condensación del Compuesto **1-107** (1 equiv) con cloruro de nicotinoilo (2,0 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-15% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en DCM y NH₄Cl.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,77 (d, 1H), 8,76-8,73 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,04 (ddd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 5,97 (s, 2H) ppm.

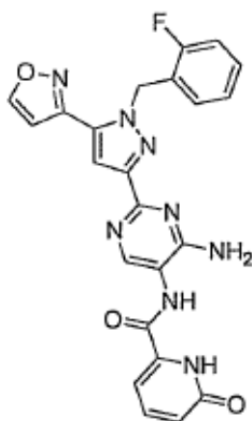
Compuesto I-176



10 El Compuesto **I-176** se sintetizó como un sólido oscuro (51%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de isonicotinoilo (2,0 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-15% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en DCM y NH₄Cl.

15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,85 (d, 1H), 8,82-8,79 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,04 (s, 2H) ppm.

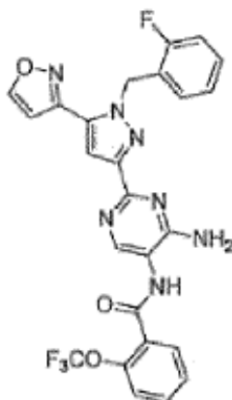
Compuesto I-193



- 5 El Compuesto **I-193** se sintetizó como un sólido amarillo (33%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con ácido 6-hidroxipicolínico (3,0 equiv), HATU (2,5 equiv) y base de Hunig (5 equiv) en acetonitrilo a 45°C. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-40% (7:1 acetonitrilo/MeOH)/DCM después de un procesamiento basado en DCM y bicarbonato de sodio.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,85 (d, 1H), 8,82-8,79 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,04 (s, 2H) ppm. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,81 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,77-7,40 (bs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,01 (s, 2H) ppm.

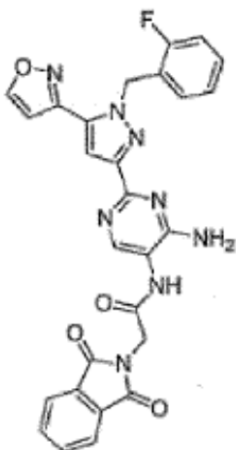
- 10 Compuesto I-211



- 15 El Compuesto **I-211** se sintetizó como un sólido blanco (51%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2(trifluorometoxi)benzoilo (6,25 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

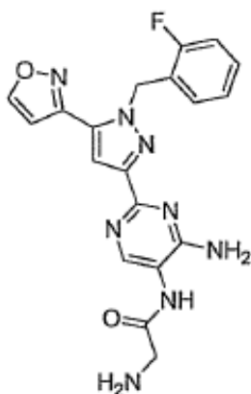
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,77 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 5,97 (s, 2H) ppm.

Compuesto de Referencia I-212



5 El Compuesto **1-212** se sintetizó como un sólido blanquecino (85%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2-(1,3-dioxoindolin-2-il)acetilo (1,25 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en SiO₂ empleando un gradiente 0-10% de MeOH/DCM después de un procesamiento basado en DCM y NH₄Cl. LRMS Calculado para C₂₇H₁₉FN₈O₄ [M+H]⁺ 539,15, observado 539.

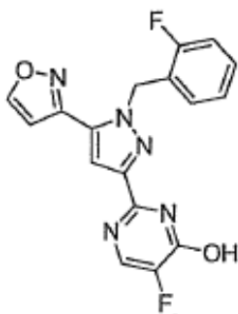
Compuesto I-213



10 El Compuesto **I-213** se sintetizó como un sólido blanco (33%) mediante el tratamiento del Compuesto **I-211** (1 equiv) con hidrato de hidrazina (5,0 equiv) en etanol a 45°C. La purificación se llevó a cabo por evaporación de la reacción cruda a sequedad, seguido de lavado del material residual con una mezcla 9:1 éter/agua, y recogida del sólido por filtración en vacío.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,09 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,91 (bs, 2H), 6,86 (t, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,12 (bs, 2H), 3,34 (s, 2H) ppm.

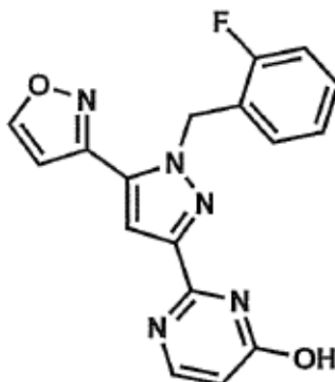
15 Compuesto I-161



Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (1 equiv) y 3-(dimetilamino)-2-fluoroacrilato de etilo (3 equiv) se agitó a 85°C en etanol durante 14 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-50% 7:1 acetonitrilo:metanol en diclorometano) suministró el compuesto deseado como un sólido blanco (47,6%).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 13,28 (bs, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,16 (bs, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 5,92 (s, 2H) ppm.

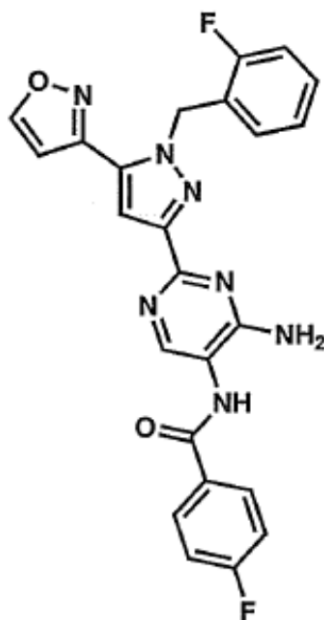
Compuesto I-160



- 10 Una mezcla de D4 (el Ejemplo 7: Procedimiento General F) (1 equiv) y 3-metoxiacrilato de metilo (3 equiv) se agitó a 90°C durante 6 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-7% metanol/diclorometano) suministró el compuesto deseado como un sólido incoloro (41%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,46 (br s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,89 (s, 2H).

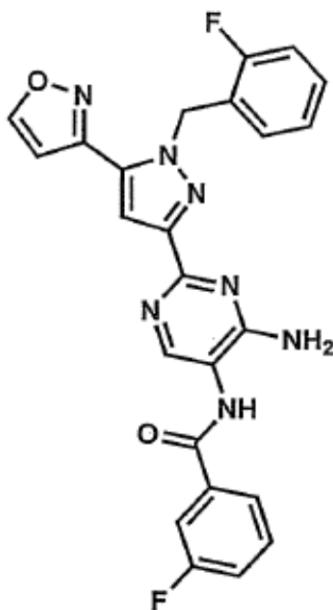
Compuesto I-168



- 15 El Compuesto **I-168** se sintetizó como un sólido marrón claro (59%) mediante la acilación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 4-fluorobenzoilo (2 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (dd, 2H), 7,84 (br s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 3H), 7,01 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,49 (br s, 2H).

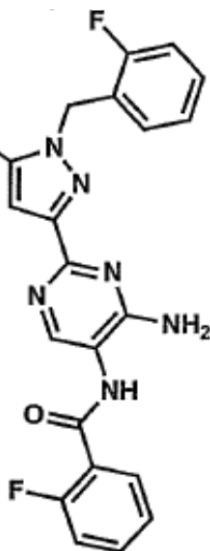
Compuesto I-171



5 El Compuesto **I-171** se sintetizó como un sólido marrón claro (75%) mediante la acilación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 3-fluorobenzoilo (2 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,34-7,15 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,50 (br s, 2H).

Compuesto I-172

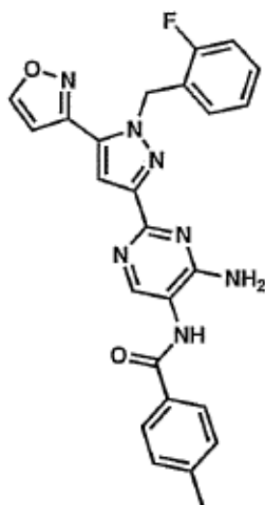


10

El Compuesto **I-172** se sintetizó como un sólido marrón claro (75%) mediante la acilación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2-fluorobenzoilo (3 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,45 (s, 2H).

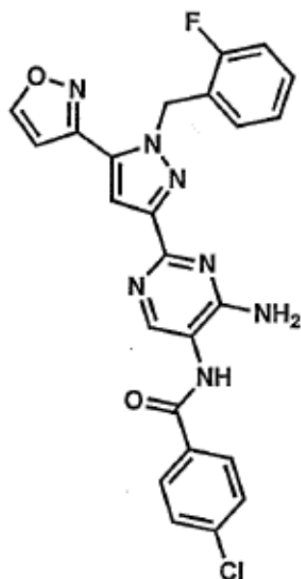
Compuesto I-181



5 El Compuesto **I-181** se sintetizó como un sólido marrón claro (81%) mediante la acilación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 4-metilbenzoilo (2,6 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,73 (br s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,54 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H).

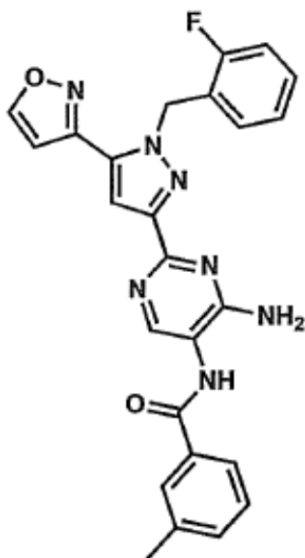
Compuesto I-182



10 El Compuesto **I-182** se sintetizó como un sólido marrón claro (75%) mediante la acilación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 4-clorobenzoilo (2,5 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,50 (br s, 2H).

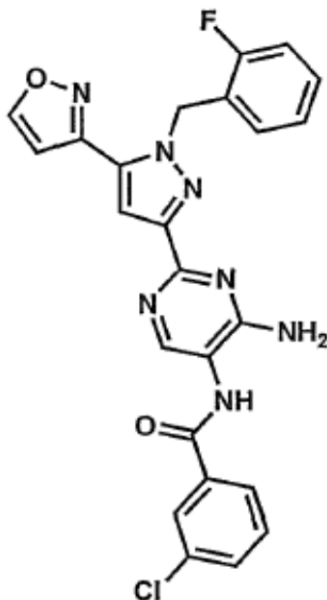
Compuesto I-183



5 El Compuesto **I-183** se sintetizó como un sólido marrón claro (82%) mediante la acilación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 3-metilbenzoilo (2,2 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo parando con una pequeña cantidad de metanol, diluyendo con agua, extrayendo con DCM (3x), secando las capas orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, y concentrando bajo una corriente de nitrógeno. El sólido resultante se trituró con éter dietílico y se filtró.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,71 (br s, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,51 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H).

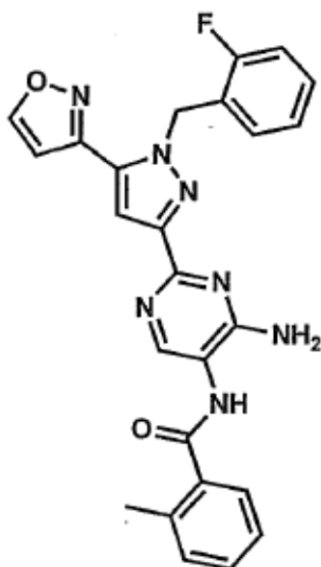
Compuesto I-187



10 El Compuesto **I-187** se sintetizó como un sólido marrón claro (82%) mediante la acilación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 3-clorobenzoilo (2,5 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo parando con una pequeña cantidad de metanol, diluyendo con agua, extrayendo con DCM (3x), secando las capas orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, y concentrando bajo una corriente de nitrógeno.
15 El sólido resultante se trituró con éter dietílico y se filtró.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 5,97 (s, 2H).

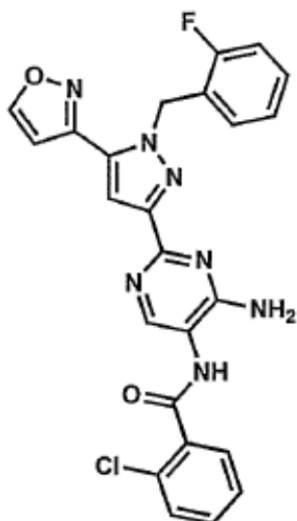
Compuesto I-184



5 El Compuesto **I-184** se sintetizó como un sólido marrón claro (66%) mediante la acilación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2-metilbenzoilo (2,5 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,57 (br s, 2H), 2,56 (s, 3H).

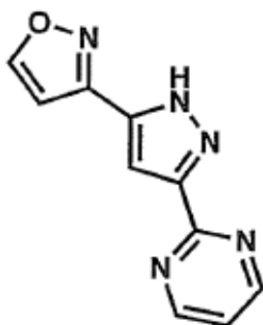
Compuesto I-185



10 El Compuesto **I-185** se sintetizó como un sólido marrón claro (79%) mediante la acilación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2-clorobenzoilo (2,7 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por precipitación directa del compuesto deseado en una mezcla 1:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,50 (td, 2H), 7,48-7,40 (m 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,51 (br s, 2H).

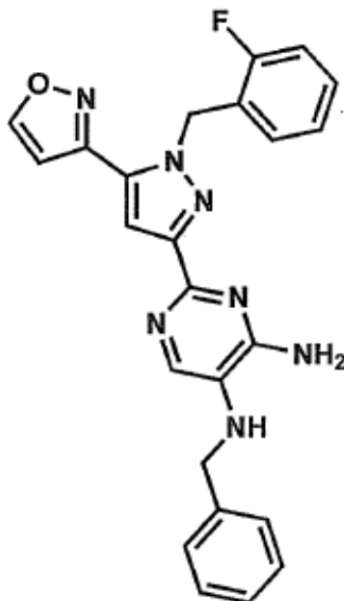
Intermedio 8



Este compuesto se sintetizó por el procedimiento siguiente:

5 A una disolución enfriada a -78°C de 1-(isoxazol-3-il)etanona (2,01 g, 18,09 mmoles) en THF (50 mL) se añadió hexametildisilazida de litio (15,5 mL, 15,50 mmoles) (disolución 1M en tolueno) lentamente. La mezcla de reacción se volvió amarilla anaranjada. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C durante 30 min. Se añadió lentamente pirimidina-2-carboxilato de metilo (2,499 g, 18,09 mmoles) en THF (25 mL) y la agitación continuó a esta temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,83h. Se añadieron EtOH (60 mL), AcOH (6 mL), e hidrato de hidrazina (1,014 mL, 20,81 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2,25h. Se concentró *in vacuo*. La mezcla de reacción se diluyó con agua y éter, y se filtró y se lavó con agua y éter. El éter contenía parte del producto deseado. La RMN es consistente con producto. El producto fue un sólido marrón claro (39%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (d, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,92 (d, 1H).

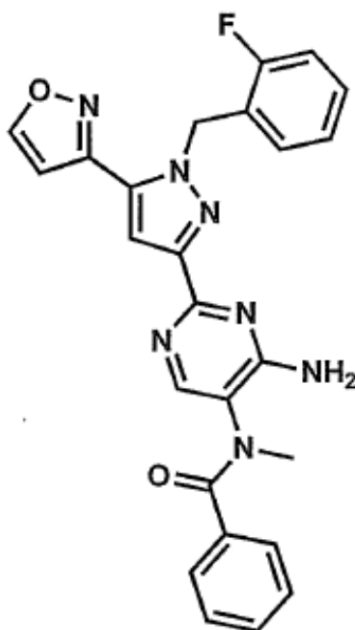
Compuesto I-223



15 A una suspensión de hidrocloreto de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,5-diamina (26,9 mg, 0,069 mmoles) en DCM (3 mL) se añadió benzaldehído (7,01 μl , 0,069 mmoles), trietilamina (0,039 mL, 0,277 mmoles), tamices moleculares en polvo, y triacetoxiborohidruro de sodio (58,8 mg, 0,277 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción pareció pararse en un derivado imina o cíclico. Se añadió agente reductor adicional y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 3,5h, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía, 0-10% de MeOH/DCM. El producto fue un sólido incoloro (18%).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 6H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,10 (br s, 2H), 4,32 (s, 2H).

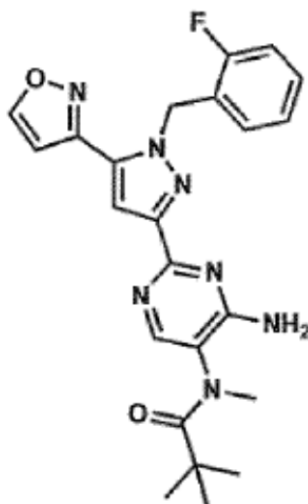
Compuesto I-228



- 5 A una suspensión de hidrocloreto de 2-(1-(2-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)-N5-metilpirimidina-4,5-diamina (50,2 mg, 0,125 mmoles) en DCM (2 mL) y piridina (1,00 mL) se añadió cloruro de benzoilo (39,1 μ l, 0,337 mmoles). La mezcla de reacción tardó un tiempo en ponerse completamente en disolución y se agitó a temperatura ambiente durante ~40 min. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo 3x con DCM, y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El sólido se trituroó con éter y agua, se filtró rindiendo un sólido incoloro como el producto (81 %).

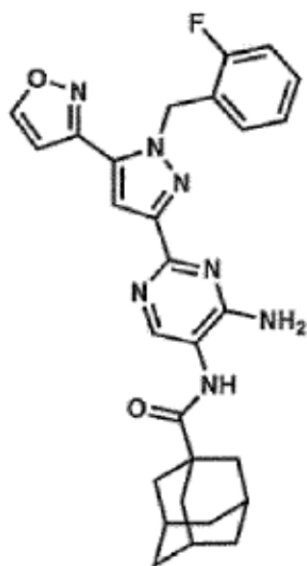
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,34-7,15 (m, 5H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,34 (br s, 2H), 3,36 (s, 3H).

- 10 Compuesto I-234



- 15 A una suspensión de hidrocloreto de 2-(1-(2-(2-fluorobencil)5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)-N5-metilpirimidina-4,5-diamina (44 mg, 0,110 mmoles) en DCM (3 mL) se añadió trietilamina (153 μ l, 1,096 mmoles) seguido de cloruro de pivaloilo (67,4 μ l, 0,548 mmoles). Agitar 3 h 20 min. Se añadió traza de MeOH. La mezcla se concentró, seguido de purificación con cromatografía en gel de sílice (0-30% [MeOH/CH₃CN-1/7]/DCM), rindiendo un sólido incoloro como el producto (86%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,42 (br s, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

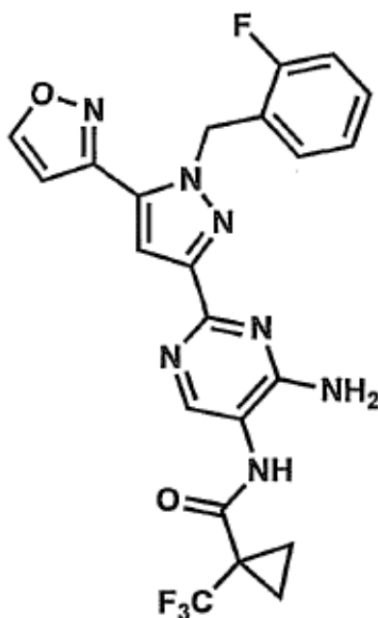
Compuesto de Referencia I-212



5 A una suspensión de hidrocloreto de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,5-diamina (42,5 mg, 0,110 mmoles) y cloruro de (3r,5r,7r)-adamantano-1-carbonilo (63,1 mg, 0,318 mmoles) en DCM (3 mL) se añadió trietilamina (153 μ l, 1,096 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió traza de MeOH. La mezcla de reacción se extrajo con agua y DCM, y se secó con sulfato de magnesio. La mezcla de reacción se trituró con éter y se filtró. El producto fue un sólido incoloro (81%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,10 (br s, 2H), 5,99 (s, 1H), 2,13 (br s, 3H), 2,07-2,04 (br m, 6H), 1,80-1,76 (br m, 6H).

10 Compuesto I-237



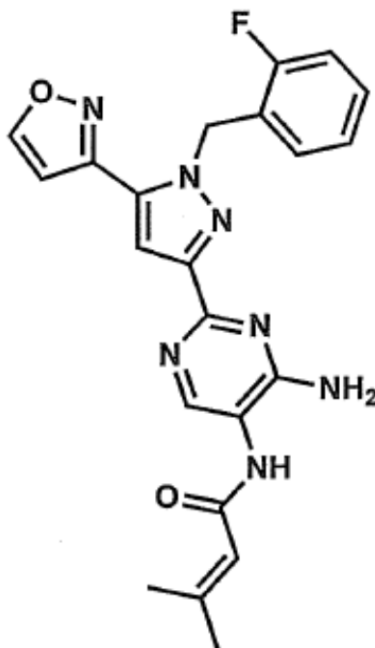
15 A una disolución enfriada en hielo de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (0,180 g, 1,168 mmoles) en DCM (2 mL) se añadió una gota de una disolución de DMF (2 gotas de DMF en 1 mL de DCM). Se añadió cloruro de oxalilo (0,088 mL, 1,003 mmoles) y la mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 1h. Inicialmente el burbujeo repuntó a temperatura ambiente y después por 1 h el burbujeo había de alguna manera disminuido. Después, el 70% de esta disolución (~7 eq de cloruro de ácido) se añadió lentamente a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,5-diamina (0,0401 g, 0,103 mmoles) en DCM (2 mL) y Py (1 mL). El burbujeo resultó al añadirse la disolución (presumiblemente el cloruro de oxalilo permaneció, pero fue degradado por la piridina en la adición). Eventualmente, el SM se puso en disolución, y la mezcla de reacción se agitó ~30 min. La mezcla de reacción se paró por la adición

20

de cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM. El extracto se secó con sulfato de magnesio. El extracto se concentró, y se trituró con éter. La filtración rindió un sólido marrón claro como el producto (69%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,26 (br s, 2H), 1,56 (br s, 2H), 1,41 (dd, 2H).

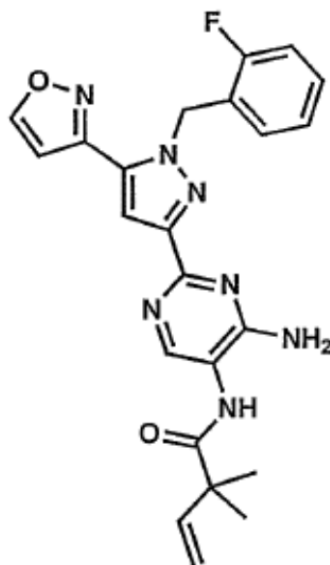
5 Compuesto I-240



10 Este compuesto se sintetizó como un sólido incoloro (79%) mediante la acilación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 3-metilbut-2-enoilo (3 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo parando con una pequeña cantidad de metanol, diluyendo con agua, extrayendo con DCM (3x), secando las capas orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, y concentrando bajo una corriente de nitrógeno. El sólido resultante se trituró con éter dietílico y se filtró.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,77 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,79 (br s, 1H), 5,54 (br s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Compuesto I-246

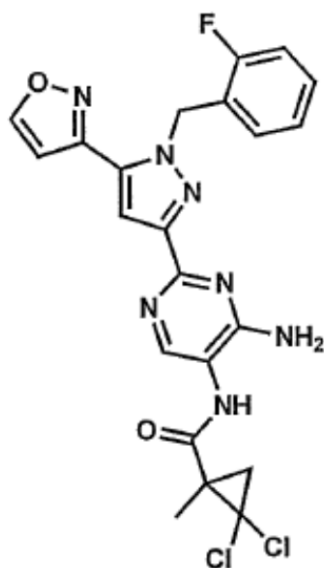


15 A una disolución de ácido 2,2-dimetilbut-3-enoico (135 mg, 1,184 mmoles) en DCM (2 mL) se añadió una gota de una disolución de DMF (2 gotas de DMF en 1 mL de DCM). Se añadió cloruro de oxalilo (0,088 mL, 1,003 mmoles) y

la reacción se llevó hasta rt. La agitación continuó 1,66h. Inicialmente el burbujeo repuntó a rt y después por 1 h el burbujeo había de alguna manera disminuido. Lentamente, el 60% de esta disolución (~5,5 eq de cloruro de ácido) se añadió a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,5-diamina (0,0401 g, 0,103 mmoles) en DCM (2 mL) y Py (1 mL). El burbujeo resultó al añadirse la disolución (presumiblemente el cloruro de oxalilo permaneció, pero fue degradado por la piridina en la adición). Eventualmente, el SM se puso en disolución, y la mezcla se agitó ~30 min. La mezcla de reacción se paró por la adición de cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM. El extracto se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La mezcla se trituró con éter y el sólido se filtró. El producto fue un sólido marrón claro (70%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,44 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,34 (br s, 2H), 1,56 (s, 6H).

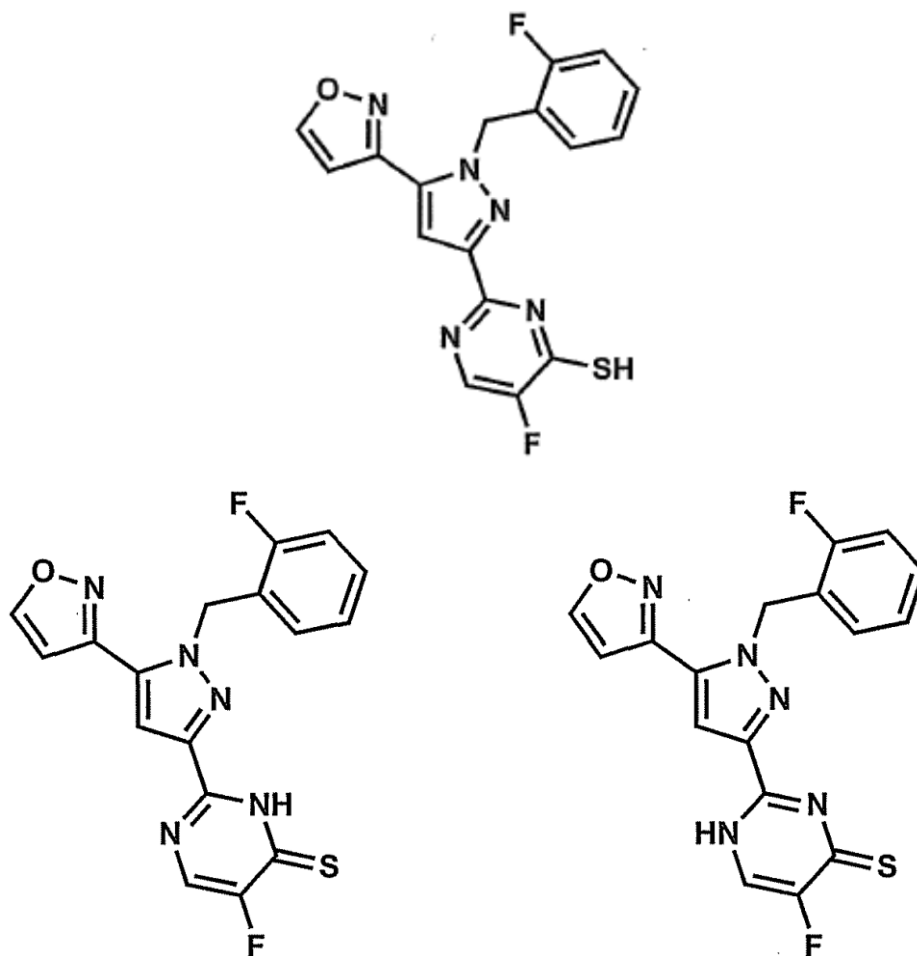
Compuesto I-260



A una disolución de ácido 2,2-dicloro-1-metilciclopropanocarboxílico (192 mg, 1,137 mmoles) en DCM (2 mL) se añadió una gota de una disolución de DMF (2 gotas de DMF en 1 mL de DCM). Se añadió cloruro de oxalilo (0,088 mL, 1,003 mmoles) y la reacción se llevó hasta rt. La agitación continuó 2h. Inicialmente el burbujeo repuntó a rt y después por 1 h había de alguna manera disminuido. Lentamente, el 55% de esta disolución se añadió a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,5-diamina (0,0401 g, 0,103 mmoles) en DCM (2 mL) y Py (1 mL). El burbujeo resultó al añadirse la disolución (presumiblemente el cloruro de oxalilo permaneció, pero fue degradado por la piridina en la adición). Eventualmente, el SM se puso en disolución. La mezcla de reacción se agitó ~30 min, se paró por la adición de cloruro de amonio saturado y se extrajo con DCM. El extracto se secó con sulfato de magnesio, se concentró y se trituró con éter. La mezcla se filtró rindiendo un sólido incoloro (77%) como el producto.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,75 (td, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,34 (br s, 2H), 2,36 (d, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (d, 1H).

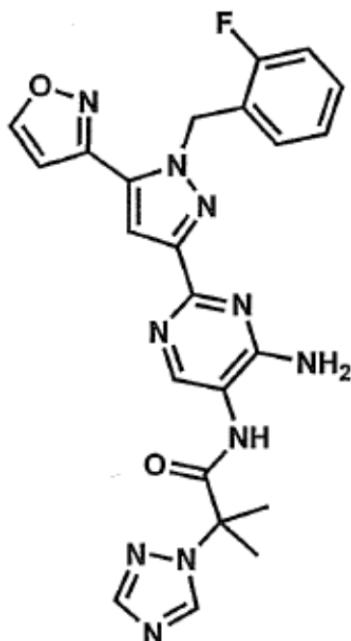
Compuesto I-267



5 A una disolución de 5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-ol (31,4 mg, 0,088 mmoles) en piridina (1,5 mL) se añadió pentasulfuro de fósforo (25,5 mg, 0,115 mmoles). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2h, se añadió más P2S5, y se calentó a reflujo durante 1h. La mezcla se vertió en hielo, se diluyó con DCM/IPA y se extrajo 4x. El extracto se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El producto fue un sólido amarillo (88%). La RMN parece contener bien impurezas muy relacionadas o posiblemente otros tautómeros de la pirimidinona. La RMN puede ser una mezcla de múltiples isómeros tales como el 2^o y 3^{er} compuestos mostrados anteriormente.

10 ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,13 (d, 1H), 8,76-8,73 (m, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72-7,6 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,13 (td, 1H), 7,00 (td, 1H), 5,94 (s, 2H).

Compuesto I-270

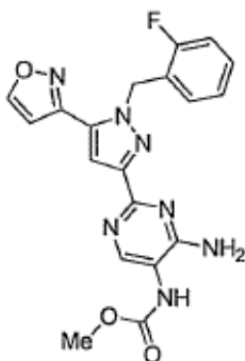


A una suspensión de hidrocloreto de ácido 2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoico (198 mg, 1,031 mmoles) y cloruro de oxalilo (81 μ l, 0,928 mmoles) en DCM (2 mL) se añadió un par de gotas de una disolución de DMF (2 gotas de DMF en 1 mL de DCM). El burbujeo resultó. El rxn se agitó a rt durante ~3h. Un precipitado permaneció al
 5 ponerse el SM en disolución y volvió a aparecer. Lentamente, aproximadamente 3/4 de esta suspensión se añadieron a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,5-diamina (40 mg, 0,103 mmoles) en DCM (2 mL) y Py (1 mL). El material de partida no se puso en disolución. El precipitado permaneció. Se añadió trietilamina (~1 mL). No se observó reacción adicional. Se añadió el resto de la suspensión de 'cloruro de ácido'. Se formó más producto (~1/1). La mezcla se diluyó con agua y DCM,
 10 se extrajo y el extracto se secó con sulfato de magnesio y se concentró. Para separar de la diamina remanente, se llevó a cabo acilación con cloruro de benzoilo. Se aplicó el mismo procesamiento que las otras benzoilaciones anteriores. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-100% [MeOH/CH₃CN-1/7]/DCM) rindió un sólido marrón claro como el producto (28%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H),
 15 7,06 (td, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,80 (td, 1H), 5,94 (s, 2H), 1,95 (s, 6H).

Compuesto I-142

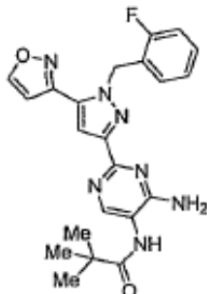
El Compuesto **I-142** se sintetizó como un sólido oscuro (34%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con metilcloroformato (3 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo lavando el sólido crudo obtenido después de procesamiento acuoso con cloruro de amonio y acetato de etilo
 20 con 3:1 éter dietílico / diclorometano.



El producto existe como una mezcla rotamérica por ¹H-RMN. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 7,51 (s, 1H),
 7,33-7,30 (m, 1H), 7,24-7,09 (m, 7H), 6,93 (br s, 1H), 6,96-6,83 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,67 (s, 3H).

Compuesto I-277

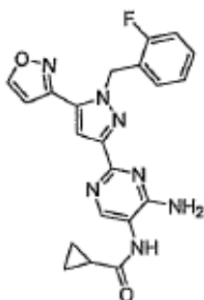
El Compuesto **I-277** se sintetizó como un sólido marrón claro (69%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de pivaloilo (5 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de procesamiento acuoso con cloruro de amonio y acetato de etilo.



5
 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,63 (br s, 2H), 1,35 (s, 9H).

Compuesto I-144

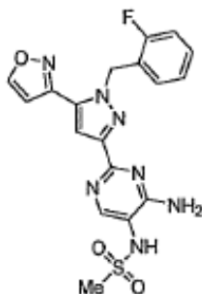
10 El Compuesto **I-144** se sintetizó como un sólido oscuro (31%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,3 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo lavando el sólido crudo obtenido después de procesamiento acuoso con cloruro de amonio y acetato de etilo con éter dietílico.



15 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,10-0,96 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H).

Compuesto I-145

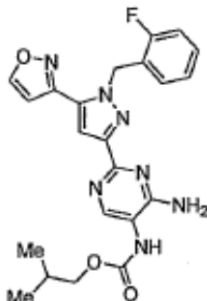
20 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (45%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de metanosulfonilo (1,3 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y acetato de etilo.



1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,88-6,84 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 3,07 (s, 3H).

Compuesto I-150

El Compuesto **I-150** se sintetizó como un sólido marrón claro (53%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con clorofornato de isobutilo (1,9 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (0-5% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y acetato de etilo.

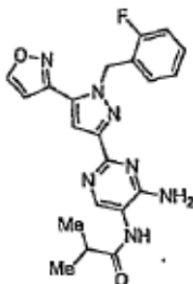


5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (m, 1H), 8,35 (br s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,80 (br s, 2H), 3,85 (d, 2H), 1,85 (sept, 1H), 0,84 (d, 6H).

Compuesto I-165

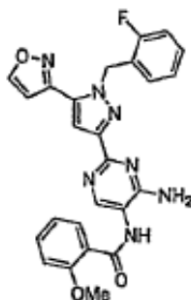
- 10 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (81%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de isobutirilo (2,8 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y acetato de etilo.



- 15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 2,71 (quint, 1H), 1,24 (d, 6H).

Compuesto I-166

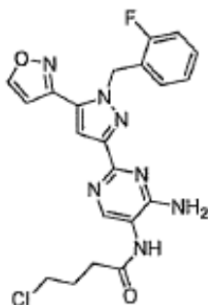
- 20 El Compuesto **I-166** se sintetizó como un sólido blanco (59%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2-metoxibenzoilo (2,0 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). Después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y acetato de etilo, la cromatografía en columna (0-10% metanol en diclorometano) seguido de lavado del producto impuro resultante con éter dietílico proporcionó el compuesto deseado.



- 25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,04 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

Compuesto I-167

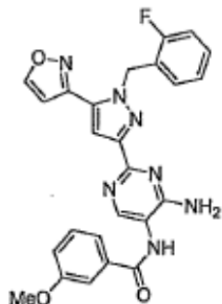
- 5 El Compuesto **I-167** se sintetizó como un sólido rosa (rendimiento cuantitativo) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 4-clorobutanoilo (2,2 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y acetato de etilo.



1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (br s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,12 (br s, 2H), 5,87 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,05 (quint, 2H).

Compuesto I-174

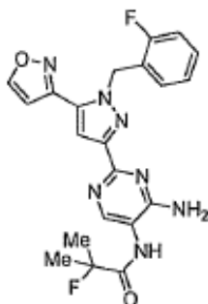
- 10 El Compuesto **I-174** se sintetizó como un sólido oscuro (52%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 3-metoxibenzoilo (1,8 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (30-95% acetato de etilo en hexanos) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y acetato de etilo.



- 15 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,83 (br s, 2H), 5,70 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

Compuesto I-205

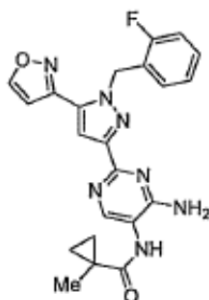
- 20 El Compuesto **I-205** se sintetizó como un sólido (35%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico (2,75 equiv) en presencia de HATU (2,5 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (5 equiv) en acetonitrilo. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con 1 N hidróxido de sodio y acetato de etilo.



- 25 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 1,66 (d, 6H).

Compuesto I-206

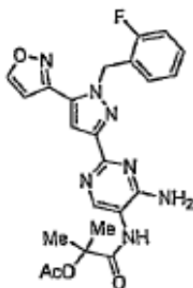
- 5 El Compuesto **I-206** se sintetizó como un sólido naranja (65%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (3,0 equiv) en presencia de HATU (2,5 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (5 equiv) en acetonitrilo. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con 1 N hidróxido de sodio y acetato de etilo.



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,25-1,23 (m, 2H), 0,75-0,72 (m, 2H).

Compuesto I-278

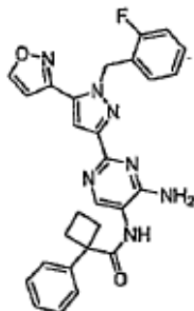
- 10 El Compuesto **I-278** se sintetizó como un sólido oscuro (94%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2-acetoxiisobutirilo (3 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano.



- 15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

Compuesto I-218

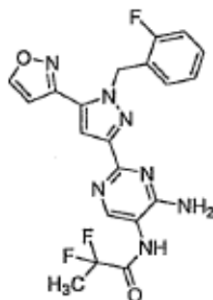
- 20 El Compuesto **I-218** se sintetizó como un sólido blanco (94%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 1-fenilciclobutanocarbonilo (2 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano.



- 25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,85-6,80 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H).

Compuesto I-226

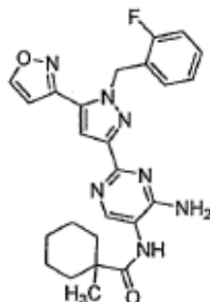
- 5 El Compuesto **I-226** se sintetizó como un sólido blanco (59%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con ácido 2,2-difluoropropanoico (3 equiv) en presencia de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (3 equiv), trietilamina (3 equiv), y 4-dimetilaminopiridina (0,25 equiv) en diclorometano. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de filtración de la mezcla de reacción cruda a través de celite.



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,87-6,83 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 1,90 (t, 3H).

10 Compuesto I-231

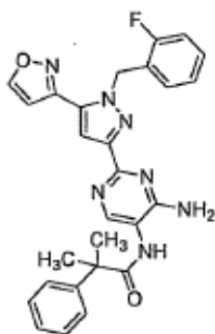
El Compuesto **I-231** se sintetizó como un sólido naranja (86%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 1-metilciclohexanocarbonilo (4,5 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano.



- 15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,63-1,39 (m, 8H), 1,29 (s, 3H).

Compuesto I-236

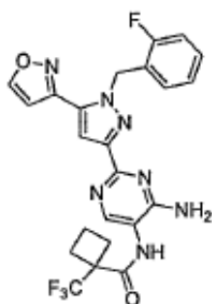
- 20 A una disolución de ácido 2-metil-2-fenilpropanoico (11 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (33 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, este disolvente se eliminó *in vacuo*. El cloruro de ácido rudo se redisolvió en diclorometano y se añadió por partes a una suspensión de Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (2:1) hasta que se observó la ausencia de material de partida por LC/MS. Después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano, la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) no proporcionó un material suficientemente puro.
- 25 La repurificación usando acetato de etilo en hexanos como un eluyente proporcionó el compuesto deseado como un sólido blanco (57%).



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 1,67 (s, 6H).

Compuesto I-243

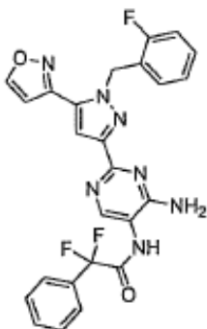
- 5 A una disolución de ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (18 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (16 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, esta mezcla de reacción cruda se añadió por partes a una suspensión de Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (2:1) hasta que se observó el consumo completo del material de partida por LS/MS. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano proporcionó el compuesto deseado como un sólido blanco (74%).



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,87-6,81 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,14-1,97 (m, 2H).

Compuesto I-244

- 15 El Compuesto **I-244** se sintetizó como un sólido amarillo (55%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2,2-difluoro-2-fenilacetilo (10 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). Después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano, la cromatografía en columna (0-10% metanol en diclorometano) seguido de lavado del producto impuro resultante con éter dietílico proporcionó el compuesto deseado.

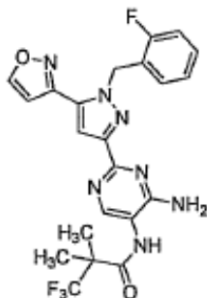


20

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,86-6,82 (m, 2H), 5,95 (s, 2H).

Compuesto I-257

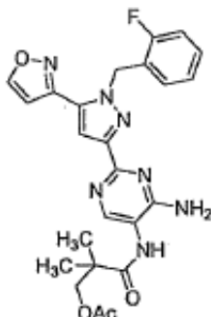
5 A una disolución de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (18 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (16 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, esta mezcla de reacción cruda se añadió por partes a una suspensión de Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (2:1) hasta que se observó el consumo completo del material de partida por LS/MS. Después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano, la cromatografía en columna (0-10% metanol en diclorometano) seguido de lavado del producto impuro resultante con éter dietílico proporcionó el compuesto deseado como un sólido blanco (34%).



10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,87-6,83 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 1,57 (s, 6H).

Compuesto I-280

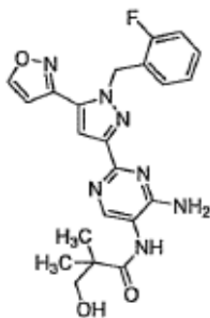
15 A una disolución de ácido 3-acetoxi-2,2-dimetilpropanoico (19 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (14 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, esta mezcla de reacción cruda se añadió por partes a una suspensión de Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (2:1) hasta que se observó el consumo completo del material de partida por LS/MS. Después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano, la cromatografía en columna (50-100% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto deseado como una película amarilla (18%).



20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,01 (dt, 1H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,34 (s, 6H).

Compuesto I-265

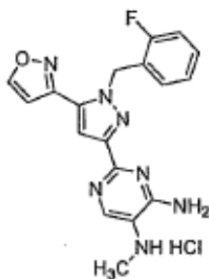
25 A una disolución de Compuesto **I-280** (1 equiv) en tetrahidrofurano, metanol, y agua (3:1:1) se añadió hidróxido de litio (2 equiv). Después de 30 min, la disolución se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. Al sólido crudo se añadió éter dietílico, y la filtración proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (84%).



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,26 (s, 6H).

Compuesto I-143

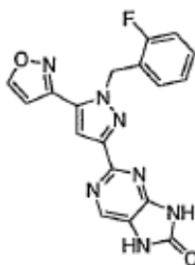
- 5 Se agitaron (4-amino-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-5-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo y ácido clorhídrico (disolución 4 N en dioxano, 55 equiv) durante 15 minutos. La eliminación de disolvente bajo una corriente de nitrógeno proporcionó el producto deseado como un sólido (rendimiento cuantitativo).



- 10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,91 (s, 3H).

Compuesto I-281

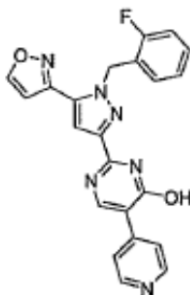
- 15 A una suspensión de Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (2:1) se añadió cloroformato de fenilo (10 equiv). Después de 25 min, la disolución se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación del producto crudo por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) suministró el producto tetracilado. Este compuesto se trató con 1 N NaOH metanólica. Después de agitar durante 20 min, el metanol se eliminó *in vacuo* y el residuo crudo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) rindió el producto deseado como un sólido blanco (16%, 2 etapas).
- 20



^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,91 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 5,90 (s, 2H).

- 25 Compuesto I-163

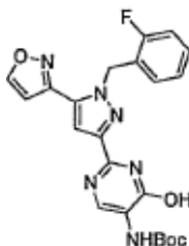
- 5 Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (1 equiv) y 3-(dimetilamino)-2-(piridin-4-il)acrilato de metilo (3 equiv) se agitó a 90°C en etanol durante 23 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-50% 7:1 acetonitrilo:metanol en diclorometano) suministró producto impuro. Los lavados sucesivos con éter dietílico y diclorometano proporcionaron el producto deseado como una película amarilla (0,3%).



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (m, 1H), 8,77 (d, 2H), 8,69 (br s, 1H), 8,51 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,05 (s, 2H).

Compuesto I-164

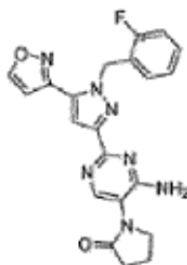
- 10 Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (1 equiv) y 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo (3 equiv) se agitó a 90°C en etanol durante 23 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-100% acetato de etilo en hexanos) suministró producto impuro. El lavado del material resultante con éter dietílico proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (8%).



- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (br s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,32 -7,26 (m, 3H), 7,10-7,04 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Compuesto I-169

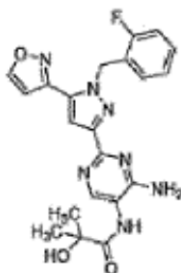
- 20 A una disolución de Compuesto **I-167** (1 equiv) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (1 equiv). Después de agitar durante 15 min, la disolución se vertió en agua y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, el disolvente se eliminó *in vacuo*, y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (66%).



- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,65 (br s, 2H), 3,88 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,29 (quint, 2H).

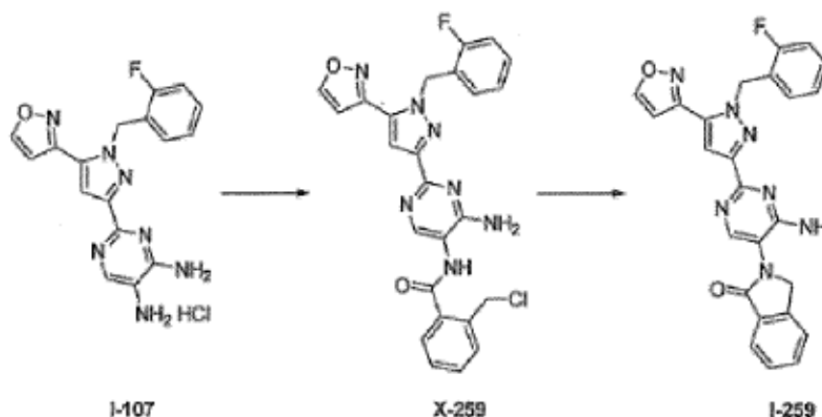
Compuesto I-209

- 5 A una disolución de acetato de 1-((4-amino-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-5-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo en tetrahidrofurano, metanol, y agua (3:1:1) se añadió hidróxido de litio (1 equiv). Después de agitar durante 30 min, la disolución se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (94%).



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, 1H), 8,25(s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,86 -6,82 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 1,49 (s, 6H).

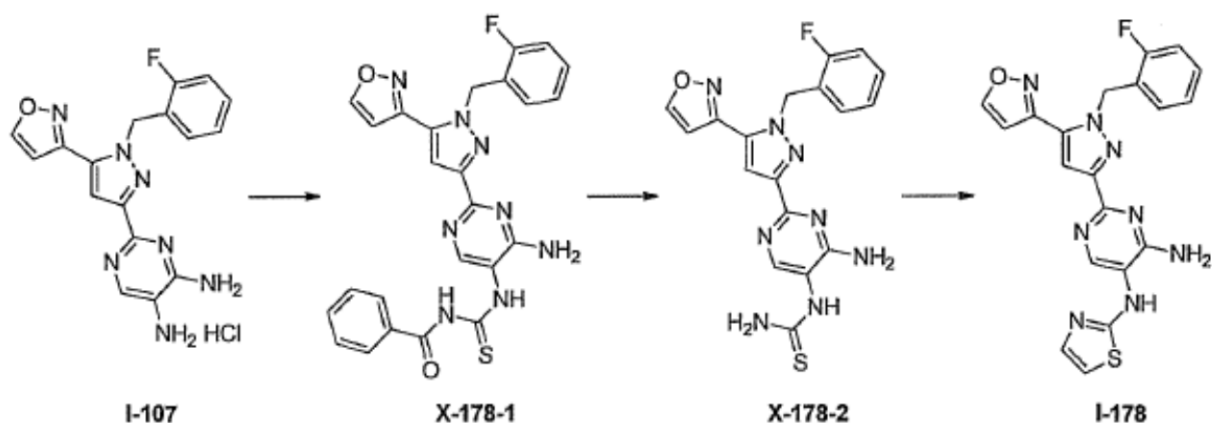
- 10 Compuesto de Referencia 1-212



- 15 Una disolución de cloruro de 2-(clorometil)benzoilo crudo (preparado calentando una mezcla sin disolvente de isobenzofuran-1(3H)-ona (14,5 equiv) y PPh_3Cl_2 (15,1 equiv) a 180°C durante 4 h) en diclorometano se añadió por partes a una suspensión de Compuesto **I-107** en diclorometano y piridina (2:1) hasta que la mitad del material crudo se añadió y la disolución se volvió homogénea. La disolución se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, el disolvente se eliminó *in vacuo*, y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) proporcionó el intermedio **X-259** como una película amarilla (12%). El intermedio cloruro de bencilo se agitó con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (28 equiv) en diclorometano durante
- 20 1,5 h. La disolución se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, el disolvente se eliminó *in vacuo*, y la purificación por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (52%).

LRMS Calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,16, observado 468,1.

- 25 Compuesto I-178

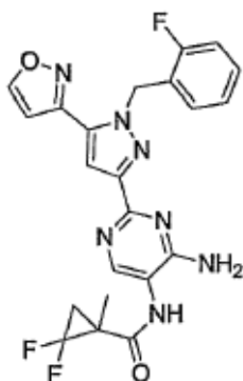


Se añadió isotiocianato de benzoilo (1,3 equiv) a una disolución de Compuesto **I-107** (1,0 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 equiv) en acetona. Después de agitar durante 15 minutos, la disolución se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) proporcionó el intermedio **X-178-1** como un sólido marrón. A una disolución de metanol y agua (2:1) del intermedio se añadió carbonato de potasio (3 equiv). Después de 1,25 h, la disolución se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto crudo intermedio **X-178-2** como una película. Este intermedio se trató con 2-cloro-1,1-dimetoxietano (1.090 equiv) y monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (1,3 equiv) a 60°C durante 1,25 h, punto en el que la mezcla de reacción se vertió en carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado **I-178** (10%, 3 etapas).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (br s, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 3H), 5,98 (s, 2H).

Compuesto I-245

A una disolución de ácido 2,2-difluoro-1-metilciclopropanocarboxílico (135 mg, 0,995 mmoles) (10 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (9 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, esta mezcla de reacción cruda se añadió por partes a una suspensión de Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (2:1) hasta que se observó el consumo completo del material de partida por LC/MS. La purificación por precipitación de éter dietílico después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano proporcionó el compuesto deseado como un sólido blanquecino (76%).

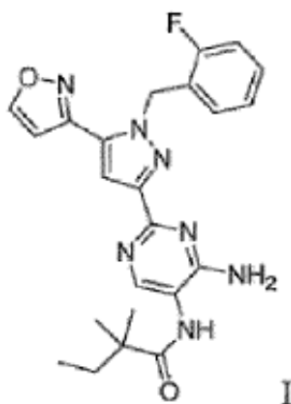


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,42 (br, s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,15-7,30 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,31 (br, s, 2H), 2,29-2,36 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,39-1,46 (m, 1H).

Compuesto I-247

Este compuesto se sintetizó como un sólido blanquecino (57%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (3 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación

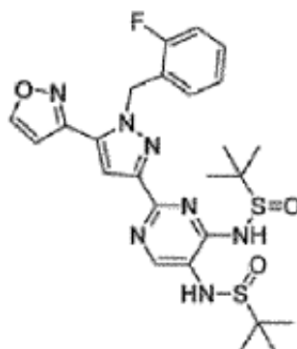
se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (10% de una mezcla 7:1 acetonitrilo/metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano.



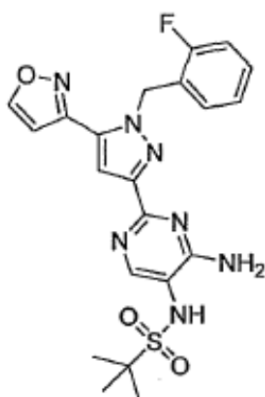
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 6,93-7,04 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,39 (br. s, 2H), 1,70 (q, 2H), 1,33 (s, 6H), 0,97 (t, 3H).

Compuesto de Referencia I-250 y Compuesto I-251

10 Los Compuestos **I-250** y **I-251** se sintetizaron mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de 2-metilpropano-2-sulfínico (6 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (3% a 8% de una mezcla 7:1 acetonitrilo/metanol en diclorometano) durante 40 minutos) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano. El Compuesto **I-250** se aisló como un sólido blanquecino (19%) mientras el compuesto **I-251** se aisló como un sólido marrón claro (12%).



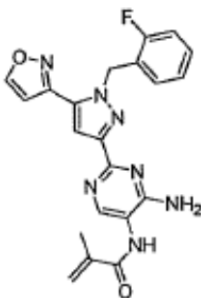
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,31 (s, 9H).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (dd, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (s, 1H, isocrono con CDCl_3), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,80 (br. s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Compuesto I-258

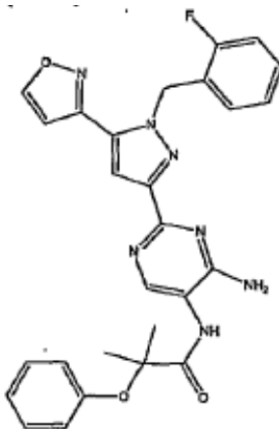
Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo (13%) mediante una condensación mediada por microondas llevada a cabo a 100°C del Compuesto **I-107** (1 equiv) con bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo (10 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,5 equiv) en una disolución (1:1) de diclorometano/dimetilformamida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash (0-5% metanol en diclorometano) del sólido crudo obtenido después de procesamiento con agua y diclorometano.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,49 (br s, 2H), 2,08 (s, 3H).

10 Compuesto I-230

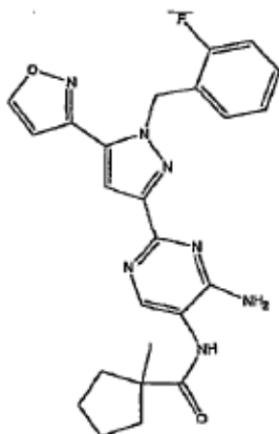
A una disolución de ácido 2-metil-2-fenoxipropanoico (4,5 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (6,8 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, este disolvente se eliminó *in vacuo*. El cloruro de ácido crudo se redisolvió en diclorometano y se añadió por partes a una suspensión de Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (2:1) hasta que se observó la ausencia de material de partida por LC/MS. Después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano, la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (50% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto deseado como un sólido blanco (71%).



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (app. t, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 5H), 6,87 (d, 1H), 6,84 (app. t, 1H), 5,96 (s, 2H), 1,65 (s, 6H).

Compuesto I-256

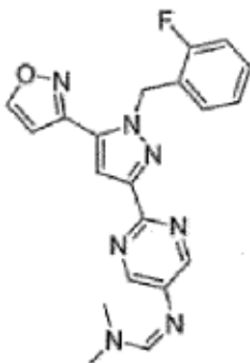
A una disolución de ácido 1-metilciclopentanocarboxílico (6,8 equiv) en diclorometano se añadió cloruro de oxalilo (6,1 equiv) y *N,N*-dimetilformamida catalítica. Una vez cesó la evolución de gas, esta mezcla de reacción cruda se añadió por partes a una suspensión de Compuesto **I-107** (1 equiv) en diclorometano/piridina (1:1) hasta que se observó la ausencia de material de partida por LC/MS. Después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano, la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (50-70% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto deseado como un sólido blanquecino (60%).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,95 (app. t, 1H), 6,76 (app. t, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 3H).

5 Compuesto de Referencia I-249

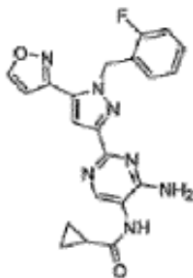
Una disolución de 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboximidamida D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (1 equiv) y perclorato de N-(3-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)aliliden)-N-metilmetanaminio (1,5 equiv) se agitaron a 60°C en piridina durante 4 h. Se añadió agua y el producto se recogió por filtración como un sólido oscuro (80%).



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (br s, 2H), 8,44 (d, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (app. t, 1H), 6,96 (app. t, 1H), 6,85 (app. t, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,14 (s, 6H).

Compuesto I-144

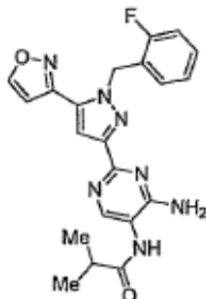
15 El Compuesto **I-144** se sintetizó como un sólido oscuro (31%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,3 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo por lavado del sólido crudo obtenido después de procesamiento acuoso con cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo con éter dietílico.



20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,10-0,96 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H).

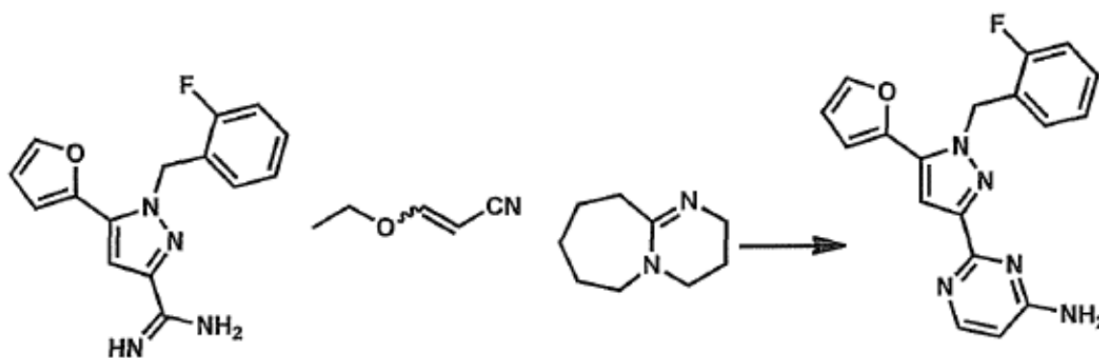
Compuesto I-165

El Compuesto **I-165** se sintetizó como un sólido blanco (81%) mediante la condensación del Compuesto **I-107** (1 equiv) con cloruro de isobutirilo (2,8 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol en diclorometano) después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y acetato de etilo.



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 2,71 (quint, 1H), 1,24 (d, 6H).

Compuesto I-284

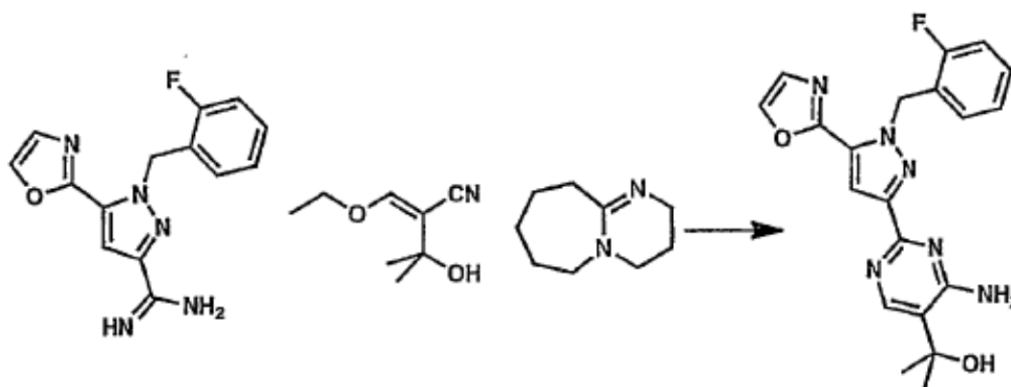


10

Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que $\text{R}^c = 2\text{-furo}$, y $(\text{J}^b)_n = 2\text{-fluoro}$) (811 mg, 1 equiv), 3-etoxiacrilnitrilo (1,39 g, 5 equiv) y DBU (430 μL , 1 equiv) se agitó a 90°C en tolueno durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0 a 40% 7:1 Acetonitrilo:metanol en diclorometano) proporcionó 167 mg (17%) del compuesto deseado como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CDOD) 8,30 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,47-6,40 (m, 2H), 6,34 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,20 (bs, 2H).

Compuesto I-146



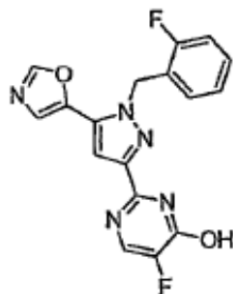
Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que $\text{R}^c = 2\text{-oxazolilo}$, y $(\text{J}^b)_n = 2\text{-fluoro}$) (150 mg, 1 equiv), (Z)-2-(etoximetileno)-3-hidroxi-3-metilbutanonitrilo (300 mg, 2 equiv) y DBU (147 μL , 1 equiv) se agitó a

20

90°C en etanol durante 24 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-50% acetona en hexanos) proporcionó 15,0 mg (3 %) del compuesto deseado como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDOD_3) 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,14-7,00 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,11 (s, 2H), 1,61 (s, 6H).

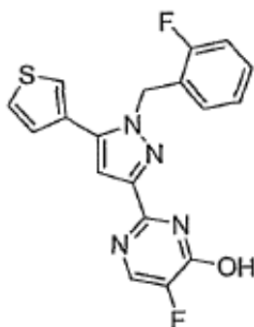
5 Compuesto I-303



10 Una disolución de D4 (del Ejemplo 7: Procedimiento General F) (en el que $\text{R}^c = 5\text{-oxazolilo}$, y $(\text{J}^B)_n = 2\text{-fluoro}$) (1 equiv) y 3-(dimetilamino)-2-fluoroacrilato de etilo (3 equiv) se agitó a 85°C en etanol durante 5 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-50% 7:1 acetonitrilo:metanol en diclorometano) suministró el compuesto deseado como un sólido amarillo (5%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,25 (bs, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (dt, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 5,66 (s, 2H) ppm.

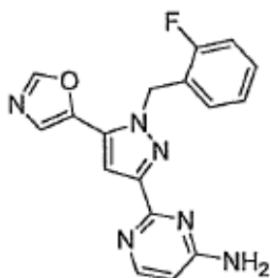
Compuesto I-302



15 Una disolución de D4, del Ejemplo 7: Procedimiento General F (en el que $\text{R}^c = 3\text{-tiofenilo}$, y $(\text{J}^B)_n = 2\text{-fluoro}$) (1 equiv) y 3-(dimetilamino)-2-fluoroacrilato de etilo (3 equiv) se agitó a 85°C en etanol durante 3 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-100% acetato de etilo en diclorometano) suministró el compuesto deseado como un sólido blanquecino (13%).

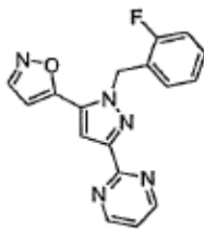
20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 5,60 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-296



25 Este compuesto se sintetizó como un sólido rosa (58% de rendimiento en 4 etapas) siguiendo el Procedimiento General D usando 5-acetiloxazol encaminado a la unidad de partida requerida 1-(2-fluorobencil)-5-(oxazol-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. Se usó piridina como disolvente en la reacción de ciclación.

la etapa 3. La base y disolvente usados en la etapa 3 fueron hidruro de sodio (1,1 equiv) y *N,N*-dimetilformamida, respectivamente.

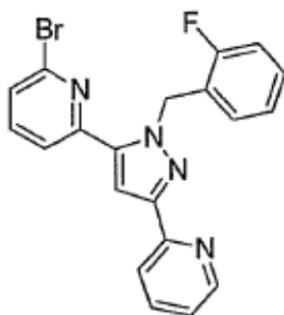


5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 2H), 8,28 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,86 (s, 2H).

Compuestos I-313 y I-308

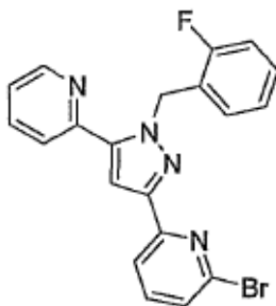
2-Bromo-6-(1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)piridina

10 **I-313** y 2-Bromo-6-(1-(2-fluorobencil)-5-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)piridina (**I-308**) se sintetizaron como un sólido blanquecino (12% de rendimiento en 3 etapas) y un sólido amarillo (12% de rendimiento en 3 etapas) respectivamente siguiendo el Procedimiento General A usando 1-(6-bromopiridin-2-il)etanona, y picolinato de metilo en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 3.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (app. t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,96 (app. t, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,08 (s, 2H) ppm.

15 MS: $[\text{M}+\text{H}] = 409$ y 411.

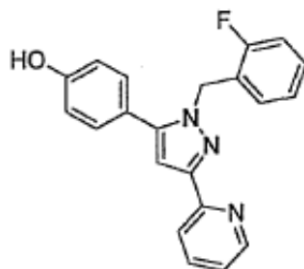


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57 (app. t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,86 (app. t, 1H), 6,12 (s, 2H) ppm.

MS: $[\text{M}+\text{H}] = 409$ y 411.

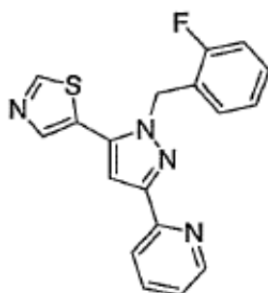
20 Los compuestos siguientes se prepararon mediante el Procedimiento General A, p. 53. Sólo se incluyen los datos estructurales y de RMN.

Compuesto I-310



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,63 (ddd, 1H), 8,01 (ddd, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,22 -7,25 (m, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 2H), 7,03 - 7,05 (m, 1H), 6,98 - 7,01 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 6,83 - 6,86 (m, 2H), 5,45 (s, 2H).

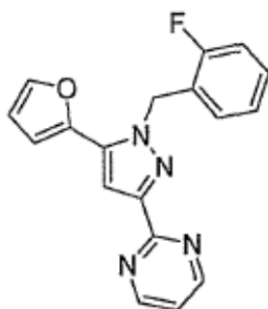
Compuesto I-311



5

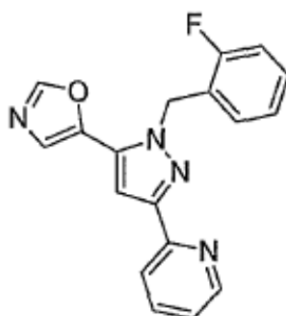
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,84 (s, 1H), 8,64 - 8,66 (m, 1H), 7,99 - 8,01 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,02 - 7,09 (m, 2H), 6,85 - 6,89 (m, 1H), 5,58 (s, 2H).

Compuesto I-306



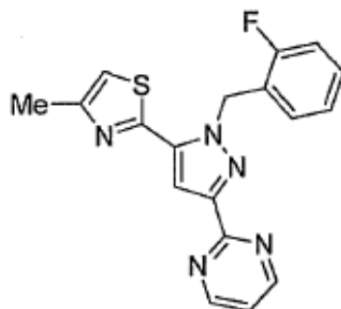
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,82 (d, 2H), 7,45 - 7,46 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17 - 7,19 (m, 2H), 7,02 - 7,07 (m, 1H), 6,96 - 6,99 (m, 1H), 6,85 - 6,89 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,42 - 6,44 (m, 1H), 5,00 (s, 2H).

Compuesto I-285



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,59 - 8,60 (m, 1H), 7,92 - 7,94 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,16 - 7,23 (m, 3H), 7,13 (br. s, 1H), 6,95 - 7,03 (m, 2H), 6,86 - 6,88 (m, 1H), 5,63 (s, 2H).

Compuesto I-294

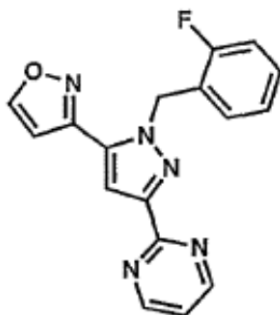


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,83 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 6,87 - 7,02 (m, 3H), 6,15 (s, 2H), 2,43 (d, 3H).

5 Ejemplo 11: Procedimiento General H

Este procedimiento general, descrito a continuación, puede usarse para sintetizar varios compuestos, tales como Compuesto I-195.

Compuesto I-195

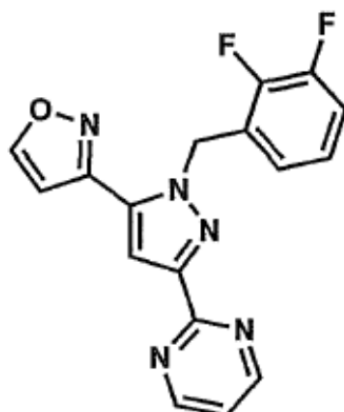


- 10 A una suspensión de 3-(3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)isoxazol (Intermedio 8, 73,9 mg, 0,347 mmoles) y carbonato de cesio (181 mg, 0,555 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,059 mL, 0,485 mmoles). La suspensión se calentó hasta 60°C durante 1h, punto en el que la disolución se había vuelto amarilla clara. El análisis por LCMS indicó la ausencia del material de partida. La disolución heterogénea se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hex 10-100%). El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto fue un sólido incoloro (23%).
- 15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,02 (td, 1H), 6,96 (td, 1H), 6,84 (td, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,03 (s, 2H).

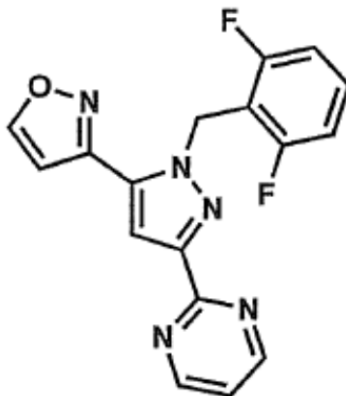
Los compuestos siguientes se sintetizaron según el Procedimiento General H

Compuesto I-198



Se usó el Procedimiento General H para sintetizar el Compuesto **I-198**. La alquilación se realizó con 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno. El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto fue un sólido incoloro (19%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 2H), 6,06 (s, 2H).

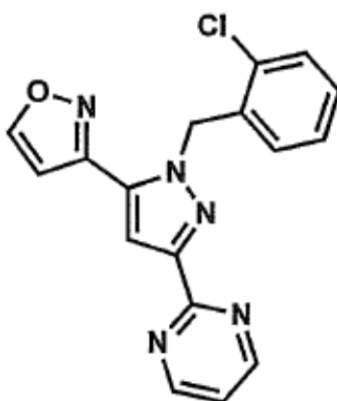
5 Compuesto I-199



Se usó el Procedimiento General H para sintetizar el Compuesto **I-199**. La alquilación se realizó con 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno. El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto fue un sólido incoloro (20%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,07 (s, 2H).

10

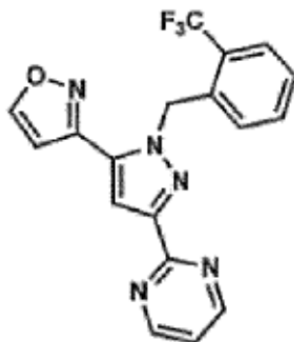
Compuesto I-200



Se usó el Procedimiento General H para sintetizar el Compuesto **I-200**. La alquilación se realizó con 1-(bromometil)-2-clorobenceno. El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto fue un sólido incoloro (21%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (dd, 2H), 8,45 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (dt, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,60-6,55 (m, 2H), 6,05 (s, 2H).

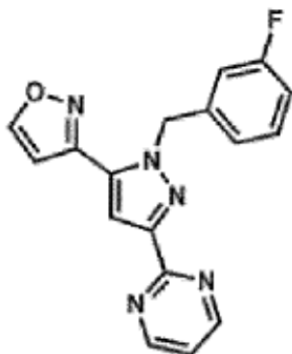
15

Compuesto I-201



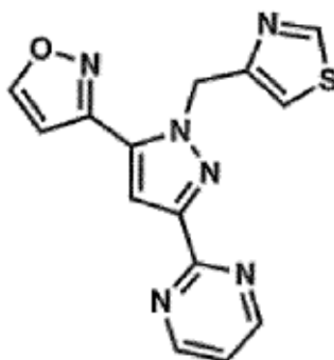
Se usó el Procedimiento General H para sintetizar el Compuesto **1-201**. La alquilación se realizó con 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno. El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto es un sólido incoloro (17%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 3H), 6,59 (d, 1H), 6,55-6,52 (m, 1H), 6,21 (s, 2H).

Compuesto 1-202



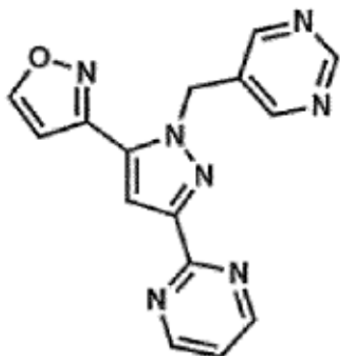
Se usó el Procedimiento General H para sintetizar el Compuesto **1-202**. La alquilación se realizó con 1-(bromometil)-3-fluorobenceno. El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto fue un sólido incoloro (20%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 2H), 8,46 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 6,96 (dt, 1H), 6,90 (td, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,96 (d, 2H).

Compuesto de Referencia 1-204



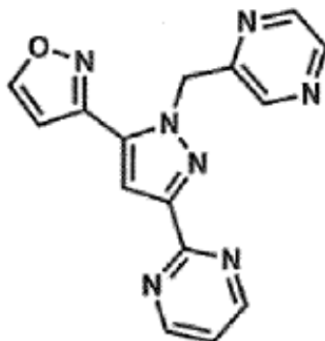
Se usó el Procedimiento General H para sintetizar el Compuesto **1-204**. La alquilación se realizó con hidrocloreto de 4-(clorometil)tiazol. El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto fue un sólido amarillo (23%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 2H), 8,75 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,13 (s, 2H).

Compuesto de Referencia I-208



5 Se usó el Procedimiento General H para sintetizar el Compuesto **I-208**. La alquilación se realizó con 5-(clorometil)pirimidina. El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto es un sólido incoloro (5,6%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,12 (s, 1H), 8,85 (d, 2H), 8,80 (s, 2H), 8,50 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,02 (s, 2H).

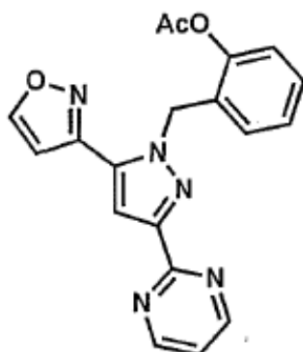
Compuesto de Referencia 1-221



10 Se usó el Procedimiento General H para sintetizar el Compuesto **I-221**: La alquilación se realizó con 2-(clorometil)pirazina. El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto fue un sólido oscuro (63%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, 2H), 8,47 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,15 (s, 2H).

Compuesto I-207

Etapa 1: síntesis del alcohol protegido



15 Se usó el Procedimiento General H para sintetizar acetato de 2-((5-(isoxazol-3-yl)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)fenilo. La alquilación se realizó con acetato de 2-(clorometil)fenilo. El compuesto anterior es el isómero más polar de la alquilación del pirazol central. El producto fue un sólido incoloro (56%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 3H), 6,49 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

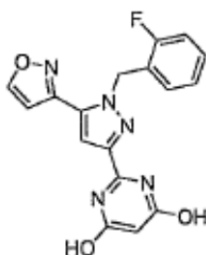
20 Etapa 2: hidrólisis

- 5 El Compuesto **I-207** se sintetizó como un sólido blanco (60%) mediante la hidrólisis de acetato de 2-((5-(isoxazol-3-il)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)fenilo (1 equiv) con monohidrato de hidróxido de litio (2,0 equiv) en una disolución de THF/metanol/agua (3:1:1). La purificación se llevó a cabo por: (i) acidificación de la mezcla de reacción cruda con 1N HCl; (ii) concentración cerca de sequedad *in vacuo*; y (iii) precipitación del compuesto deseado en una mezcla 3:1 de éter dietílico y agua seguido de filtración.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9,77 (bs, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,87 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,66 (ddd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 5,78 (s, 2H) ppm.

Compuesto I-261

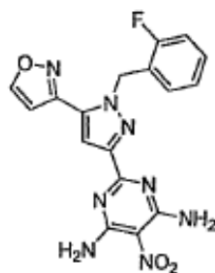
- 10 El Compuesto **I-261** se sintetizó como un sólido blanco (42%) mediante la condensación mediada por microondas llevada a cabo a 150°C entre 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboximidamida (1 equiv) y malonato de dietilo (15 equiv). La purificación se llevó a cabo en primer lugar diluyendo la mezcla de reacción con una mezcla de diclorometano/metanol (1:1) seguido de filtración y lavado del sólido crudo con una mezcla (1:1) diclorometano/metanol.



- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,13 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,12 (dt, 1H), 6,99 (dt, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,34 (s, 1H).

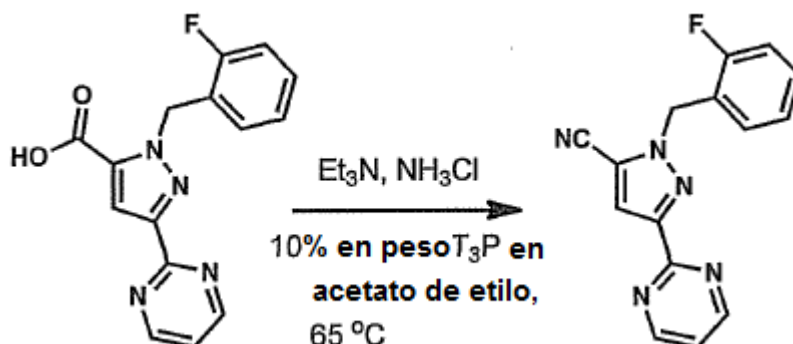
Compuesto I-283

- 20 El Compuesto **I-283** se sintetizó como un sólido blanco (17%) en un proceso de dos etapas empezando a partir del Compuesto **I-270**. En la primera etapa, el Compuesto **I-270** (1 equiv) se hizo reaccionar con cloruro de fosforilo (25 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 equiv) para rendir el compuesto intermedio 2,4-cloro-3-nitropirimidina. Este sólido crudo se aisló después de un procesamiento acuoso con bicarbonato de sodio y diclorometano. La segunda etapa se llevó a cabo por tratamiento del intermedio crudo con 7N amoníaco en metanol (20 equiv) a 50°C. El sólido se obtuvo por filtración y lavado del residuo con metanol.



- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (d, 1H), 8,65 (br s, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (dt, 1H), 6,84 (dt, 1H), 5,89 (s, 2H).

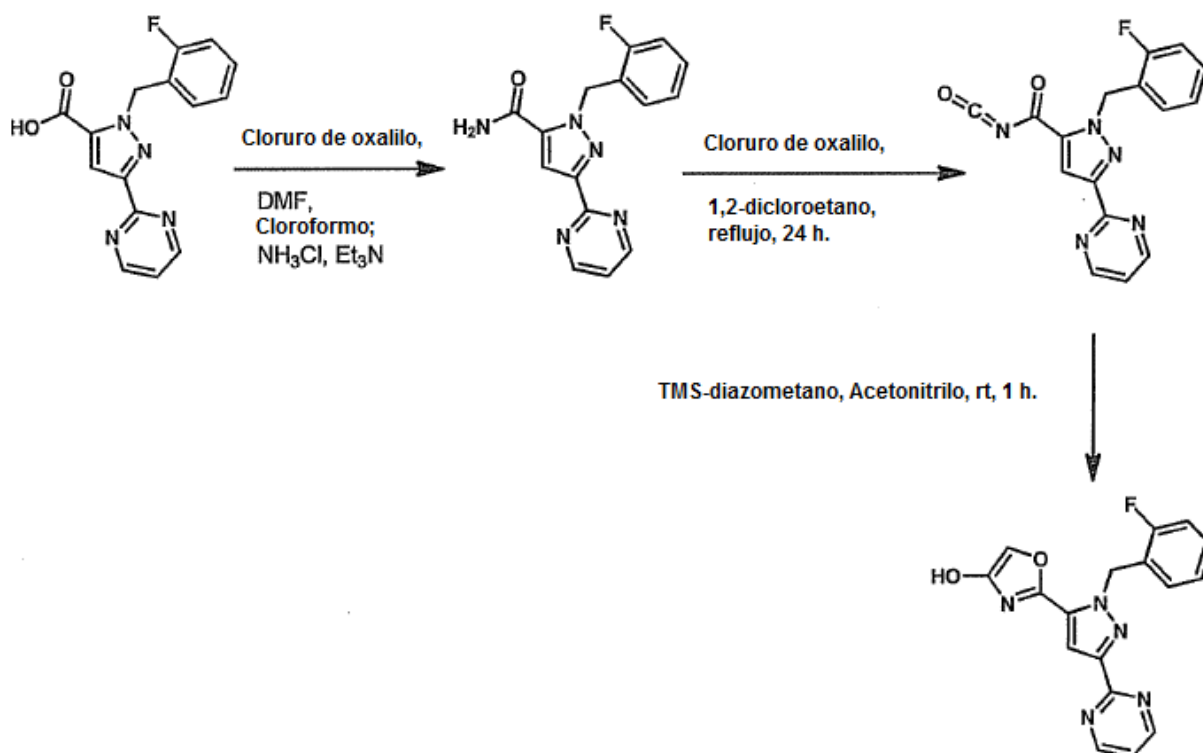
Compuesto I-293



5 Una disolución de ácido 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico, intermedio **8** (100 mg, 1 equiv), trietilamina (51 μL , 1,1 equiv), cloruro de amonio (27 mg, 1,5 equiv) y anhídrido propilfosfónico [50% en peso en acetato de etilo] (1,0 mL, 5,0 M) se calentó hasta 65°C durante 3 días. La mezcla se vertió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml x 2). La capa orgánica se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar aceite. La purificación por cromatografía en columna (0 a 80% acetato de etilo en hexanos) proporcionó 19 mg del producto deseado (19%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 5,70 (s, 2H).

10 Compuesto I-295



Etapa 1: Síntesis de 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida:

15 A una mezcla de ácido 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico, intermedio **9** (133 mg, 1 equiv) y cloruro de oxalilo (60 μL , 1,5 equiv) en cloroformo (2,2 ml), se añadió DMF (3 μL , 0,1 equiv). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente y hasta que cesó el burbujeo. Después, a esta mezcla, se añadió una disolución de 0,5 M amoníaco en dioxano (2,7 ml, 3,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró en vacío. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar 120 mg de 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (91 %) como un sólido naranja. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,39-7,21 (m, 3H), 7,19-7,26 (m, 2H), 5,69 (s, 2H).

20

Etapa 2: Síntesis de isocianato de 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo:

Una mezcla de 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (120 mg, 1 equiv) y cloruro de oxalilo (106 μ l, 3 equiv) en 1,2-dicloroetano (2,0 ml) se calentó hasta reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna (0 a 100% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 68 mg de isocianato de 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo (52% de rendimiento) como un sólido marrón.

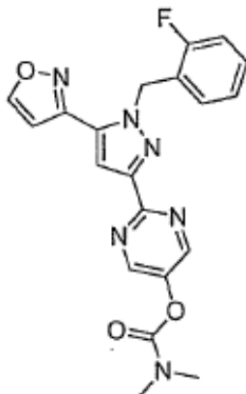
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (bs, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,39-7,21 (m, 3H), 7,12-6,71 (m, 2H), 5,82 (s, 2H).

Etapa 3: Síntesis del compuesto **I-295**:

A una disolución de isocianato de 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo (68 mg, 1 equiv) en acetonitrilo (1,0 ml), se añadió una disolución 2,0 M de TMS-diazometano en éter dietílico (126 μ l, 1,2 equiv). Se observó un proceso exotérmico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró en vacío. Se purificó por cromatografía en columna (0 a 100% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 24 mg del compuesto del título (33% de rendimiento) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 2H), 6,05 (s, 2H).

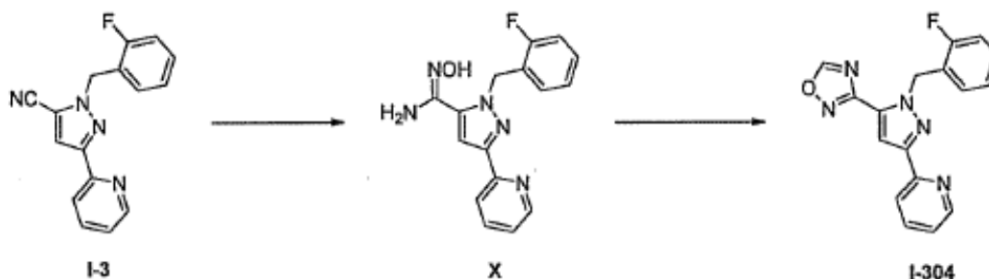
Compuesto I-274



Este compuesto se sintetizó como un sólido blanquecino (72%) mediante la condensación mediada por hidruro de sodio (1,75 equiv, 60% en aceite de dispersión) de **I-255** (1 equiv) con cloruro dimetilcarbámico (1 equiv). La purificación se llevó a cabo mediante lavado del sólido residual con éter dietílico después de un procesamiento acuoso con cloruro de amonio y diclorometano (y concentración posterior de orgánicos).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,07 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,09 (dt, 1H), 6,90 (dt, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,92 (s, 3H) ppm.

Compuesto I-304

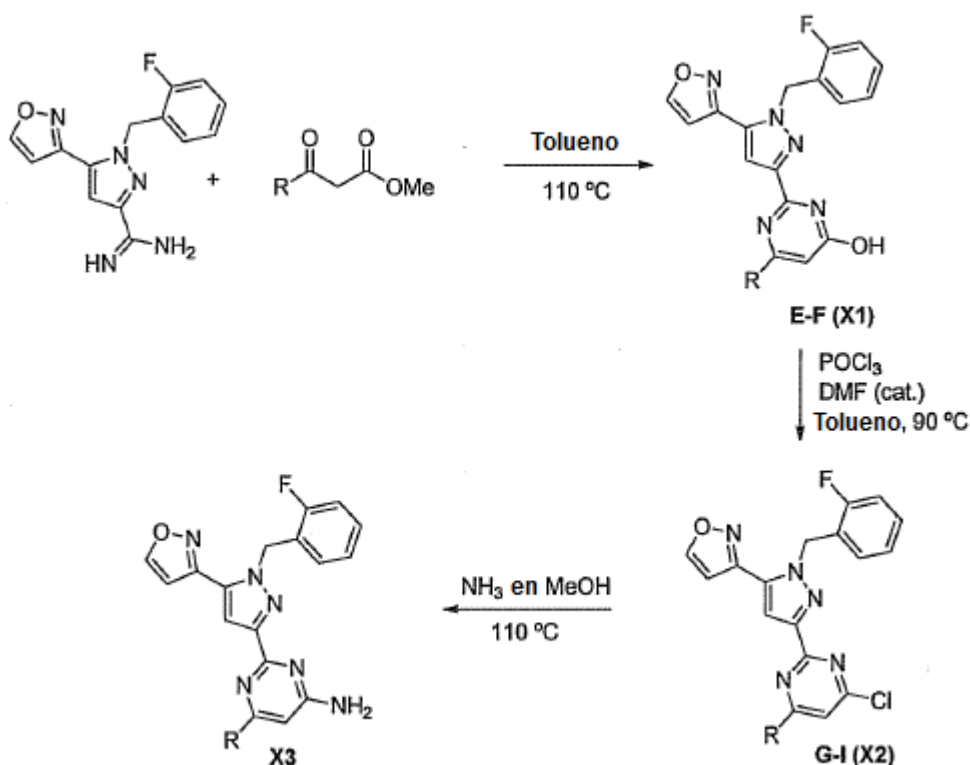


A una disolución de **I-3** (6,1 mg, 0,02 mmoles) y carbonato de potasio (12,1 mg, 0,09 mmoles) en etanol (438 μ L) se añadió hidrócloruro de hidroxilamina (4,6 mg, 0,07 mmoles). La disolución se calentó hasta 80°C durante 4 h y se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y los sólidos se retiraron por filtración. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el intermedio X, que se suspendió en ortoformato de trimetilo (200 μ l, 1,8 mmoles) y se trató con monohidrato de ácido p-toluenosulfónico catalítico (0,2 mg, 0,8 μ moles). El vial se calentó hasta 100°C durante 1,5 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo crudo se purificó por cromatografía

en gel de sílice (0-100% acetato de etilo en hexanos) para suministrar **I-304** como un sólido blanco (35% de rendimiento, dos etapas).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1H), 8,68-6,66 (m, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,75 (dt, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,02 (s, 2H).

5 Ejemplo 12: Procedimiento General K



10 Etapa 1: una disolución de la 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboximidamida requerida (1 equiv) y el β -cetoéster apropiado (1 equiv) en tolueno se calentó hasta 110°C hasta que la consumición del material de partida fue completa. La evaporación del disolvente *in vacuo*, seguido de purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando los disolventes apropiados, proporcionó la pirimidina deseada **X1**.

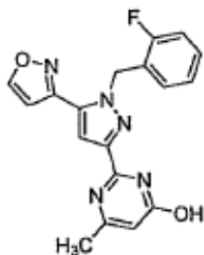
15 Etapa 2: a una disolución de **X1** en tolueno se añadió cloruro de foforilo (2,4 equiv), seguido de una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. La disolución se calentó hasta 90°C hasta que se observó la consumición completa del material de partida. La suspensión resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el residuo crudo. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando el sistema de disolventes apropiado suministró el intermedio cloruro de arilo **X2**.

20 Etapa 3: la conversión a la aminopirimidina deseada **X3** se consiguió tratando el cloruro **X2** con 7N amoníaco en metanol (100-150 equiv) y calentando la disolución hasta 110°C durante 4 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación del residuo crudo por cromatografía en gel de sílice (metanol en diclorometano) proporcionó la aminopirimidina deseada **X3**.

Los compuestos siguientes se prepararon según el Procedimiento General K

Compuesto I-298

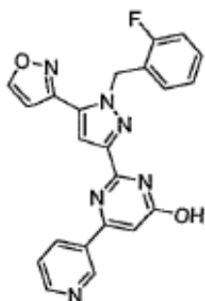
25 El Compuesto **I-298** se preparó según la primera etapa del Procedimiento General K usando acetoacetato de metilo. La purificación por cromatografía en gel de sílice (50-100% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (49% de rendimiento).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,94 (br s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

Compuesto I-300

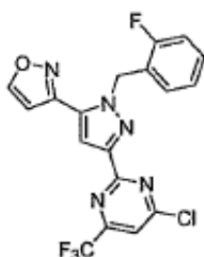
- 5 Este compuesto se preparó según la primera etapa del Procedimiento General K usando 1,25 equivalentes de 3-oxo-3-(piridin-3-il)propanoato de metilo. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-5% metanol en diclorometano) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (52% de rendimiento).



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,12 (br s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,92 (s, 2H).

Compuesto I-273

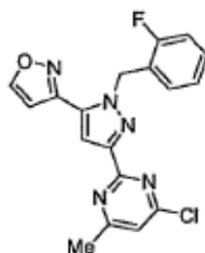
El Compuesto **I-273** se preparó según la segunda etapa del Procedimiento General K. La purificación por cromatografía en gel de sílice (20-30% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (67% de rendimiento).



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,04 (s, 2H).

Compuesto I-299

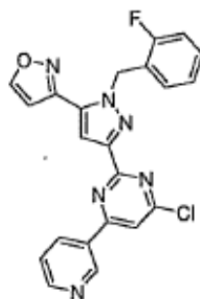
- 20 El Compuesto **I-299** se preparó según la segunda etapa del Procedimiento General K. La purificación por cromatografía en gel de sílice (20-70% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (82% de rendimiento).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Compuesto I-301

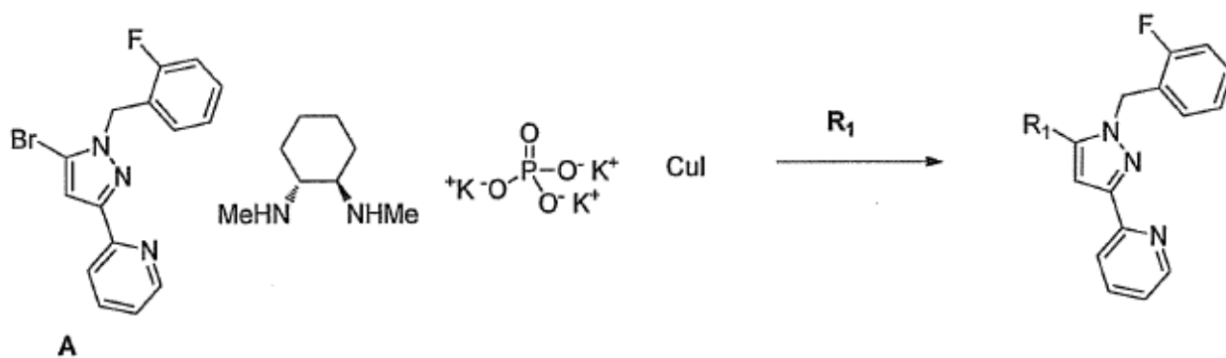
- 5 Este compuesto se preparó según la segunda etapa del Procedimiento General K. La purificación por cromatografía en gel de sílice (100% acetato de etilo seguido de 10% metanol en diclorometano) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (43% de rendimiento).



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,36 (d, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,51-8,47 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,04 (s, 2H).

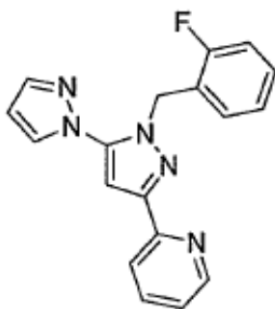
Ejemplo 13: Procedimiento General M (aminación)

Los compuestos siguientes se prepararon utilizando las condiciones de aminación siguientes



Compuesto I-286

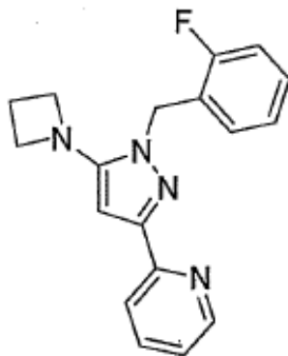
- 15 A una disolución en agitación de **A**, (2-(5-bromo-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazol-3-il)piridina (1 equiv)) en Dioxano se añadió N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,1 equiv), fosfato de potasio (2 equiv), yoduro de cobre (I) (0,1 equiv) y R_1 , 1H-pirazol (1 equiv). La reacción se agitó 16hr a 110°C. Después de concentrar, el producto se rindió por ambas cromatografías en gel de sílice como un sólido (7,66%).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,56 - 8,57 (m, 1H), 7,93 - 7,95 (m, 1H), 7,69 - 7,70 (m, 1H), 7,65 - 7,69 (m, 1H), 7,54 - 7,55 (m, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 2H), 6,92 - 6,96 (m, 3H), 6,91 - (s, 1H), 6,36 - 6,37 (m, 1H), 5,55 (s, 2H).

Compuesto I-287

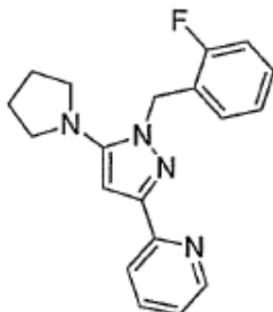
- 5 A una disolución en agitación de **A**, (2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)piridina (1 equiv)) en Dioxano se añadió N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,1 equiv), fosfato de potasio (2 equiv), yoduro de cobre (I) (0,1 equiv) y **R**₁, azetidina (1 equiv). La reacción se agitó 16hr a 110°C. Después de concentrar, el producto se rindió por ambas cromatografías en gel de sílice como un sólido (6,65%).



- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,62 - 8,63 (m, 1H), 7,93 - 7,95 (m, 1H), 7,70 (ddd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,16 - 7,20 (m, 2H), 7,07 - 7,12 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 2,36 - 2,41 (m, 2H).

Compuesto I-288

- 15 A una disolución en agitación de **A**, (2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)piridina (1 equiv)) en Dioxano se añadió N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,1 equiv), fosfato de potasio (2 equiv), yoduro de cobre (I) (0,1 equiv) y **R**₁, pirrolidina (1 equiv). La reacción se agitó 16hr a 110°C. Después de concentrar, el producto se rindió por ambas cromatografías en gel de sílice como un sólido (16,82%).

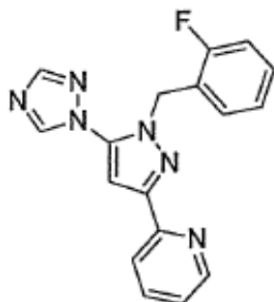


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,61 (ddd, 1H), 7,95 (ddd, 1H), 7,68 (ddd, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,09 - 3,13 (m, 4H), 1,87 - 1,90 (m, 4H).

- 20 Compuesto I-289

A una disolución en agitación de **A**, (2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)piridina (1 equiv)) en Dioxano se añadió N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,1 equiv), fosfato de potasio (2 equiv), yoduro de cobre (I) (0,1 equiv)

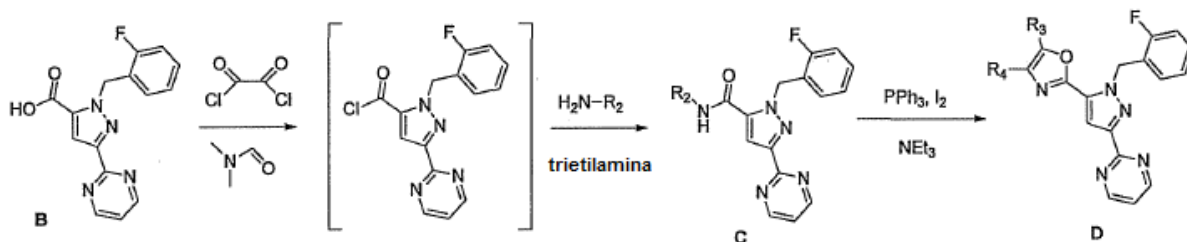
y R_1 , 1,2,4-pirazol (1 equiv). La reacción se agitó 16hr a 110°C. Después de concentrar, el producto se rindió por ambas cromatografías en gel de sílice como un sólido (2,68%).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,63 (ddd, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (ddd, 1H), 7,75 (ddd, 1H), 7,09 - 7,28 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05 - 7,06 (m, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 3H), 5,54 (s, 2H).

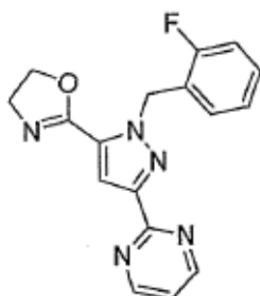
Ejemplo 14: Procedimiento General O

Los compuestos siguientes se prepararon utilizando el procedimiento siguiente



Compuesto I-290

- 10 A una disolución de **B**, ácido 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (1 equiv) agitando en DCM se añadió cloruro de oxalilo (1,1 equiv) y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. Esta reacción generó gas y se agitó durante 2hr. La mezcla de reacción se concentró, se secó bajo presión reducida y posteriormente se añadió a una disolución agitada de benceno y trietilamina en una disolución 5:1 y $R_2\text{-NH}_2$, hidrobromuro de 2-bromoetanamina (2 equiv). La temperatura se elevó hasta 90°C y se agitó durante 16hr para rendir **C**, en el que R_2 es la oxazolina cerrada. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para rendir un sólido (10,16%).
- 15

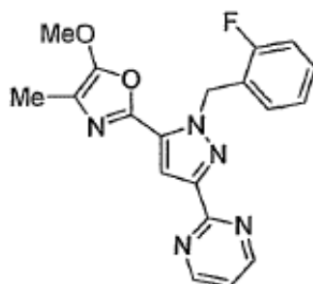


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,81 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,16 - 7,18 (m, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 6,79 - 6,83 (m, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,03 (t, 2H).

20 Compuesto I-291

- A una disolución de **B**, ácido 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (1 equiv) agitando en DCM se añadió cloruro de oxalilo (1,1 equiv) y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. Esta reacción generó gas y se agitó durante 2hr. La mezcla de reacción se concentró, se secó bajo presión reducida y posteriormente se añadió a una disolución agitada de benceno y trietilamina en una disolución 5:1 y $R_2\text{-NH}_2$, hidrocloreto de (S)-2-aminopropanoato de metilo (2 equiv) para rendir **C**, en el que R_2 es (S)-metil 2-aminopropano. Esta reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice, se concentró y posteriormente se trató con trifenilfosfina (2 equiv), yodo (2
- 25

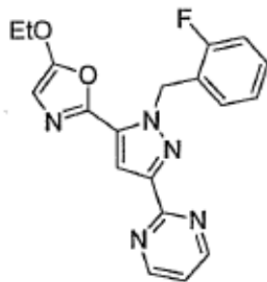
equiv) y trietilamina (4 equiv). Después de agitar durante 16 hr en condiciones ambiente, la reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice para rendir **D**, en el que R₃ es metoxi y R₄ es metilo, como el sólido deseado (38,2%).



5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,82 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,20 - 7,23 (m, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 1H), 6,94 - 7,04 (m, 2H), 6,85 - 6,89 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Compuesto I-292

10 A una disolución de **B**, ácido 1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (1 equiv) agitando en DCM se añadió cloruro de oxalilo (1,1 equiv) y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida. Esta reacción generó gas y se agitó durante 2hr. La mezcla de reacción se concentró, se secó bajo presión reducida y posteriormente se añadió a una disolución agitada de benceno y trietilamina en una disolución 5:1 y **R₂-NH₂**, 2-aminoacetato de etilo para rendir **C**, en el que **R₂** es acetato de etilo. Esta reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice, se concentró y posteriormente se trató con trifenilfosfina (2 equiv), yodo (2 equiv) y trietilamina (4 equiv). Después de agitar durante 16 hr en condiciones ambiente, la reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice para rendir **D**, en el que R₃ es etoxi y R₄ es hidrógeno, como el sólido deseado (63,0%).

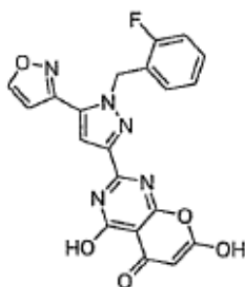


15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,82 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,01- 7,05 (m, 1H), 6,96 (dt, 1H), 6,83 (dt, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 1,43 (t, 3H).

Ejemplo 15: Compuestos preparados por otros métodos sintéticos

Compuesto I-248

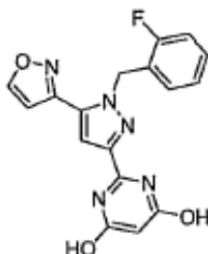
20 Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo (64%) mediante una condensación mediada por microondas llevada a cabo a 220°C entre 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboximidamida (1 equiv) y malonato de dietilo (6 equiv) en dimetilformamida. El aislamiento y purificación se hicieron en primer lugar diluyendo la mezcla de reacción con diclorometano seguido de filtración y lavado del sólido crudo con diclorometano.



25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (δ, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,85 (dt, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,93 (s, 1H).

Compuesto I-261

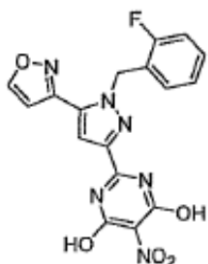
- 5 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (42%) mediante una condensación mediada por microondas llevada a cabo a 150°C entre 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboximidamida (1 equiv) y malonato de dietilo (15 equiv). La purificación se llevó a cabo en primer lugar diluyendo la mezcla de reacción con una mezcla de diclorometano/metanol (1:1) seguido de filtración y lavado del sólido crudo con una mezcla (1:1) de diclorometano/metanol.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,12 (dt, 1H), 6,99 (dt, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,34 (s, 1H).

10 Compuesto I-282

El Compuesto **I-282** se sintetizó como un sólido morado (63%) mediante la reacción del Compuesto **I-261** (1 equiv) con ácido nítrico rojo fumante (1,1 equiv) en una disolución de ácido trifluoroacético mantenida a 0°C. La purificación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de reacción con una mezcla 1:1 de agua/metanol y filtración seguido de lavado del sólido crudo con una mezcla (1:1) de metanol/diclorometano.

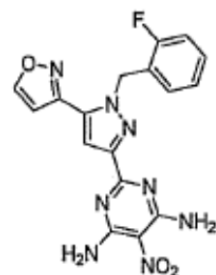


- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,13 (dt, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,07 (dt, 1H), 5,90 (s, 2H).

Compuesto I-283

- 20 Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (17%) en un proceso de dos etapas empezando a partir del Compuesto **I-282**. En la primera etapa, el Compuesto **I-282** (1 equiv) se hizo reaccionar con cloruro de fosforilo (25 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 equiv) para rendir el compuesto intermedio 2,4-cloro-3-nitropirimidina. Este sólido crudo se aisló después de un procesamiento acuoso con bicarbonato de sodio y diclorometano.

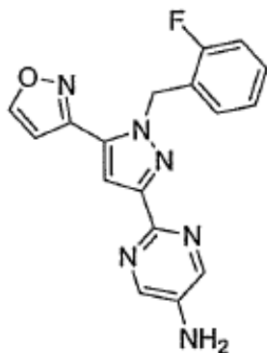
La segunda etapa se llevó a cabo por tratamiento del intermedio crudo con 7N amoniaco en metanol (20 equiv) a 50°C. El sólido se obtuvo por filtración y lavado del residuo con metanol.



- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (d, 1H), 8,65 (br s, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (dt, 1H), 6,84 (dt, 1H), 5,89 (s, 2H).

Compuesto I-262

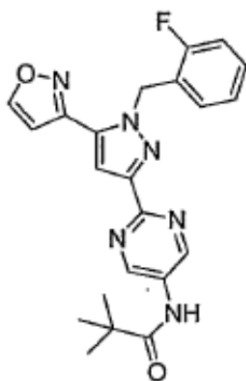
- Una suspensión de N'-(2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida Compuesto **I-249** (1 equiv) en metanol-ácido acético (16:1) se trató con hidrato de hidrazina (10 equiv) y se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se redisolvió en diclorometano/iso-propanol (4:1) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Una cantidad significativa de material insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el disolvente se eliminó *in vacuo*, y la purificación por cromatografía en gel de sílice (50-100% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto deseado como un sólido blanquecino (13%).



- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (app. t, 1H), 6,82 (app. t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,81 (br s, 2H).

Compuesto I-264

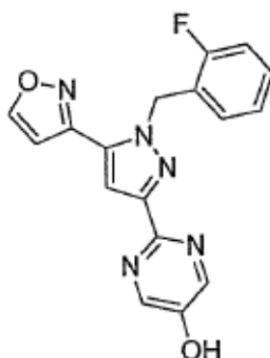
- Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco (32%) mediante la condensación del Compuesto **I-262** (1 equiv) con cloruro de pivaloilo (1,5 equiv) en una disolución de diclorometano/piridina (2:1). Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio al final de la reacción. El producto crudo se recogió por filtración y se lavó con agua y éter. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (60% acetato de etilo en hexanos).



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s, 2H), 8,46 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,96 (app. t, 1H), 6,83 (app. t, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,02 (s, 2H), 1,37 (s, 9H).

20 Compuesto I-255

Una suspensión de N'-(2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida Compuesto **I-249** (1 equiv) en etanol y disolución acuosa 2N de HCl (1:1) se calentó a 80°C durante 8h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó con disolución acuosa 2N de NaOH. El producto se recogió por filtración como un sólido oscuro (85%).



^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,6 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (app. t, 1H), 6,91 (app. t, 1H), 5,89 (s, 2H).

Ejemplo 16: Medida de actividad biológica mediante el ensayo de GCs-HEK-GMPc

5 A) Operación del ensayo en ausencia de SNP

Se usaron células renales embrionarias humanas (HEK293), que expresan endógenamente guanilato ciclasa soluble (GCs), para evaluar la actividad de compuestos de ensayo. Los compuestos que estimulan el receptor de GCs provocarían un aumento en la concentración intracelular de GMPc. Las células HEK 293 se sembraron en la Modificación de Dulbecco del Medio de Eagle suplementado con suero bovino fetal (10% final) y L-glutamina (2 mM final) en un volumen de 200 μL a una densidad de 1×10^5 células/pocillo en un plato de fondo plano de 96 pocillos recubierto con poli-D-lisina y se dejaron crecer toda la noche a 37°C. El medio se aspiró y las células se lavaron con 1x de solución salina tamponada de Hank (200 μL). Las células se incubaron entonces durante 15 minutos a 37°C con 3-isobutil-1-metilxantina 0,5 mM (200 μL). El artículo de ensayo se añadió entonces a la mezcla de ensayo (2 μL) y se incubó a 37°C durante 10 minutos. Después de la incubación de 10 minutos, la mezcla de ensayo se aspiró y se añadió HCl 0,1M (200 μL) a las células. El plato se incubó a 4°C durante 30 minutos en el HCl 0,1 M para parar la reacción y se lisaron las células. Los platos se centrifugaron entonces a 1.200 g durante 5 minutos a temperatura ambiente. Los sobrenadantes se recogieron y se transfirieron a un nuevo plato de 96 pocillos de fondo plano para el análisis. Los controles del vehículo se llevaron a cabo usando DMSO (1%). Un estimulador de GCs conocido, BAY 41-2272, se usó como el control positivo. Las muestras se diluyeron con un volumen igual de acetato de amonio 1 M (pH 7) para neutralizar las muestras para la mejor cromatografía. Se preparó una curva estándar 2x GMPc en HCl 0,1 M y después se diluyó con un volumen igual de acetato de amonio 1 M, con las siguientes concentraciones finales en nM: 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 1. Las concentraciones de GMPc se determinaron a partir de cada muestra usando las condiciones de LC/MS (Tabla 2 posterior) y se calculó la curva estándar. Los valores de CE_{50} se calcularon a partir de las curvas de concentración-respuesta generadas con GraphPad Prism Software.

25 Las actividades biológicas de algunos de los compuestos según la Fórmula I determinadas con el ensayo de GCs-HEK se resumen en las Tablas 3A, 3B y 3C siguientes.

Tabla 2 (condiciones experimentales de LC/MS)

MS:	Thermo Quantum o LCMS Waters					
Modo iónico:	ESI ⁺					
Tipo de barrido:	MRM					
Compuesto:	Transición	Tiempo de residencia (mseg)	Energía de colisión (V)	Lentes del tubo	Tiempo de retención (min)	
GMPc	346 > 152	100	28	139	1,0	
HPLC:	Serie 1200 de Agilent Technologies con HTS PAL de CTC Analytics					
Columna:	Thermo Hypersil Gold 2,1 x 50 mm tamaño de partícula de 5 micras					
Caudal:	400 uL/min					

Temperatura de la columna:	TA		
Temperatura del automuestreador:	6°C		
Volumen de inyección:	20 uL		
Fases móviles:	A = 98:2 agua:acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico B = 2:98 agua:acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico		
Gradiente:	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	100	0
	0,3	30	70
	2,00	30	70
	2,01	100	0
	4	100	0

B) Operación del ensayo con incubación con SNP.

Se usaron células de riñón embrionario humano (HEK293), que expresan endógenamente guanilato ciclasa soluble (GCs), para evaluar la actividad de compuestos de ensayo. Los compuestos que estimulan el receptor de GCs deberían causar un incremento en la concentración intracelular de GMPc. Las células HEK 293 se sembraron en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco suplementado con suero bovino fetal (10% final) y L-glutamina (2mM final) en un volumen de 200µL a una densidad de 1×10^5 células/pocillo en una placa de fondo plano de 96 pocillos recubiertos con poli-D-lisina y se crecieron toda la noche a 37°C. El medio se aspiró y las células se lavaron con 1x Disolución Salina Tamponada de Hank (200µL). Las células se incubaron durante 15 minutos a 37°C con 0,5mM 3-isobutil-1-metilxantina (200µL). El artículo de ensayo y nitroprusiato de sodio se añadieron a la mezcla de ensayo (2µL cada uno) y se incubó a 37°C durante 10 minutos. Después de 10 minutos de incubación, la mezcla de ensayo se aspiró y se añadió 0,1M HCl (200µL) a las células. La placa se incubó a 4°C durante 30 minutos en el 0,1M HCl para parar la reacción y se lisaron las células. Las placas se centrifugaron a 1.200g durante 5 minutos a temperatura ambiente. Los sobrenadantes se recogieron y se transfirieron a una nueva placa de fondo redondo de 96 pocillos para análisis. Los controles de vehículo se realizaron usando DMSO (1%). Un estimulador de GCs conocido, BAY 41-2272, se usó como el control positivo. Las muestras se diluyeron con un volumen igual de 1 M Acetato de Amonio (pH 7) para neutralizar las muestras para una mejor cromatografía. Se preparó una curva estándar 2x GMPc en 0,1 M HCl y se diluyó con un volumen igual de 1 M Acetato de Amonio, con las concentraciones finales siguientes en nM: 1.024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1. Las concentraciones de GMPc se determinaron de cada muestra usando las condiciones de LC/MS (Tabla 2 siguiente) y la curva estándar calculada. Los valores de CE_{50} se calcularon a partir de las curvas de respuesta a la concentración generadas con Software GraphPad Prism.

Las actividades biológicas de algunos de los compuestos según la Fórmula I determinadas con el ensayo de GCs-HEK con incubación con SNP se resumen en las Tablas 3A, 3B, 4A, 4B, y 5 siguientes.

Tabla 3A

Compuesto	Ensayo HEK (veces incremento a 10 µM)*	WC de 10	Ensayo HEK (veces incremento a 30 µM)*	WC de 30	Ensayo HEK WC (% de Emax a 10 uM/ con 10uM SNP)**	Ensayo HEK WC (% de Emax a 30 uM/ con 10uM SNP)**
I-1	A		C		A	B
I-2	A		B		B	C
I-3	A		D		C	D
I-4	A		D		B	C

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 10 μ M)*	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M)*	Ensayo HEK WC (% de Emax a 10 μ M/ con 10 μ M SNP)**	Ensayo HEK WC (% de Emax a 30 μ M/ con 10 μ M SNP)**
I-5	A	A	A	B
I-6	B	C	C	C
I-7			A	A
I-8			A	A
I-9			A	A
I-10	A	A	A	A
I-11	A	A	A	A
I-12			A	A
I-13			A	A
I-14			A	A
I-15	A	A	A	A
I-19	A	A	ND	ND
I-20	A	A	ND	ND
I-21	A	A	A	B
I-22	ND	ND	A	A
I-23			A	A
I-25			A	B
I-26			C	D
I-27			C	D
I-31			A	B
I-32	A	A	A	A
I-33	B	C	C	D
I-34	A	A	A	A
I-35			B	B
I-40			A	A

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 10 μ M)*	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M)*	Ensayo HEK WC (% de Emax a 10 uM/ con 10uM SNP)**	Ensayo HEK WC (% de Emax a 30 uM/ con 10uM SNP)**
I-41	A	A	A	A
I-42			A	B
I-43			A	A
I-45			C	C
I-46			A	A
I-47			A	A
I-48			A	A
I-49			C	D
I-50			A	A
I-51			A	A
I-52			A	A
I-53			A	A
I-54			A	A
I-55			B	C
I-56			A	A
I-57			A	A
I-58			A	A
I-59			A	A
I-60			A	A
I-61			C	C
I-62			A	A
I-63			A	A
I-64			A	A
I-65			A	A
I-66			C	C

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 10 μ M)*	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M)*	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 10 uM/ con 10uM SNP)**	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 30 uM/ con 10uM SNP)**
I-67			A	A
I-68			A	A
I-69			A	A

*Los compuestos se ensayaron a una concentración de 10 ó 30 μ M. El código para el incremento en la actividad del receptor de GCs obtenido es:

A = no incremento a <1 vez de incremento

B = 1 a <2 veces de incremento

C = 2 a <5 veces de incremento

D = 5 a <10 veces de incremento

E = 10 o > 10 veces de incremento

El código para la actividad del receptor de GCs, expresada como % de E_{max} en presencia de 10 uM de SNP (en el que E_{max} = 100% fue la actividad en el ensayo de HEK obtenida con el control positivo **BAY 41-2272 en presencia de 10 uM SNP) obtenida es:

A = 0 a <10%

B = 10 a <20%

C = 20 a <40%

D = 40 a <60

E = 60 o <80%

F = 80 a <100%

G = 100 a <120%

Tabla 3B

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 μM de SNP CE_{50} (μM)*
I-1	E
I-3	B
I-26	D
I-27	B
I-33	B
I-42	E
I-45	D
I-4	D
I-49	A
I-55	E
I-6	C
I-61	C
I-66	D
<p>*El código para el valor CE_{50} obtenido es:</p> <p>A = 0 a <20 μM</p> <p>B = 20 a <40 μM</p> <p>C = 40 a <60 μM</p> <p>D = 60 a <100 μM</p> <p>E = 100 a <300 μM</p>	

Tabla 3C

Compuesto	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μM en ausencia de SNP)*	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μM en presencia de 10 μM SNP)*
I-244	D	E
I-243	D	E
I-242	C	D
I-241	D	E
I-240	E	E

Compuesto	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en ausencia de SNP)*	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en presencia de 10 μ M SNP)*
I-239	D	E
I-238	E	E
I-237	E	F
I-236	C	E
I-235	E	E
I-234	C	E
I-233	E	F
I-232	C	E
I-231	E	E
I-230	C	E
I-229	C	E
I-228	C	E
I-227	F	F
I-226	E	F
I-225	C	E
I-224	C	E
I-223	C	E
I-222	E	F
I-221	B	C
I-220	D	F
I-219	D	E
I-218	D	E
I-217	D	F
I-216	C	E
I-215	E	F
I-214	D	E

Compuesto	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en ausencia de SNP)*	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en presencia de 10 μ M SNP)*
I-213	D	E
I-212	D	E
I-211	D	E
I-210	C	D
I-209	C	E
I-208	B	D
I-207	B	C
I-278	D	E
I-206	E	F
I-205	D	E
I-204	B	C
I-203	B	D
I-202	C	E
I-201	B	B
I-200	B	C
I-199	C	E
I-198	D	E
I-197	C	E
I-196	C	E
I-195	D	E
I-194	C	C
I-193	E	E
I-192	D	E
I-191	C	E
I-190	E	F
I-188	E	F

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en ausencia de SNP)*	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en presencia de 10 μ M SNP)*
I-187	D	F
I-186	D	F
I-185	E	E
I-184	E	E
I-183	E	D
I-182	E	E
I-181	E	E
I-180	D	E
I-179	E	E
I-178	E	E
I-177	D	E
I-176	E	E
I-175	E	E
I-174	E	F
I-173	C	D
I-172	E	E
I-171	E	E
I-170	B	B
I-169	C	D
I-168	E	G
I-167	D	G
I-166	D	G
I-165	D	F
I-164	C	E
I-163	C	E
I-162	E	G

Compuesto	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en ausencia de SNP)*	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en presencia de 10 μ M SNP)*
I-161	D	F
I-160	C	E
I-159	B	D
I-158	C	E
I-154	B	B
I-153	C	D
I-152	E	E
I-151	C	D
I-150	E	E
I-149	C	D
I-148	D	E
I-147	D	E
I-137	C	D
I-126	E	F
I-277	D	E
I-281	D	E
I-125	D	F
I-143	C	D
I-142	E	F
I-124	E	F
I-136	D	E
I-135	C	D
I-134	B	B
I-119	C	E
I-118	D	E
I-123	B	C

Compuesto	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en ausencia de SNP)*	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en presencia de 10 μ M SNP)*
I-117	B	B
I-141	B	C
I-300	B	B
I-299	C	F
I-298	B	C
I-296	C	E
I-295	B	C
I-294	B	D
I-293	C	C
I-292	B	B
I-291	B	B
I-290	B	C
I-289	B	B
I-288	C	C
I-287	B	C
I-285	C	D
I-313	C	C
I-308	B	B
I-307	C	C
I-306	D	E
I-304	C	E
I-309	B	E
I-311	B	C
I-310**	B	

*Los compuestos se ensayaron a una concentración de 30 μ M del compuesto en ausencia o presencia de 10 μ M SNP. El código para el incremento en la actividad del receptor de GCs obtenido es:

A = no incremento a <1 vez de incremento

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en ausencia de SNP)*	Ensayo HEK WC (veces de incremento a 30 μ M en presencia de 10 μ M SNP)*
<p>B = 1 a <2 veces de incremento C = 2 a <5 veces de incremento D = 5 a <10 veces de incremento E = 10 a <20 veces de incremento F = 20 a <30 veces de incremento G= 30 a <40 veces de incremento</p> <p>**El Compuesto I-310 también se ensayó a 10 μM en ausencia de SNP, y el código para las veces de incremento fue B.</p>		

Tabla 4A

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 10 μ M/ con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 30 μ M/ con 10 uM SNP)*
I-70	A	A
I-71	B	B
I-72	C	C
I-73	A	A
I-75	B	C
I-79	A	A
I-80	A	A
I-81	A	A
I-82	B	B
I-85		G
I-86	D	E
I-87	E	G
I-88	A	A
I-89	A	A
I-90	A	A
I-91	A	B

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 10 µM/ con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 30 µM/ con 10 uM SNP)*
I-92	C	C
I-93	B	C
I-94	A	A
I-95	B	C
I-96	C	C
I-97	D	D
I-98	C	C
I-99	C	D
I-100	C	D
I-101	E	C
I-102	D	C
I-103	C	C
I-104	D	H
I-105	F	G
I-106	N	N
I-107	E	A
I-108	C	C
I-109	E	E
I-110	E	E
I-111	E	D
I-112	G	F
I-113	C	D
I-114	D	D
I-115	F	E
I-116	C	C

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 10 µM/ con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 30 µM/ con 10 uM SNP)*
I-117	B	A
I-118	E	D
I-119	H	H
I-120	A	A
I-121	N	N
I-122	C	E
I-123	B	C
I-124	H	E
I-125	F	F
I-126	H	G
I-127	E	E
I-128	E	D
I-130	N	N
I-131	E	D
I-132	D	C
I-133	C	D
I-134	C	D
I-135	A	A
I-136	C	C
I-137	G	C
I-138	D	D
I-139	N	N
I-140	E	D

*Los compuestos se ensayaron a una concentración de 10 ó 30 µM. El código para la actividad del receptor de GCs, expresada como % de E_{max} en presencia de 10 uM SNP (en el que E_{max} = 100% fue la actividad en el ensayo HEK obtenida con el control positivo **BAY 41-2272** en presencia de 10 uM SNP) obtenido es:

A = 0 a <10%

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 10 μM/ con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 30 μM/ con 10 uM SNP)*
<p>B = 10 a <20%</p> <p>C = 20 a <40%</p> <p>D = 40 a <60</p> <p>E = 60 o <80%</p> <p>F = 80 a <100%</p> <p>G = 100 a <120%</p> <p>H = > 120%</p> <p>N o ND = no eterminado</p>		

Tabla 4B

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 1 µM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 10 µM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 30 µM con 10 uM SNP)*
I-272	E	F	F
I-274	C	E	E
I-271	D	E	F
I-270	B	D	E
I-282	A	A	A
I-269	A	A	B
I-268	D	G	F
I-267	C	E	F
I-266	C	E	E
I-265	D	E	F
I-264	C	D	A
I-263	D	G	G
I-280	C	E	G
I-262	C	E	E
I-261	A	A	A
I-260	F	G	F
I-259	C	E	E
I-258	D	E	E
I-252	D	D	E
I-251	B	C	C
I-250	A	B	B
I-249	C	D	E
I-248	A	A	A
I-247	C	E	F

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 1 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 10 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 30 μM con 10 uM SNP)*
I-246	E	G	G
I-245	F	G	G
I-244	C	D	D
I-243	D	D	E
I-242	B	C	C
I-241	C	E	D
I-240	E	E	E
I-239	D	E	E
I-238	F	G	G
I-237	F	G	G
I-236	C	E	E
I-235	D	F	E
I-234	C	D	D
I-233	F	F	F
I-232	C	E	E
I-231	E	F	F
I-230	B	C	C
I-229	C	D	C
I-228	B	D	D
I-227	D	E	E
I-226	D	F	E
I-225	A	C	C
I-224	C	D	D
I-223	A	B	B
I-222	C	C	C

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 1 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 10 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 30 μM con 10 uM SNP)*
I-221	A	A	B
I-220	D	E	E
I-219	C	E	E
I-218	D	D	C
I-217	E	G	
I-216	C	D	D
I-215	F	F	F
I-214	C	D	E
I-213	A	B	C
I-212	E	E	E
I-211	C	C	D
I-210	A	B	C
I-209	B	C	D
I-208	A	B	B
I-207	A	A	A
I-278	B	D	D
I-206	G	G	G
I-205	D	F	F
I-204	A	A	A
I-203	A	B	C
I-202	C	D	D
I-201	A	A	A
I-200	A	A	A
I-199	B	C	D
I-198	D	D	E

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 1 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 10 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 30 μM con 10 uM SNP)*
I-197	B	D	D
I-196	C	E	F
I-195	D	E	E
I-194	A	C	D
I-193	B	D	E
I-192	C	D	D
I-191	C	D	F
I-190	E	E	E
I-189	E	E	E
I-188	D	E	E
I-187	D	E	E
I-186	E	E	F
I-185	E	F	G
I-184	E	G	F
I-183	E	G	F
I-182	E	F	F
I-181	E	F	H
I-180	D	F	F
I-179	D	E	F
I-178	D	F	E
I-177	D	F	F
I-176	C	E	E
I-175	E	F	G
I-174	E	F	G
I-173	A	D	B

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 1 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 10 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 30 μM con 10 uM SNP)*
I-172	F	E	F
I-171	E	G	F
I-170	A	A	
I-169	C	D	E
I-168	G	G	G
I-167	E	F	G
I-166	E	F	G
I-165	D	F	G
I-164		C	C
I-163		D	D
I-162		F	E
I-161	D	E	E
I-160	B	D	D
I-159		C	C
I-158	A	C	C
I-157		G	F
I-156		F	E
I-155		D	E
I-154		A	B
I-153		D	E
I-152		E	D
I-151		E	E
I-150		F	F
I-149		E	F
I-148		G	G

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 1 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 10 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 30 μM con 10 uM SNP)*
I-147		F	E
I-146		D	D
I-145		C	C
I-312	C	C	C
I-144		G	E
I-137		D	D
I-126		G	G
I-277	E	F	F
I-281		E	D
I-125		F	F
I-143		D	D
I-142		G	G
I-124		G	E
I-136	D	E	C
I-135		B	B
I-134		A	A
I-119		G	G
I-118		E	D
I-123		B	C
I-273		C	C
I-117		B	A
I-141		A	A
I-301		D	E
I-299		E	E
I-298		B	C

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 1 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 10 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E_{max} a 30 μM con 10 uM SNP)*
I-297		D	F
I-296		C	E
I-295		A	B
I-294		C	C
I-293		C	C
I-292		A	A
I-291		A	A
I-290		B	C
I-289		A	A
I-287		A	A
I-286		A	B
I-285		C	C
I-284		E	E
I-313		A	A
I-308		A	A
I-307		A	A
I-306		C	D
I-304		C	D
I-309		C	C
I-311		A	A
I-310		A	A

*Los compuestos se ensayaron a una concentración de 1, 10 ó 30 μM. El código para la actividad del receptor de GCs, expresada como % de E_{max} en presencia de 10 uM SNP (en el que E_{max} = 100% fue la actividad en el ensayo HEK obtenida con el control positivo BAY 41-2272 en presencia de 10 uM SNP) obtenido es:

A = 0 a <10%

B = 10 a <20%

C = 20 a <40%

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 1 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 10 μM con 10 uM SNP)*	Ensayo HEK WC (% de E _{max} a 30 μM con 10 uM SNP)*
D = 40 a <60% E = 60 a <80% F = 80 a <100% G = 100 a <120% H = > 120% Celda en blanco = no ensayado			

Tabla 5A

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 uM SNP CE₅₀ (μM)*
I-71	E
I-72	B
I-75	C
I-83	E
I-84	C
I-85	A
I-86	A
I-87	A
I-92	C
I-93	E
I-96	A
I-97	A
I-98	A
I-99	B
I-100	E
I-101	C
I-102	A

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 uM SNP CE₅₀ (µM)*
I-103	C
I-104	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	E
I-109	A
I-110	A
I-111	B
I-112	A
I-113	D
I-114	A
I-115	A
I-116	B
I-117	N
I-118	D
I-119	A
I-120	N
I-121	B
I-122	B
I-123	N
I-124	N
I-125	A
I-126	A
I-127	A

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 uM SNP CE₅₀ (µM)*
I-128	B
I-129	A
I-130	A
I-131	E
I-132	B
I-133	A
I-134	N
I-135	N
I-136	N
I-137	C
I-138	N
I-139	A

*El código para el valor CE₅₀ en presencia de 10 uM SNP obtenido es:

A = 0 a <20 µM

B = 20 a <40 µM

C = 40 a <60 µM

D = 60 a <100 µM

E = 100 a <300 µM

Tabla 5B

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 uM SNP CE₅₀ (µM)*
I-272	A
I-274	A
I-271	A
I-270	A
I-282	H

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 uM SNP CE₅₀ (μM)*
I-269	E
I-268	A
I-267	A
I-266	A
I-265	A
I-264	F
I-263	A
I-280	A
I-262	A
I-261	F
I-260	A
I-259	A
I-258	A
I-252	A
I-251	B
I-250	E
I-249	A
I-248	G
I-247	A
I-246	A
I-245	A
I-244	B
I-243	A
I-242	D
I-241	A

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 uM SNP CE₅₀ (μM)*
I-240	A
I-239	A
I-238	A
I-237	A
I-236	A
I-235	A
I-234	A
I-233	A
I-232	A
I-231	A
I-230	D
I-229	B
I-228	B
I-227	A
I-226	A
I-225	D
I-224	A
I-223	E
I-222	C
I-220	A
I-219	A
I-218	B
I-217	A
I-216	A
I-215	A

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 uM SNP CE₅₀ (μM)*
I-214	A
I-213	D
I-212	A
I-211	B
I-210	D
I-209	B
I-208	E
I-207	H
I-278	A
I-206	A
I-205	A
I-203	D
I-202	A
I-200	F
I-199	B
I-198	A
I-197	B
I-196	A
I-195	A
I-194	B
I-193	A
I-192	A
I-191	A
I-190	A
I-189	A

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 uM SNP CE₅₀ (µM)*
I-188	A
I-187	A
I-186	A
I-185	A
I-184	A
I-183	A
I-182	A
I-181	A
I-180	A
I-179	A
I-178	A
I-177	A
I-176	A
I-175	A
I-174	A
I-173	E
I-172	A
I-171	A
I-169	A
I-168	A
I-167	A
I-166	A
I-165	A
I-162	A
I-161	A

ES 2 623 491 T3

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 uM SNP CE₅₀ (μM)*
I-160	A
I-158	E
I-156	A
I-155	A
I-153	A
I-152	A
I-151	A
I-150	A
I-149	B
I-148	A
I-147	A
I-312	C
I-144	A
I-137	C
I-126	A
I-277	A
I-281	B
I-125	A
I-143	C
I-142	A
I-124	A
I-136	A
I-119	A
I-118	D
I-301	A

Compuesto	Ensayo HEK WC en presencia de 10 uM SNP CE ₅₀ (µM)*
I-299	A
I-297	A
I-296	A
I-295	C
I-294	C
I-293	C
I-306	A
I-304	B
I-309	A

*El código para el valor CE₅₀ en presencia de 10 uM SNP obtenido es:

A = 0 a <20 µM
 B = 20 a <40 µM
 C = 40 a <60 µM
 D = 60 a <100 µM
 E = 100 a <300 µM
 F = 300 a <600 µM
 G = 600 a <900 µM
 H = 900 a <1,200 µM

Ejemplo 17: Medidas de actividad biológica mediante el ensayo de actividad de enzima de GCs humana purificada

5 La enzima guanilato ciclasa soluble humana (GCsh) obtenida de Enzo Inc. (P/N: ALX-201-177) se usó para evaluar la actividad de los compuestos de ensayo. Las reacciones de ensayo contenían Tris 0,1 M (pH 8,0), 0,5 mg/mL de BSA (pH 8,0), DTT 2 mM, MgCl₂ 2 mM, GTP 300 µM, 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM (IBMX) y 5 ng de enzima guanilato ciclasa soluble humana. Los compuestos de ensayo en DMSO se añadieron entonces (2 µL, concentración final de 10 o 30 µM) y se incubaron (200 µL, formato de plato de 96 pocillos) a 37°C durante 30 minutos. Los controles se llevaron a cabo usando 2 µL de DMSO. Después de 30 minutos de incubación, la reacción se paró con la adición de 200 µL de metanol frío. El plato se centrifugó entonces a 3.200 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los sobrenadantes (200 µL) se recogieron y se transfirieron a un nuevo plato de 96 pocillos para el análisis.

10 Una curva estándar de GMPc de 8 puntos (Sigma-Aldrich P/N: G6129) se preparó en tampón de ensayo que oscilaba de 0,156-20 µM. Las muestras para la curva estándar de GMPc se diluyeron entonces con un volumen igual de metanol dando por resultado concentraciones de GMPc finales de 0,078-10 µM.

15 Las concentraciones de GMPc en todas las muestras se determinaron usando análisis LC/MS/MS, usando las condiciones enumeradas en la Tabla 6 siguiente. La curva estándar de GMPc se generó usando GraphPad Prism Software.

Cálculos: La actividad específica se determinó por la cantidad de GMPc formado (nmoles) por mg de GCs por min. La "relación de cambio" de la actividad enzimática se calculó dividiendo la actividad específica para los compuestos de ensayo por la actividad específica de los controles de DMSO.

Tabla 6. Método LC/MS/MS para la detección de GMPc

Método de entrada:				
HPLC:	Waters Acquity			
Columna:	Thermo Hypersile Gold PFP, 2,1x30 mm, 3µm			
Columna de guarda:	Thermo Hypersile Gold, 2,1x10 mm			
Temp. de columna:	25°C			
Caudal:	0,4 mL/min			
Automuestreador:	Acquity; 6°C			
Volumen de inyección:	10 uL			
Fases móviles:	A =0,1% de ácido acético (v/v) en 100% de agua B = 0,1% de ácido acético (v/v) en 100 de metanol			
Gradiente:	Tiempo (min)	% de A	% de B	Curva
	0	95	5	6
	0,5	95	5	6
	0,6	10	90	6
	2,0	10	90	6
	2,1	95	5	6
	4	(final)		

5

Archivo MS: GMPc exp.				
Espectro de masas:	Waters Quattro micro			
Ionización:	ES ⁺			
Fuente, desolvatación:	150°C, 450°C			
Función de MS:	MRM			
Compuesto	Transición	Permanencia (seg)	Cono (V)	Energía de colisión (eV)
GMPc	346>152	0,1	35	20

Ejemplo 18: Medida biológica por la sinergia de la enzima GCs humana purificada realizada en presencia de nitroprusiato sódico (SNP), un donante de óxido nítrico.

10 Los ensayos enzimáticos se realizaron como se describe anteriormente, pero se hicieron en presencia de nitroprusiato sódico (SNP) 1 µM. Las actividades específicas se reportan para compuestos de ensayo seleccionados en presencia tanto de SNP como de compuestos de ensayo y se compara con la actividad específica de SNP solo y compuesto solo.

Tabla 7

(Datos de enzima con o sin SNP)						
Comp #	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M sin SNP)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M sin SNP)*	Enzima GCs (actividad específica a 10 μ M)**	Enzima GCs (actividad específica a 30 μ M)**	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M con SNP)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M con SNP)*
I-1	B	C	B	C	-	
I-2	B	B	B	A	-	
I-3	B	C	D	D/E***	C	C
I-4	B	C	E	E	B	C
I-5	B	B	D	D	B	B
I-6	B	B	D	D	B	D
I-7	B	B	D	D	B	C
I-8	A	B	C	D	-	
I-9	A	B	C	C	-	
I-10	B	B	D	D	-	
I-11	A	A	B/C***	C	-	
I-12	A	A	C	C	-	
I-13	A	A	B	C	A	A
I-14	A	A	C	C	-	
I-15	A	A	C	C	-	
I-16	A	A	B	B	-	-
I-17	A	A	B	B	-	-
I-18	A	A	C	C	A	A
I-19	A	A	-	-	-	-
I-20	A	A	C	D	-	
I-21	A	A	C	C	-	
I-22	A	B	C	C	A	A

ES 2 623 491 T3

(Datos de enzima con o sin SNP)						
Comp #	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M sin SNP)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M sin SNP)*	Enzima GCs (actividad específica a 10 μ M)**	Enzima GCs (actividad específica a 30 μ M)**	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M con SNP)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M con SNP)*
I-23	B	B	C	D	B	B
I-24	A	A	C	C	A	A
I-25	A	A	C	D	B	C
I-26	B	C	D	D	C	D
I-27	B	B	C	D		
I-31	A	B	C	C	B	C
I-32	A	A	C	D	-	
I-33	A	C	C	D		D
I-34	A	A	B	C	-	
I-35	B	B	D	D	B	C
I-36	A	A	C	C	A	A
I-37	A	A	C	C	A	A
I-38	A	A	C	C	A	A
I-40	A	A	C	C	A	B
I-41	A	B	B	C	-	
I-42	B	C	D	E	B	C
I-43	A	A	C	C	A	A
I-44	A	A	B	B	A	A
I-45	A	B	C	C	C	D
I-46	A	A	C	D	A	A
I-47	A	B	D	D	B	B
I-48	B	B	D	E	B	C
I-59	B	B	B	C	B	C

ES 2 623 491 T3

(Datos de enzima con o sin SNP)						
Comp #	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M sin SNP)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M sin SNP)*	Enzima GCs (actividad específica a 10 μ M)**	Enzima GCs (actividad específica a 30 μ M)**	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M con SNP)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M con SNP)*
I-64	A	A	A	B	A	B
I-65	B	B	B	C	B	C
I-66	B	C	B	C	C	D
I-67	A	A	C	D	A	A
I-68	A	A			-	
I-69	A	A			A	A
I-63	A	A	B	B	A	A
I-62	A	A	B	B	A	A
I-61	B	C	C	D	D	D
I-60	A	B	B	C	A	A
I-58	A	B	B	B	B	B
I-57	A	A	B	B	A	B
I-56	A	A	B	B	A	A
I-55	A	B			B	B
I-54	A	A			A	A
I-53	A	A			A	A
I-52	A	A			A	A
I-51	A	A			A	A
I-50	A	A	B	B		
I-49	C	D	D	E	-	

*Los compuestos se ensayaron a una concentración de 10 ó 30 μ M. El código para las veces de incremento en la actividad enzimática es:
A = no incremento a <2 veces de incremento
B = 2 a <5 veces de incremento

(Datos de enzima con o sin SNP)						
Comp #	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M sin SNP)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M sin SNP)*	Enzima GCs (actividad específica a 10 μ M)**	Enzima GCs (actividad específica a 30 μ M)**	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M con SNP)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M con SNP)*
C = 5 a <10 veces de incremento						
D = igual o > 10 veces de incremento						
**Los compuestos se ensayaron a una concentración de 10 ó 30 μ M. El código para la actividad específica (nmoles de GMPc formados por mg de GCs por minuto) es:						
A = 0 a <50						
B = 50 a < 100						
C =100 a <200						
D = 200 a <500						
E = 500 a <1.000						
***Para cada uno de I-3 y I-11, se obtuvieron dos resultados que se encontraron en dos códigos.						

Tabla 8

(Datos de enzima con o sin SNP)				
Compuesto	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M)*	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M con SNP)**	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M con SNP)**
I-70	N	A	N	A
I-71	N	C	N	D
I-72	N	D	N	D
I-75	A	B	N	D
I-77	A	A	N	N
I-78	A	A	N	N
I-79	A	A	A	A
I-80	A	A	N	N
I-81	N	A	N	A
I-82	N	C	N	C

ES 2 623 491 T3

(Datos de enzima con o sin SNP)				
Compuesto	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M)*	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M con SNP)**	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M con SNP)**
I-83	N	D	N	C
I-84	N	C	N	B
I-85	N	C	N	D
I-86	N	C	N	D
I-87	N	D	N	D
I-88	N	A	N	A
I-89	N	A	N	A
I-90	N	A	N	B
I-91	N	B	N	C
I-92	N	B	N	D
I-93	N	B	N	C
I-94	N	A	N	B
I-95	N	A	N	C
I-96	N	B	N	C
I-97	N	D	N	D
I-98	N	B	N	D
I-103		A		B
I-104		B		C
I-105		C		C
I-106		D		D
I-107		B		C
I-108		A		B
I-109		D		D
I-99	N	B	N	C

ES 2 623 491 T3

(Datos de enzima con o sin SNP)				
Compuesto	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M)*	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μ M con SNP)**	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μ M con SNP)**
I-100	N	B	N	C
I-101	N	B	N	D
I-102		B		C
I-110		B		C
I-111		B		C
I-112		C		D
I-113		A		C
I-114		B		D
I-115		C		D
I-116		B		C
I-117		A		A
I-118		C		D
I-119		B		D
I-120		A		C
I-121		C		D
I-122		C		D
I-123		A		B
I-124		D		D
I-125		C		D
I-126		D		D
I-127		C		D
I-128		B		C
I-129		B		D
I-130		C		D

(Datos de enzima con o sin SNP)				
Compuesto	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μM)*	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μM)*	Enzima GCs (veces de incremento a 10 μM con SNP)**	Enzima GCs (veces de incremento a 30 μM con SNP)**
I-131		B		D
I-132		B		c
I-133		A		B
I-136		C		D
I-137		B		C
I-139		C		C

*Los compuestos se ensayaron a una concentración de 10 ó 30 μM . El código para las veces de incremento en la actividad enzimática obtenida sin la adición de SNP es:

A = no incremento a <2 veces de incremento
 B = 2 a <5 veces de incremento
 C = 5 a <10 veces de incremento
 D = 10 a <30 veces de incremento
 N = no determinado

**Los compuestos se ensayaron a una concentración de 10 ó 30 μM . El código para las veces de incremento en la actividad enzimática obtenida con la adición de SNP es:

A = no increase to <2 veces de incremento
 B = 2 a <5 veces de incremento
 C = 5 a <10 veces de incremento
 D = 10 a <30 veces de incremento
 N = no determinado

Ejemplo 19a: Medida de la actividad biológica mediante el ensayo de anillos aórticos torácicos.

Los anillos aórticos torácicos se diseccionaron a partir de ratas Sprague-Dawley macho anestesiadas (isoflurano) que pesaban 275-299 g. Los tejidos se transfirieron inmediatamente a disolución de Krebs-Henseleit fría con hielo, que se había aireado con 95% de O₂ y 5% de CO₂ durante 30 minutos. Después de la eliminación del tejido conectivo, las secciones aórticas se cortaron en 4 anillos (~2 mm cada uno) y se suspendieron en 2 ganchos con forma de L, con un gancho fijo al fondo del bajo de tejido (Baño de órganos de Schuler, Harvard Apparatus) y el otro conectado a un transductor de fuerza (Transductor de Fuerza F30, Harvard Apparatus). Los baños contenían disolución de Krebs Henseleit (10 mL) calentada a 37°C y aireada con 95% de O₂ y 5% de CO₂. Los anillos se llevaron a una tensión inicial de 0,3-0,5 g y se elevó gradualmente a una tensión en reposo de 1,0 g durante 60 minutos. Los anillos se enjuagaron con disolución de Krebs Henseleit (calentada a 37°C y aireada con 95% de O₂ y 5% de CO₂) a intervalos de 15 minutos hasta que se obtuvo una línea base estable. Se consideró que los anillos eran estables después de que se mantuvo una tensión en reposo de 1,0 g (durante aproximadamente 10 minutos) sin necesidad de ajuste. Los anillos se contrajeron después con 100 ng/mL de fenilefrina añadiendo 100 µL de una disolución madre de fenilefrina de 10 µg/mL. Los tejidos que consiguieron una contracción estable se trataron entonces de una manera dependiente de la dosis, acumulativa, con compuestos de ensayo preparados en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, los tejidos se enjuagaron tres veces durante un periodo de 5 minutos con disolución de Krebs-Heinseleit (calentada a 37°C y aireada con 95% de O₂ y 5% de CO₂), se dejaron estabilizar a la línea base y después se usaron para la caracterización de otros artículos de ensayo o efectos de DMSO. Todos los datos se recogieron usando el software HSE-ACAD proporcionado por Harvard Apparatus. Los efectos del porcentaje de relajación se calcularon en Microsoft Excel usando el valor de tensión grabado del tratamiento de 100 ng/mL de fenilefrina como 0% de inhibición y, el tratamiento con 3-isobutil-1-metilxantina 100 µM como 100% inhibición. Los valores de CE50 se calcularon a partir de las curvas de respuesta a la concentración generadas con GraphPad Prism Software.

Ejemplo 19b: Medida de la actividad biológica mediante el ensayo de anillos aórticos torácicos.

Como un ensayo de anillos aórticos torácicos alternativo, se usó el procedimiento del Ejemplo 11a excepto que los efectos de porcentaje de relajación se calcularon en Microsoft Excel usando el valor de tensión grabado de 100 ng/mL de tratamiento con fenilefrina como 0% de inhibición y, después de lavar el tejido con tampón, la tensión en reposo original del tejido se usó como 100% de inhibición.

Los datos biológicos para algunos de los compuestos de Fórmula I, en comparación con el compuesto conocido, BAY 41-2272, como el compuesto de referencia, determinados por el ensayo del anillo aórtico torácico se presentan en la Tabla 9 posterior.

Tabla 9

Resultado del ensayo del anillo aórtico torácico*	
Compuesto Ensayado	Porcentaje de Relajación a 10 µM
Compuestos de Referencia	100
I-1	53,7
I-2	100,8
I-3	92
I-4	102,2
I-5	55,6
I-6	101,8
I-7	60,4
I-26	85,3
I-27	77,2

ES 2 623 491 T3

Resultado del ensayo del anillo aórtico torácico*	
Compuesto Ensayado	Porcentaje de Relajación a 10 μ M
I-31	93,15
I-33	110,25
I-42	72,1
I-45	94,9
I-49	105,5
I-61	103,3
I-66	103,3

* Los compuestos se ensayaron a una concentración de 10 μ M para obtener datos usando el método descrito en el Ejemplo 13a.

Los datos del ensayo del anillo aórtico para otros compuestos se presentan en las Tablas 10A y 10B

Tabla 10A

Resultados del Ensayo del Anillo Torácico *							
Compuesto Ensayado	Porcentaje de Relajación a 1 μ M*	de	Porcentaje de Relajación a 3 μ M*	de	Porcentaje de Relajación a 10 μ M*	de	Anillo Aórtico CE ₅₀ (μ M)*
I-71	No relajación		B		E		
I-72	3.1		c		E		
I-75	B		C		E		B
I-82	B		C		F		c
I-83	B		C		E		C
I-84	no relajación		no relajación		C		D
I-85	E		F		G		A
I-86	D		F		G		A
I-87	E		F		G		A
I-92	E		F		N		A
I-97	F		G		G		A
I-98	E		G		G		A

ES 2 623 491 T3

Resultados del Ensayo del Anillo Torácico *				
Compuesto Ensayado	Porcentaje Relajación a 1 μM * de	Porcentaje Relajación a 3 μM * de	Porcentaje Relajación a 10 μM * de	Anillo Aórtico $\text{CE}_{50}(\mu\text{M})^*$
I-99	A	C	F	A
I-100	C	E	G	A
I-102	C	E	F	A
I-105	E	F	G	A
I-106	C	E	G	A
I-109	F	E	G	A
I-110	D	E	F	A
I-112	F	H	G	A
I-115	C	D	F	B
I-119	C	E	G	A
I-126	F	G		A
I-138	C	D		B
I-140	C	E	F	A

*Los compuestos se ensayaron a una concentración de 1, 3 ó 10 μM para obtener datos usando el método descrito en el Ejemplo 13b. El código para el porcentaje de relajación del anillo aórtico es:

A = 0 a <10%

B = 10 a <20%

C = 20 a <40%

D = 40 a <60%

E = 60 o <80%

F = 80 a <100%

G = 100 a <120%

H = mayor de 120%

N = no determinado

**El código para el valor CE_{50} obtenido es:

A = 0 a <2 μM

B = 2 a <4 μM

C = 4 a <8 μM

D = 8 a <12 μM

Tabla 10B

Compuesto Ensayado	Porcentaje de Relajación a 1 μM^*	Porcentaje de Relajación a 3 μM^*	Porcentaje de Relajación a 10 μM^*	Anillo Aórtico $\text{CE}_{50}(\mu\text{M})^{**}$
I-245	F	G	G	A
I-238	F	G	G	A
I-237	E	F	G	A
I-217	D	E	F	A
I-216	D	F	G	A
I-206	C	E	F	A
I-205	E	F	G	A
I-196	E	F	F	A
I-189	F	F		A
I-188	F	G	G	A
I-186	E	F	G	A
I-185	E	G	G	A
I-184	F	G		A
I-178	E	G	G	A
I-177	F	F		A
I-176	F	G		A
I-174	F	F		A
I-172	F	G	G	A
I-169	D	F		A
I-168	E	G	G	A
I-166	D	F	G	A
I-165	E	F	G	A
I-162	G	H		A
I-161	F	G		A
I-158	B	D	F	C

ES 2 623 491 T3

Compuesto Ensayado	Porcentaje de Relajación a 1 μM^*	Porcentaje de Relajación a 3 μM^*	Porcentaje de Relajación a 10 μM^*	Anillo Aórtico $\text{CE}_{50}(\mu\text{M})^{**}$
I-156	E	F		A
I-153	E	E	F	A
I-152	E	F	G	A
I-151	F	G	G	A
I-150	D	F	F	A
I-148	F	F		A
I-147	E	F	F	A
I-144	F	G		A
I-126	F	G		A
I-277	E	F	G	A
I-142	F	G		A
I-119	C	E	G	A
I-297	C	E		A
I-296	C	D	F	
I-294	C	E	G	A
I-305	D	F	G	A
I-304	C	E	F	A

*Los compuestos se ensayaron a una concentración de 1, 3 ó 10 μM para obtener datos usando el método descrito en el Ejemplo 13b. El código para el porcentaje de relajación del anillo aórtico es:

A = 0 a <10%

B = 10 a <20%

C = 20 a <40%

D = 40 a <60%

E = 60 o <80%

F = 80 a <100%

G = 100 a <120%

H = mayor de 120%

Celda en blanco = no ensayado

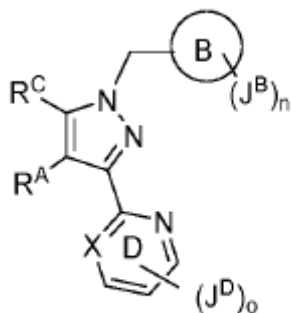
**El código para el valor CE_{50} obtenido es:

Compuesto Ensayado	Porcentaje de Relajación a 1 μM^*	Porcentaje de Relajación a 3 μM^*	Porcentaje de Relajación a 10 μM^*	Anillo Aórtico $\text{CE}_{50}(\mu\text{M})^{**}$
A = 0 a <2 μM				
B = 2 a <4 μM				
C = 4 a <8 μM				
D = 8 a <12 μM				

Se han descrito varias realizaciones. No obstante, se entenderá que pueden hacerse varias modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula I

en donde:

5 el anillo B es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos anulares de nitrógeno;

n es un número entero seleccionado de 1 a 3;

cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , o $-OR^B$; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^3 ;

10 cada R^B se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} o un grupo cicloalifático C_{3-8} ; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho y cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho están opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^3 ;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}) o $-O$ (haloalquilo C_{1-4});

X se selecciona de N, $C-J^D$ o C-H;

15 o es un número entero seleccionado de 0 a 3:

20 cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-CN$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$; un grupo alifático C_{1-6} , $-(alifático C_{1-6})-R^D$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo fenilo dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;

25 cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(alifático C_{1-6})-R^f$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;

35 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(alifático C_{1-6})-R^f$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;

40 cada R^f se selecciona independientemente de un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo

dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está sustituido opcionalmente e independientemente por hasta 3 ejemplos de R⁵;

de forma alternativa, dos ejemplos de R^D unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^D, junto con dicho átomo de nitrógeno de J^D, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵; o

de forma alternativa, un ejemplo de R^D unido a un átomo de carbono, oxígeno o azufre de J^D y un ejemplo de R^D unido a un átomo de nitrógeno del mismo J^D, junto con dicho carbono, oxígeno o azufre y dicho átomo de nitrógeno del mismo J^D, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵;

cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, un aralquilo C₇₋₁₂, anillo cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -OCOR⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -N(R⁶)SO₂R⁶, fenilo o un grupo oxo; en donde cada grupo fenilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄); y en donde cada aralquilo C₇₋₁₂ dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, un alqueno C₂₋₄, fenilo, un aralquilo C₇₋₁₂ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada uno de dicho alquilo C₁₋₄, cada uno de dicho alqueno C₂₋₄, cada fenilo dicho, cada aralquilo C₇₋₁₂ dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

de forma alternativa dos ejemplos de R⁶ unidos al mismo átomo de nitrógeno de R⁵, junto con dicho átomo de nitrógeno de R⁵, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; o

de forma alternativa, un ejemplo de R⁶ unido a un átomo de nitrógeno de R⁵ y un ejemplo de R⁶ unido a un átomo de carbono o azufre del mismo R⁵, junto con dicho nitrógeno y dicho átomo de carbono o azufre del mismo R⁵, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;

o, de forma alternativa, dos grupos J^D unidos a dos átomos del anillo D vecinos, tomados junto con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que dan por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), -O(haloalquilo C₁₋₄), oxo o fenilo; en donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente e independientemente con hasta tres ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄);

R^C se selecciona de -CN, alquilo C₁₋₆ o un anillo C;

el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros o dicho heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros, contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros no es un anillo 1,3,5-triazinilo; y en donde dicho fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C;

cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^H, -SR^H, -N(R^H)₂, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho y cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷; o de forma alternativa, dos grupos J^C unidos a dos átomos del anillo C vecinos, tomados junto con dos átomos del anillo C vecinos dichos, forman un

heterociclo de 5 a 7 miembros que da por resultado un anillo C condensado; en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

5 cada R^H se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷;

10 de forma alternativa, dos ejemplos de R^H unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^C, junto con dicho átomo de nitrógeno de J^C, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁷; o

15 cada R⁷ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, anillo cicloalquilo C₃₋₈, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, o un grupo oxo; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

20 alternativamente, dos ejemplos de R⁸ unidos al mismo átomo de nitrógeno de R⁷, junto con dicho átomo de nitrógeno de R⁷, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;

R^A se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄

25 2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es fenilo.

3. El compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada J^B se selecciona independientemente de átomos de halógeno.

4. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1.

30 5. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos un J^B está orto a la unión del conector metileno entre el anillo B y el anillo de pirazolilo.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X en el anillo D es N, o en donde X en el anillo D es C-J^D o C-H.

35 7. El compuesto según la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde o es un número entero seleccionado entre 1 y 3 y cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -N(R^D)₂, -N(R^d)C(O)R^D, -N(R^d)C(O)OR^D, -SO₂R^D, -SO₂N(R^D)₂, -N(R^d)SO₂R^D, -SR^D, -OR^D o un anillo cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente sustituido.

40 8. El compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada J^D se selecciona independientemente de -N(R^D)₂, -N(R^d)C(O)R^D, -N(R^d)C(O)OR^D, -SO₂R^D, -SO₂N(R^D)₂, -N(R^d)SO₂R^D o -OR^D.

9. El compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^d y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^C es un anillo C.

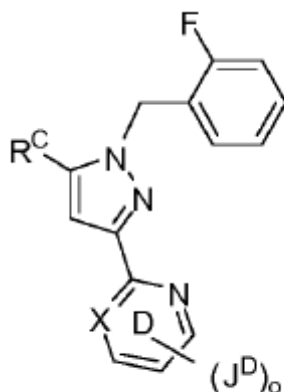
45 11. El compuesto según la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada J^C se selecciona independientemente de flúor, metilo, -CN o -OCH₃.

12. El compuesto según la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C.

50 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de tienilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, triazolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo.

14. El compuesto según la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C es oxazolilo o isoxazolilo.

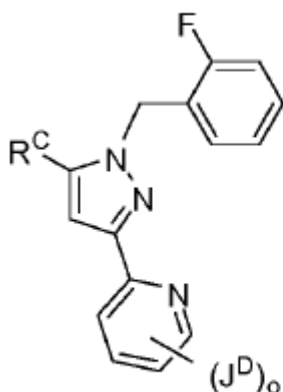
- 5 15. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde J^D es $-N(R^D)C(O)OR^D$ o $-N(R^D)_2$, o dos grupos J^D unidos a dos átomos del anillo D vecinos, tomados junto con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S que dan por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-CN$, $\text{alquilo } C_{1-4}$, $\text{haloalquilo } C_{1-4}$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-O(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ u oxo que tiene la Fórmula II:



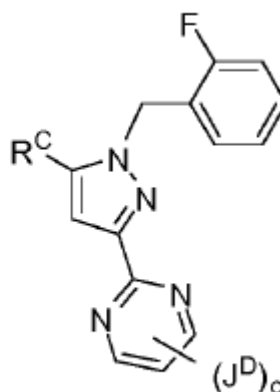
Fórmula II

10

16. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula III o Fórmula IV:

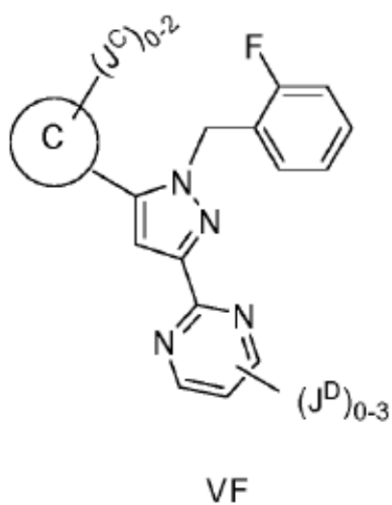
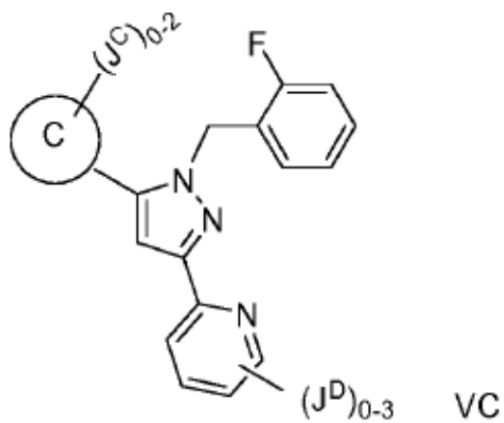


Fórmula III



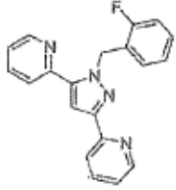
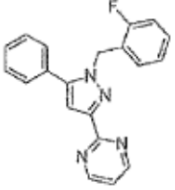
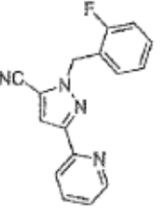
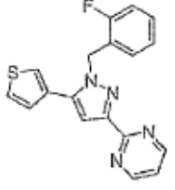
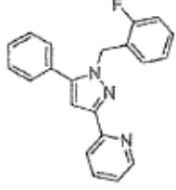
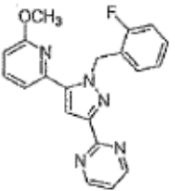
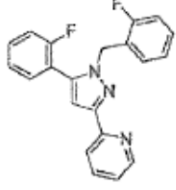
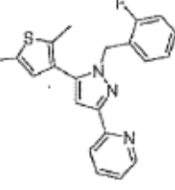
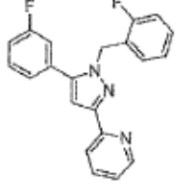
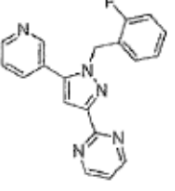
Fórmula IV

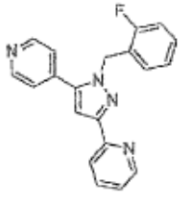
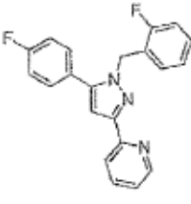
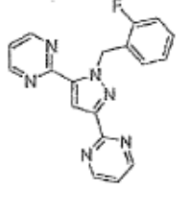
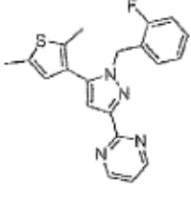
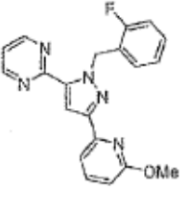
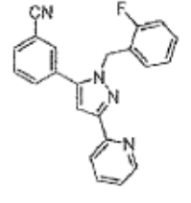
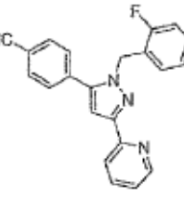
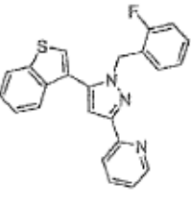
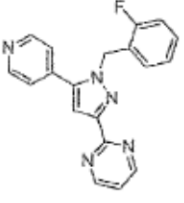
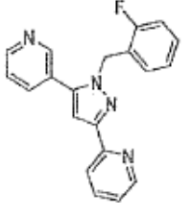
- 15 17. El compuesto según la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una de las Fórmulas VC y VF, en donde el símbolo de la letra C rodeado por un círculo representa el anillo C:

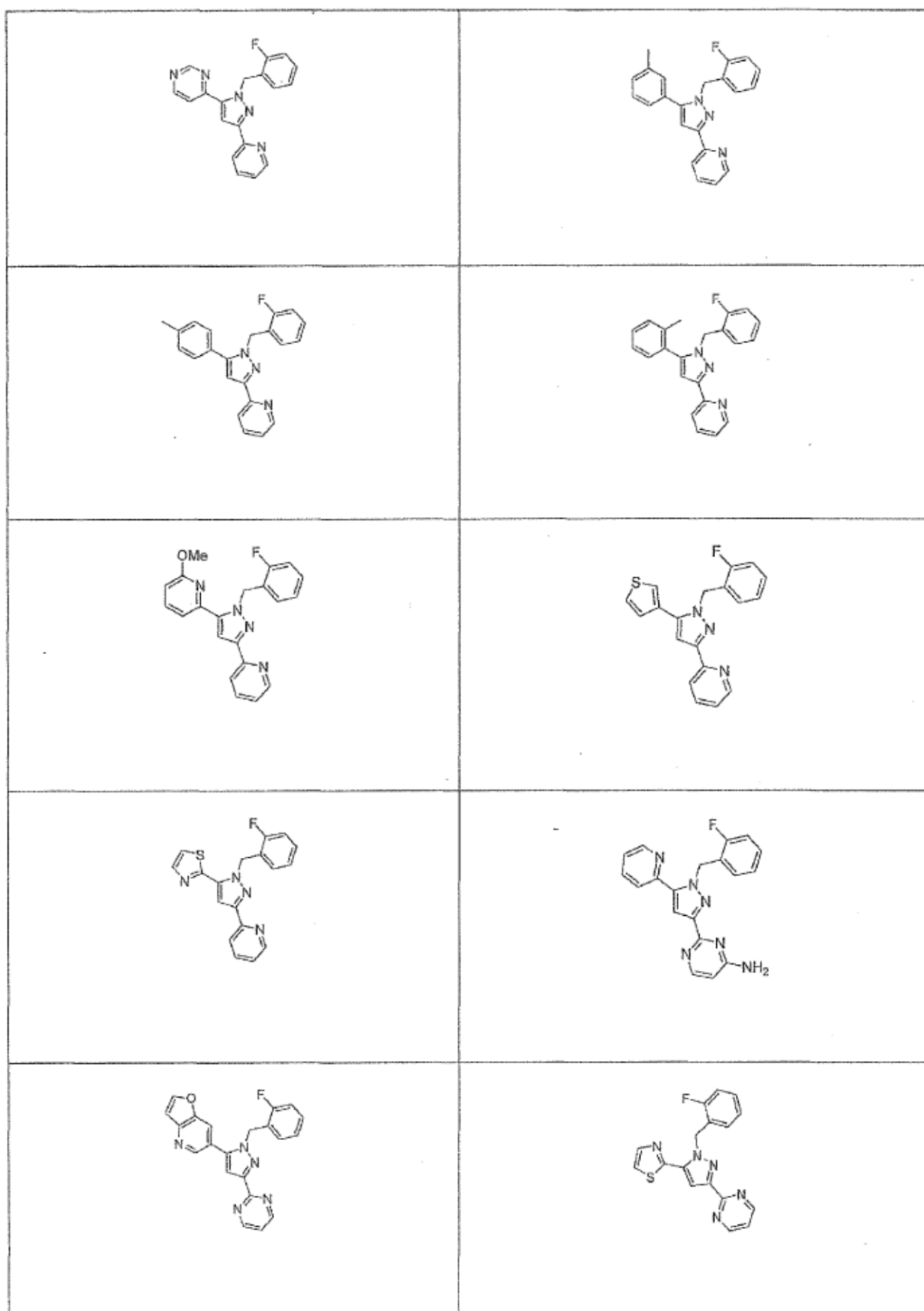


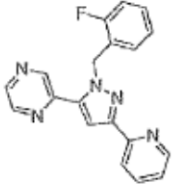
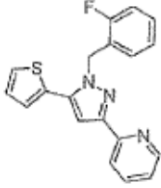
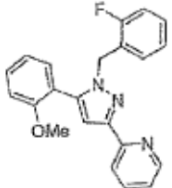
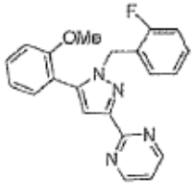
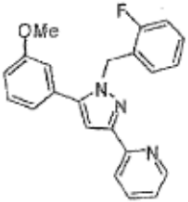
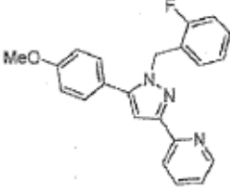
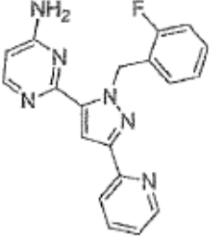
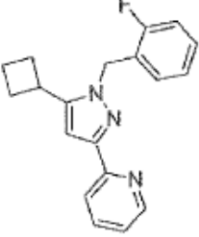
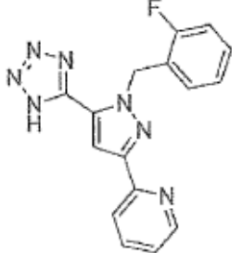
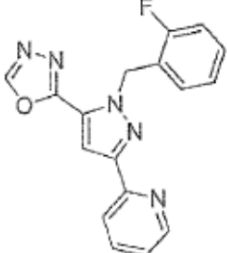
18. El compuesto según la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^C es oxazolilo o isoxazolilo opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C .

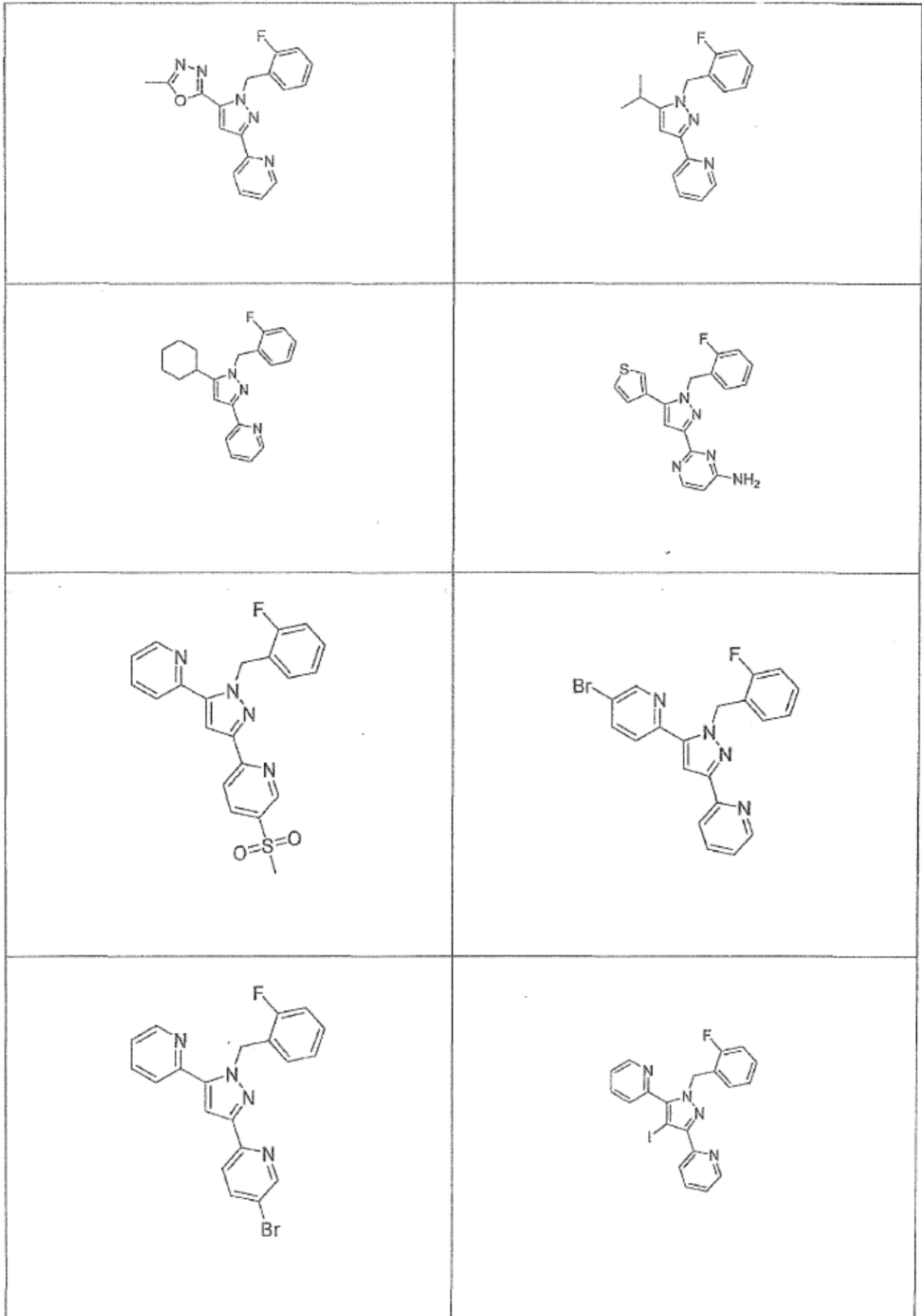
- 5 19. El compuesto según la reivindicación 18, en donde J^D se selecciona de $-N(R^D)C(O)OR^D$ o $-N(R^D)_2$.
20. El compuesto según la reivindicación 19, en donde J^D es $-N(R^D)_2$.
21. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de

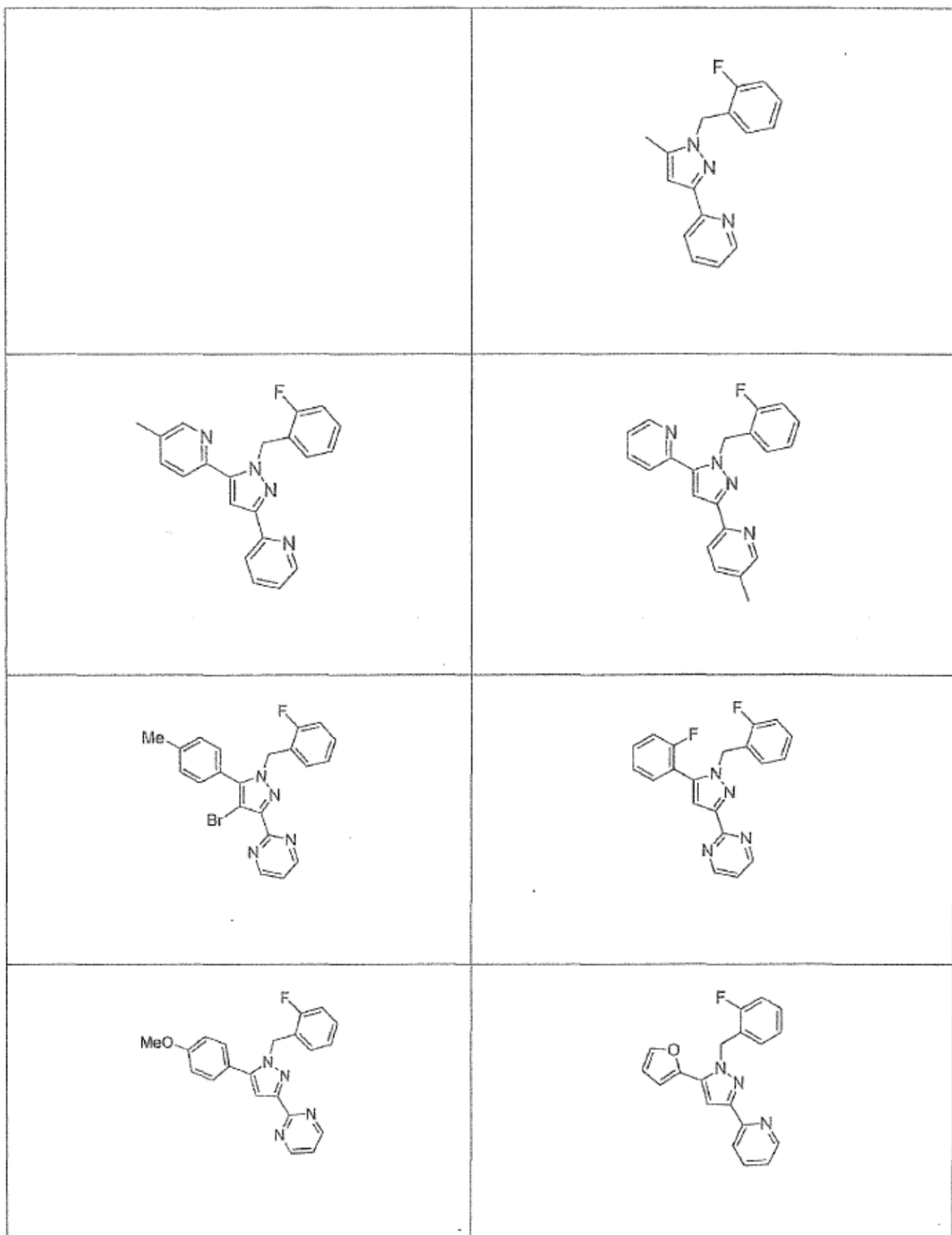
	
	
	
	
	

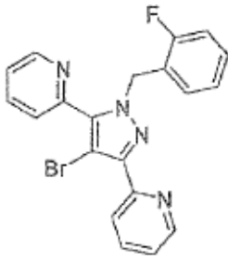
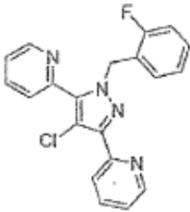
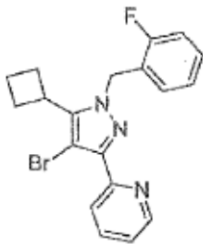
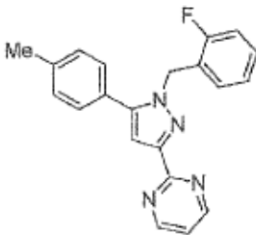
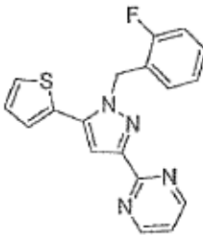
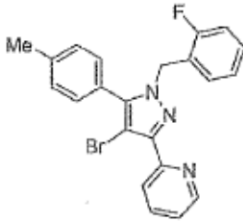
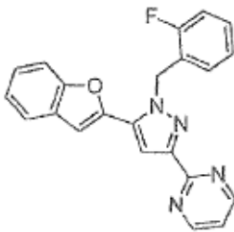
	
	
	
	
	

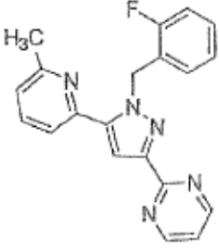
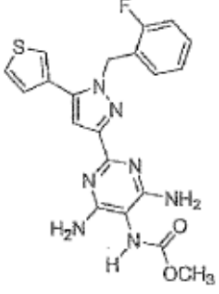
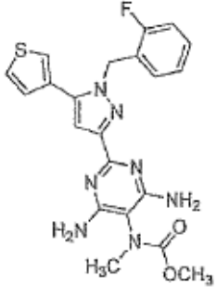
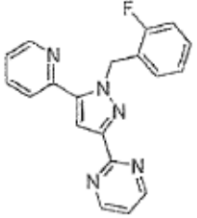
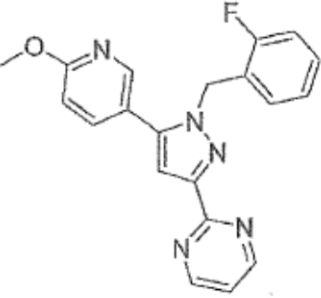
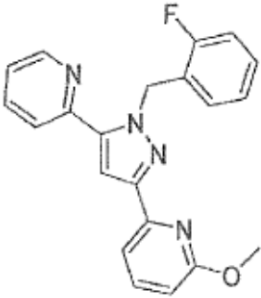
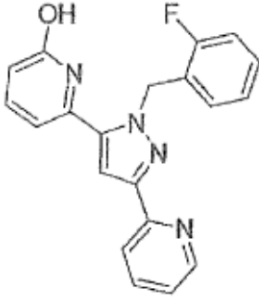


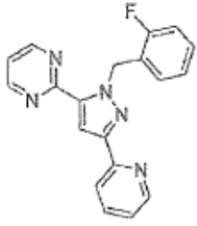
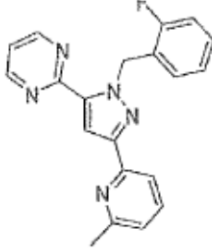
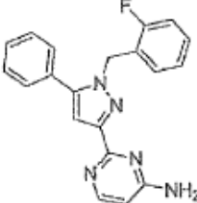
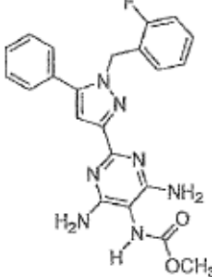
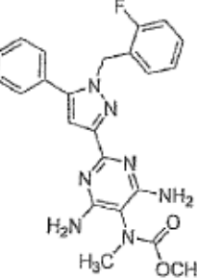
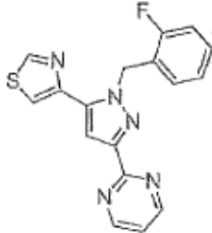
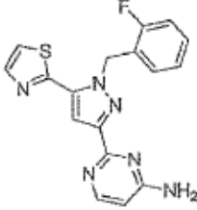
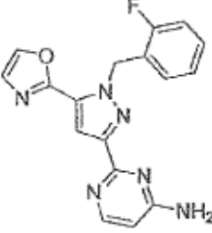
	
	
	
	
	

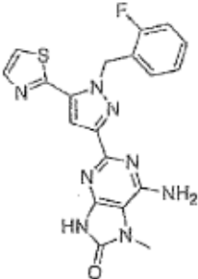
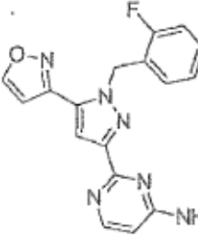
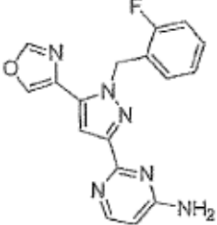
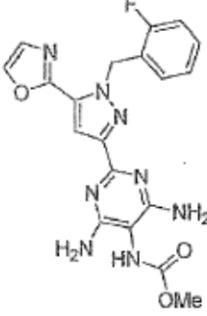
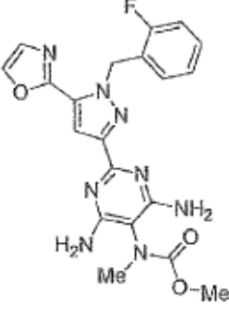
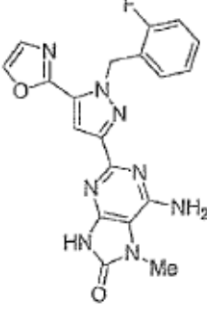
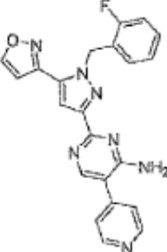
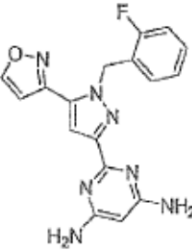


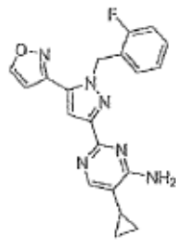
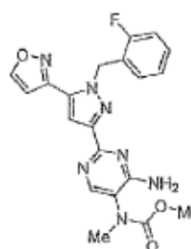
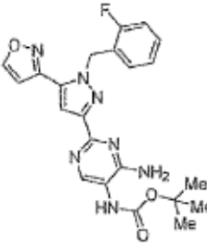
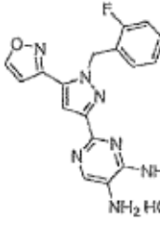
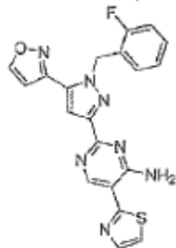
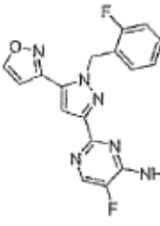
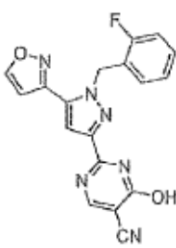
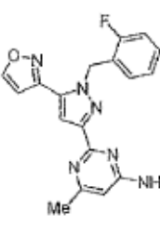


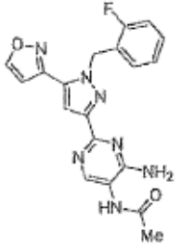
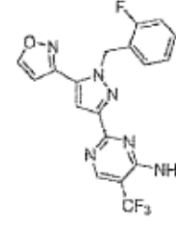
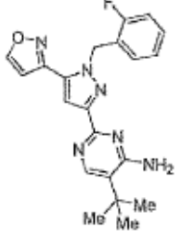
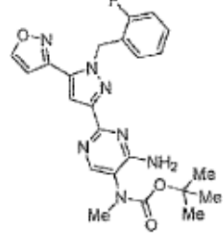
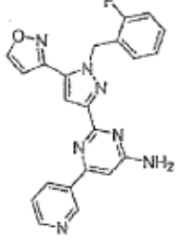
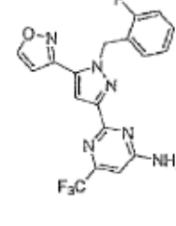
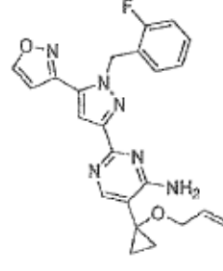
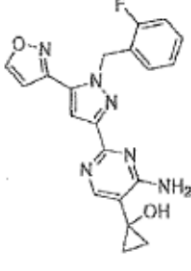
	
	
	
	

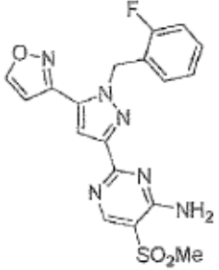
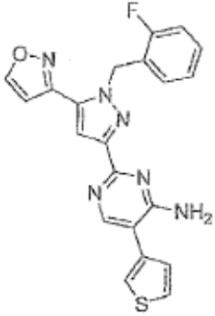
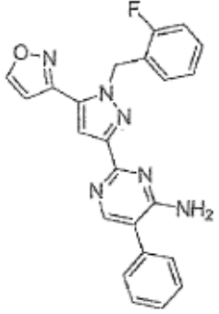
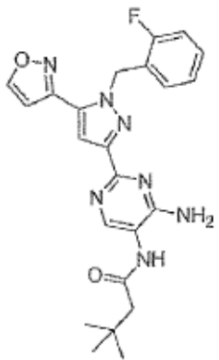
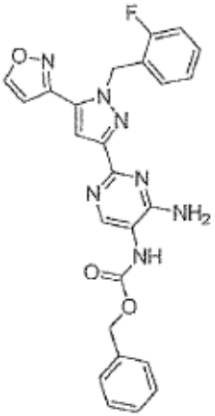
	
	
	
	

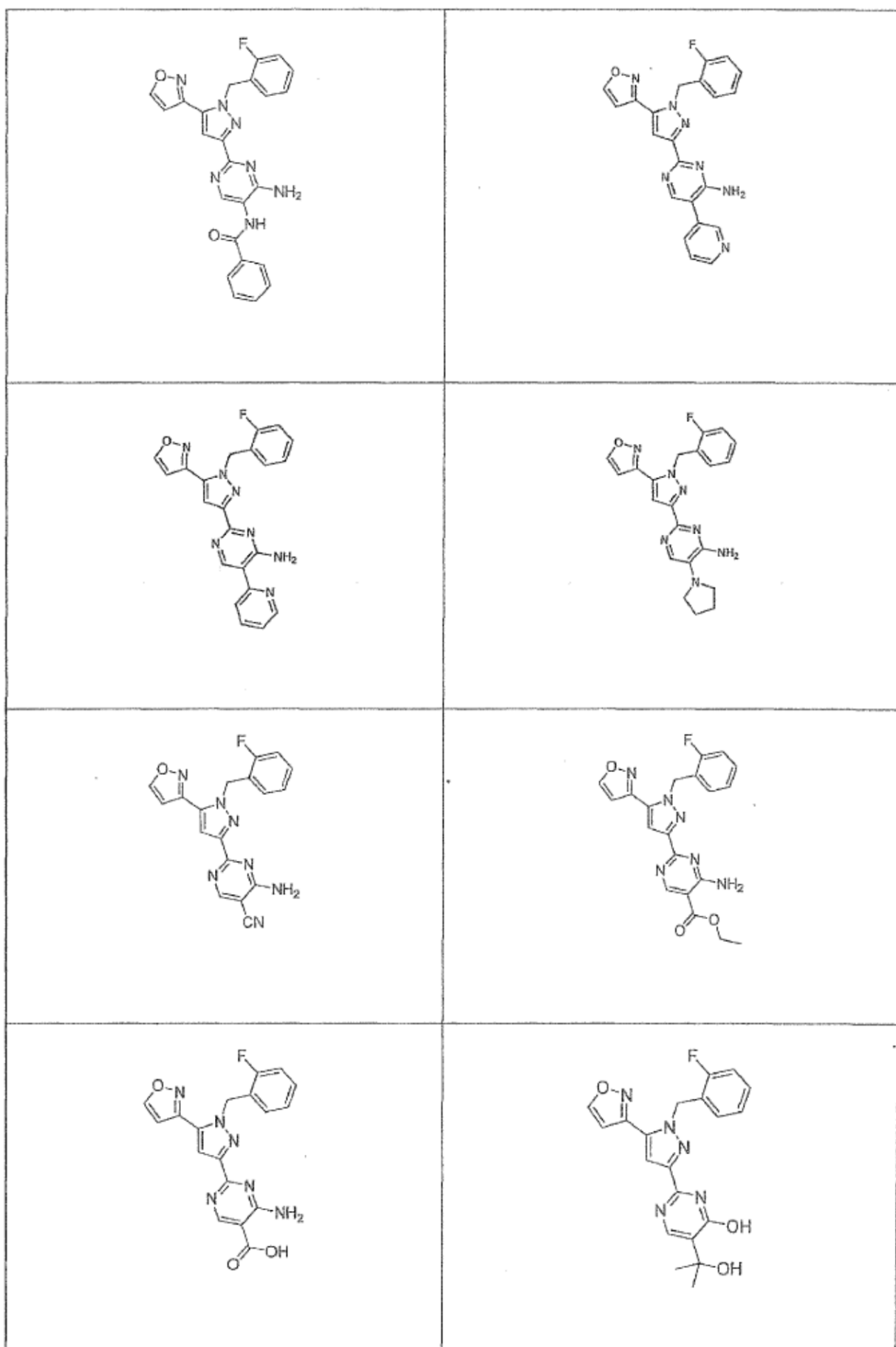
	
	
	
	

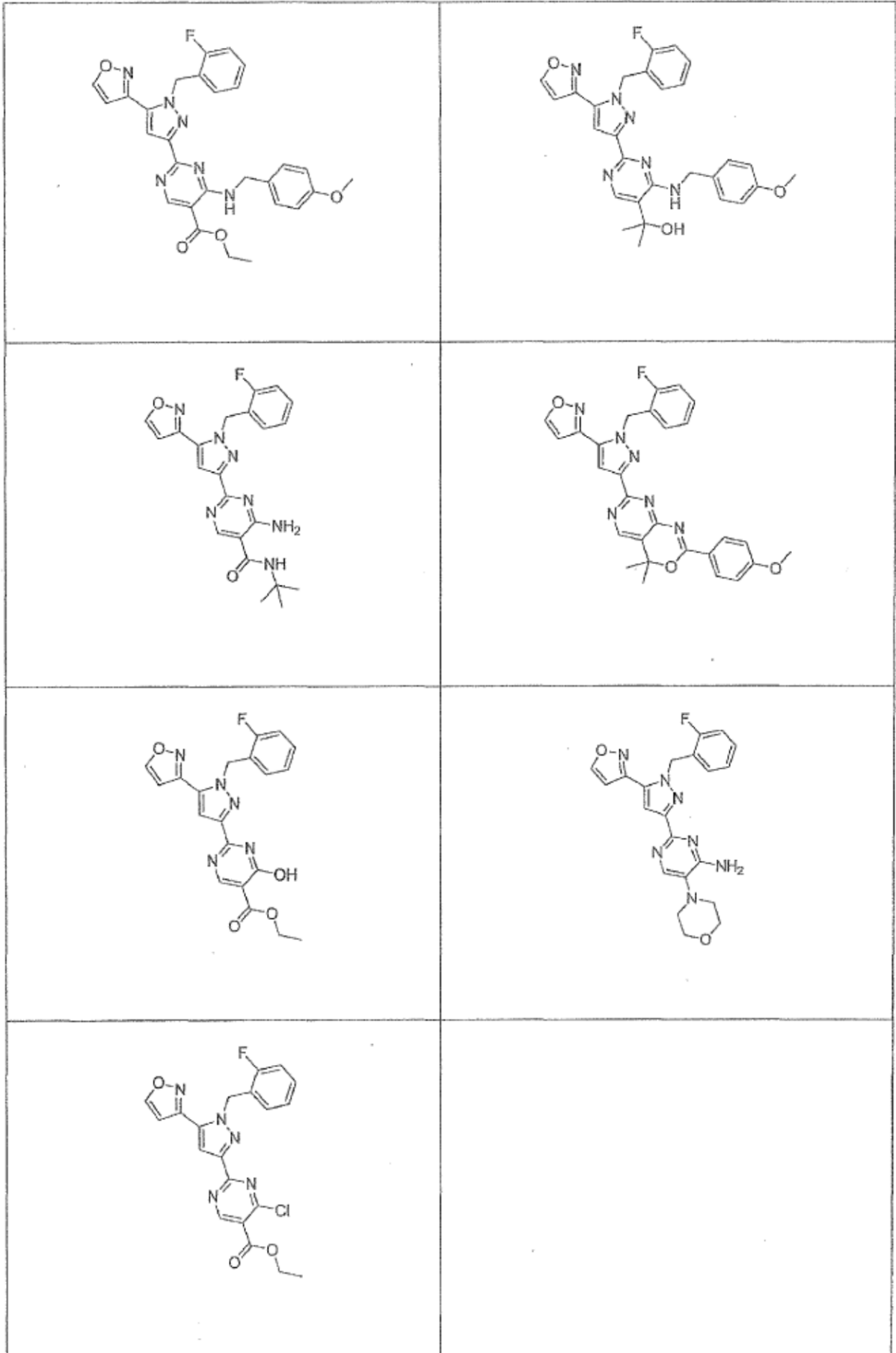
	
	
	
	

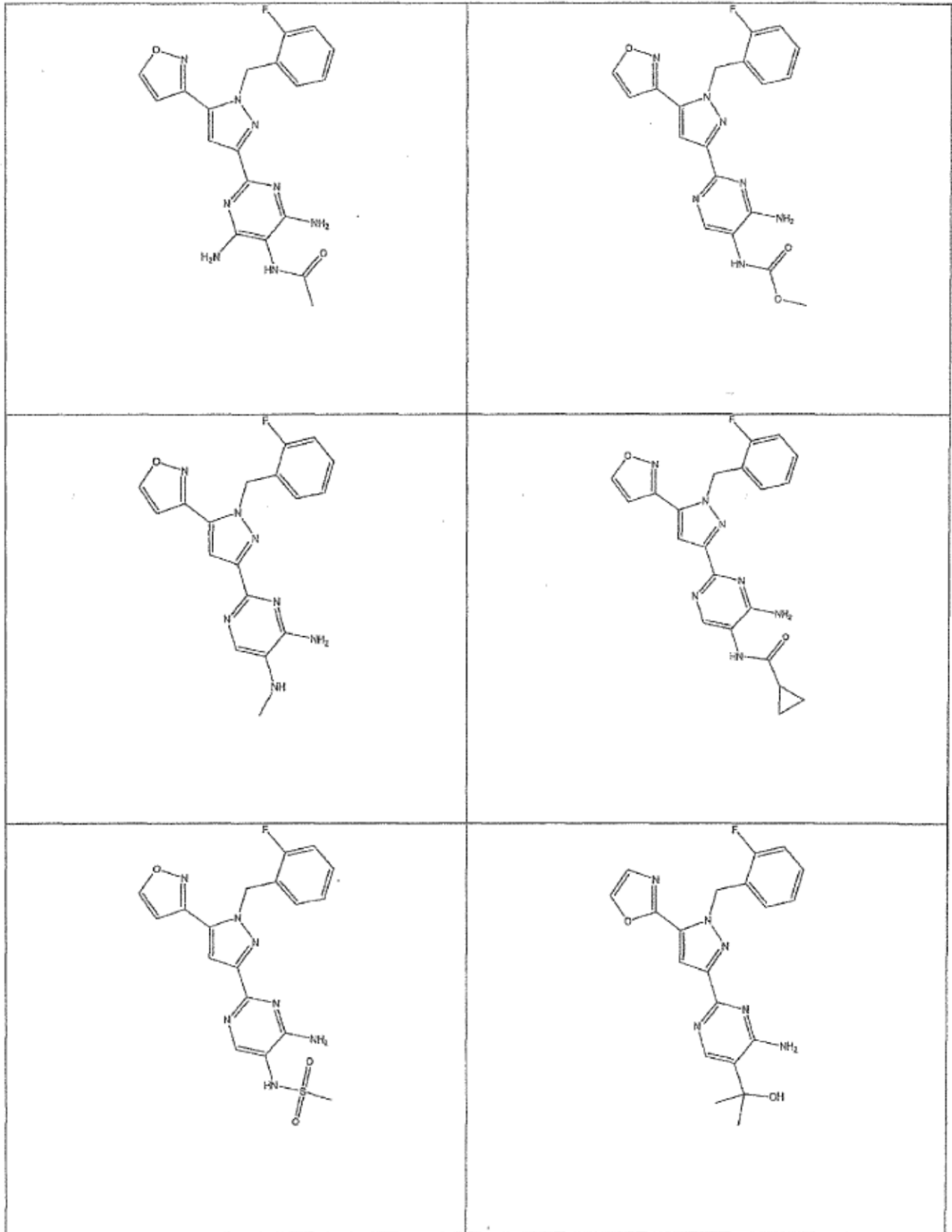
	
	
	
	

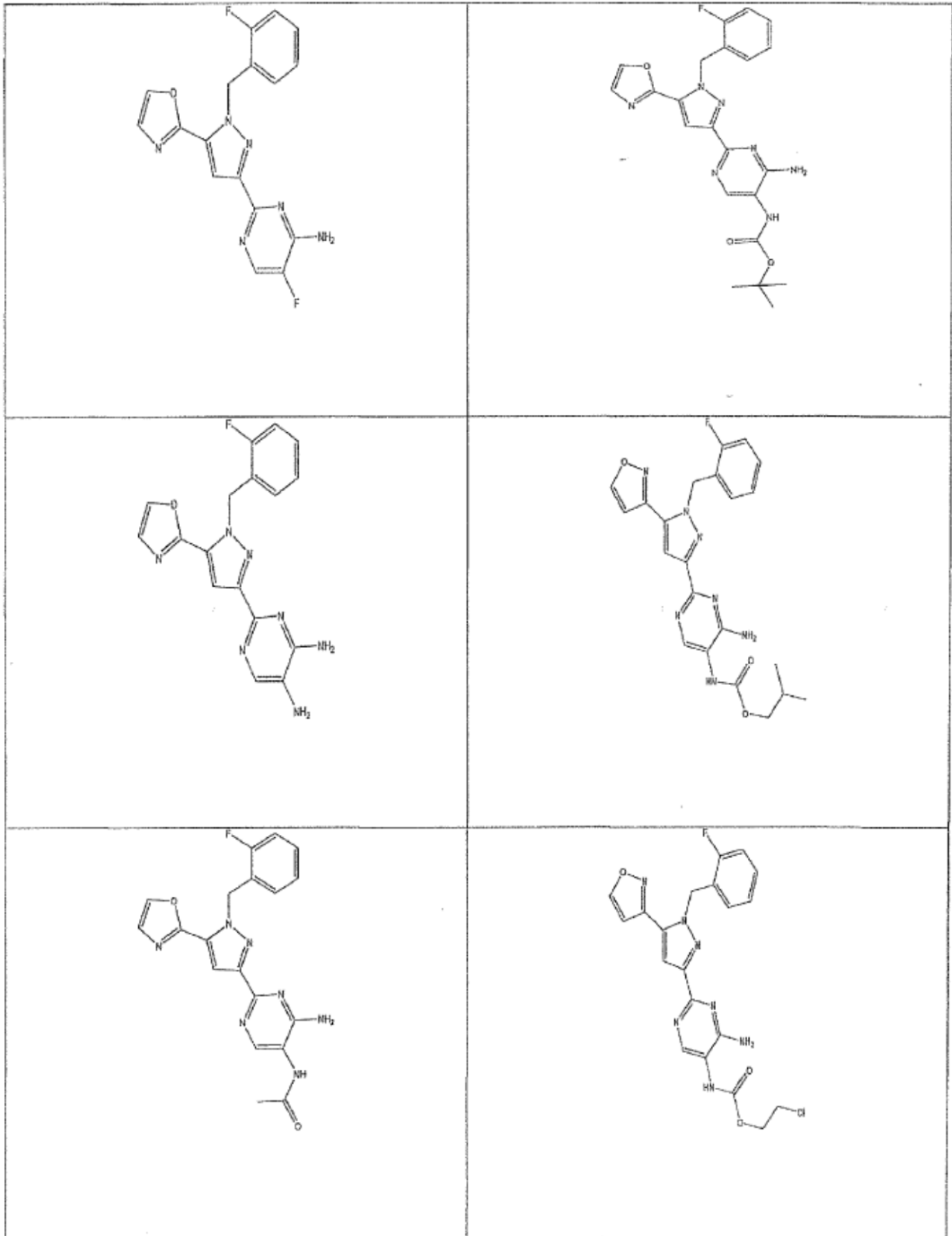
	
	
	
	

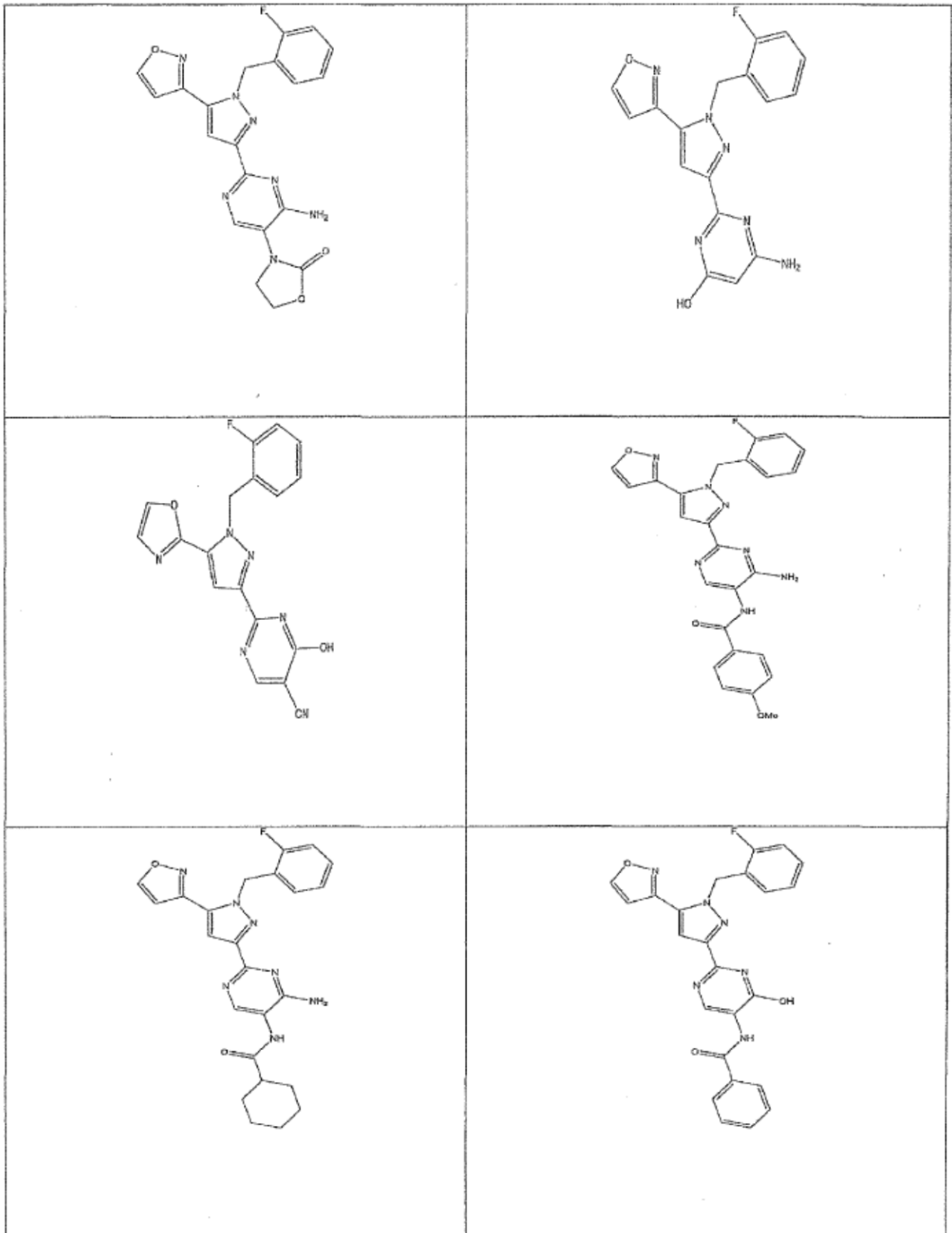
	
	
	

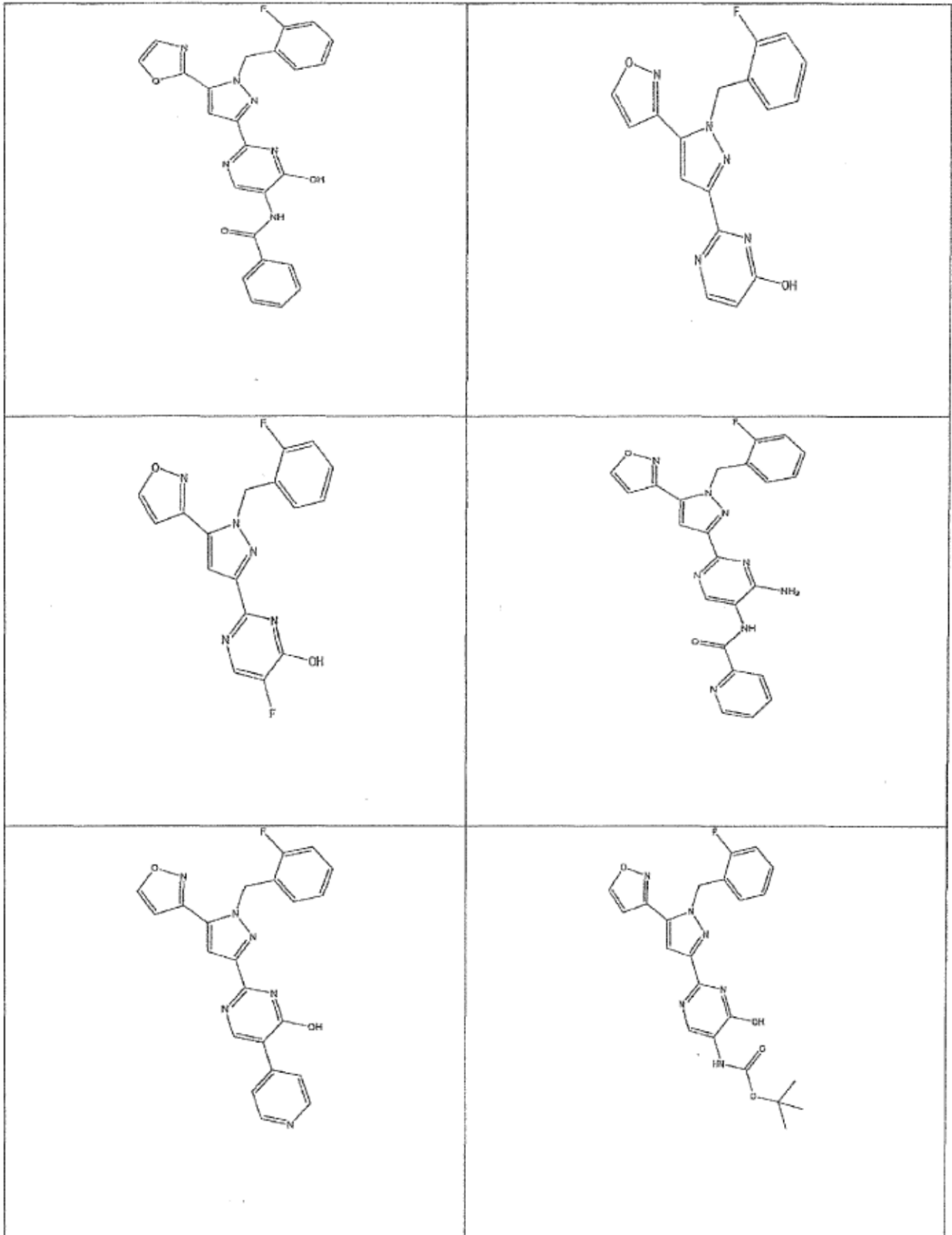


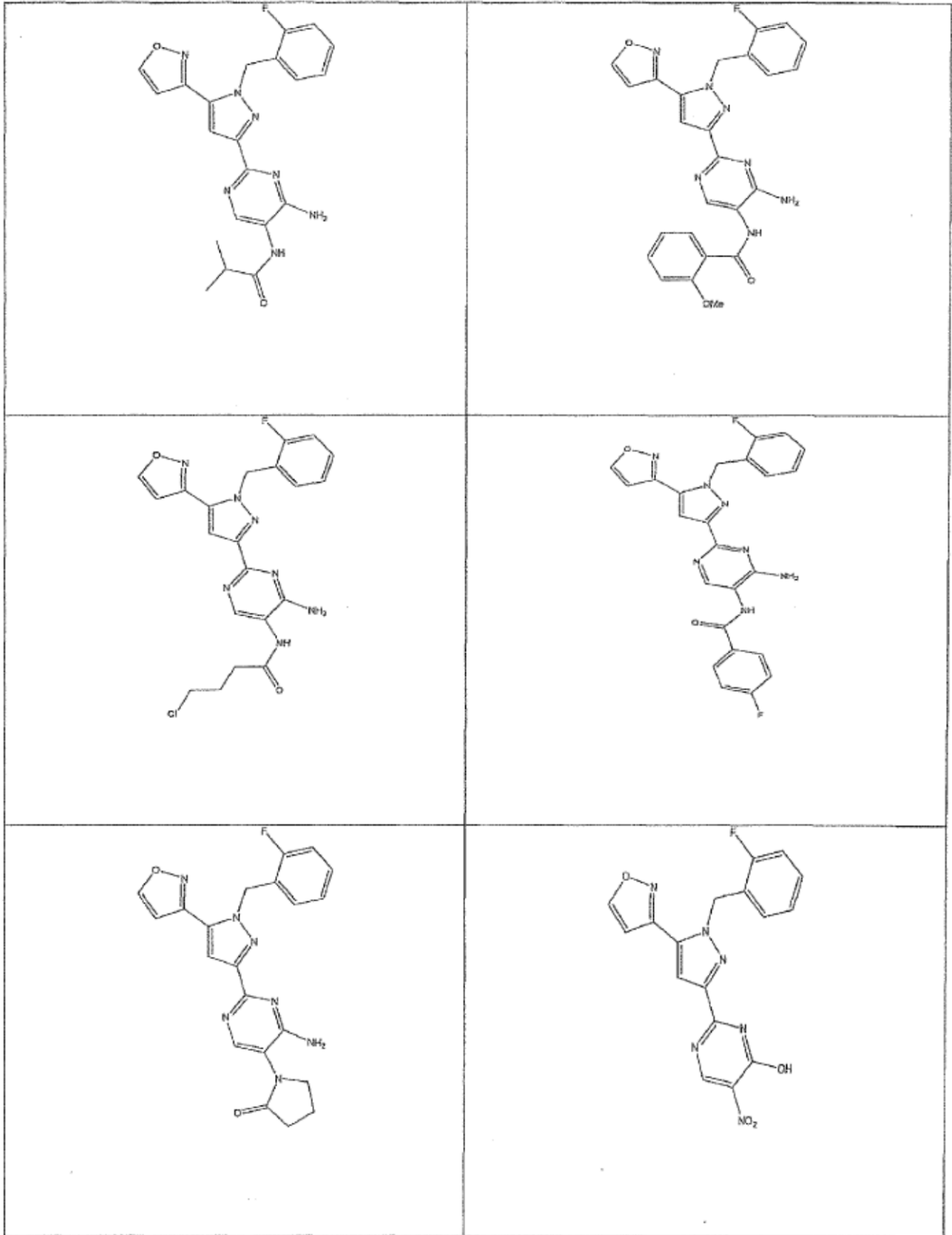


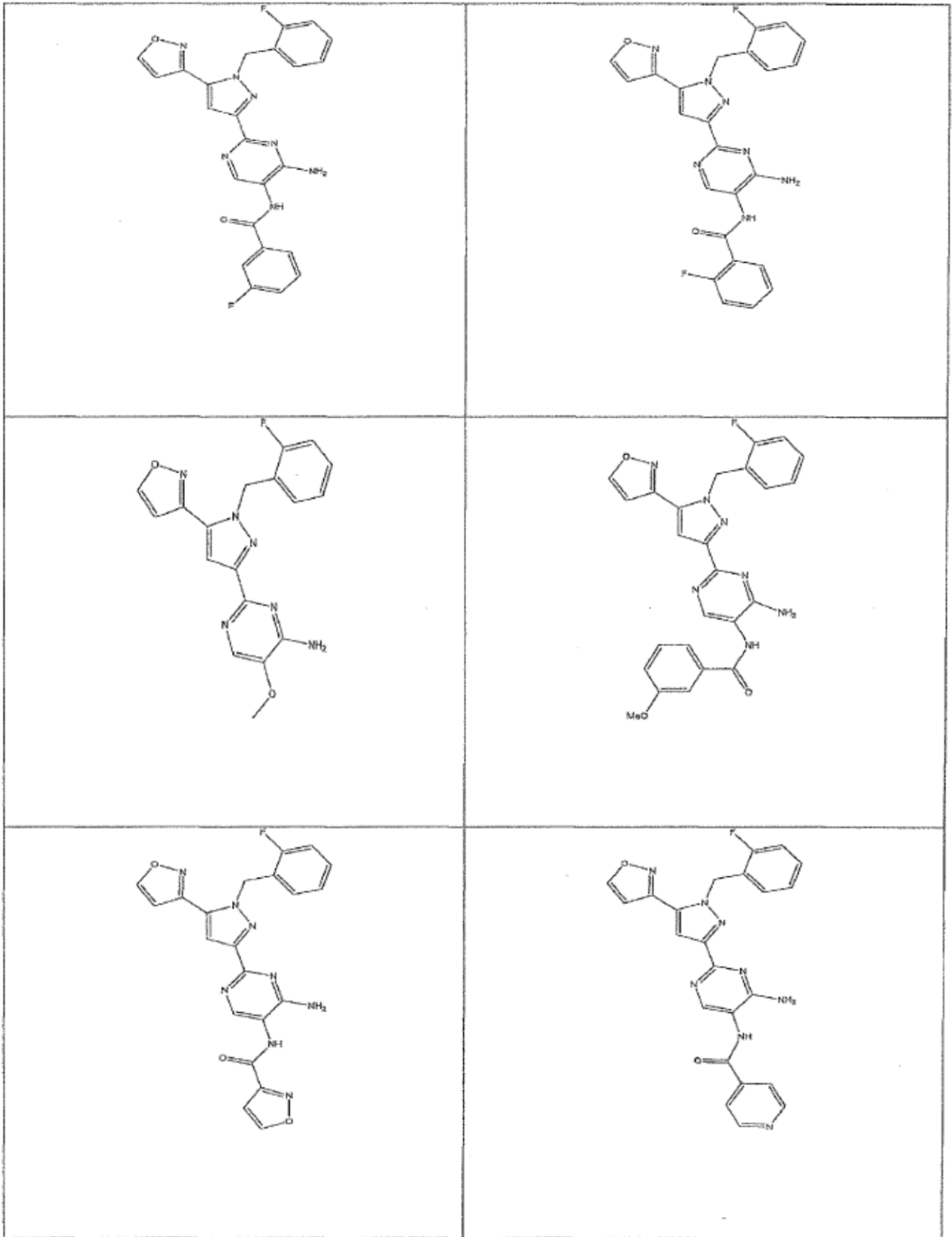


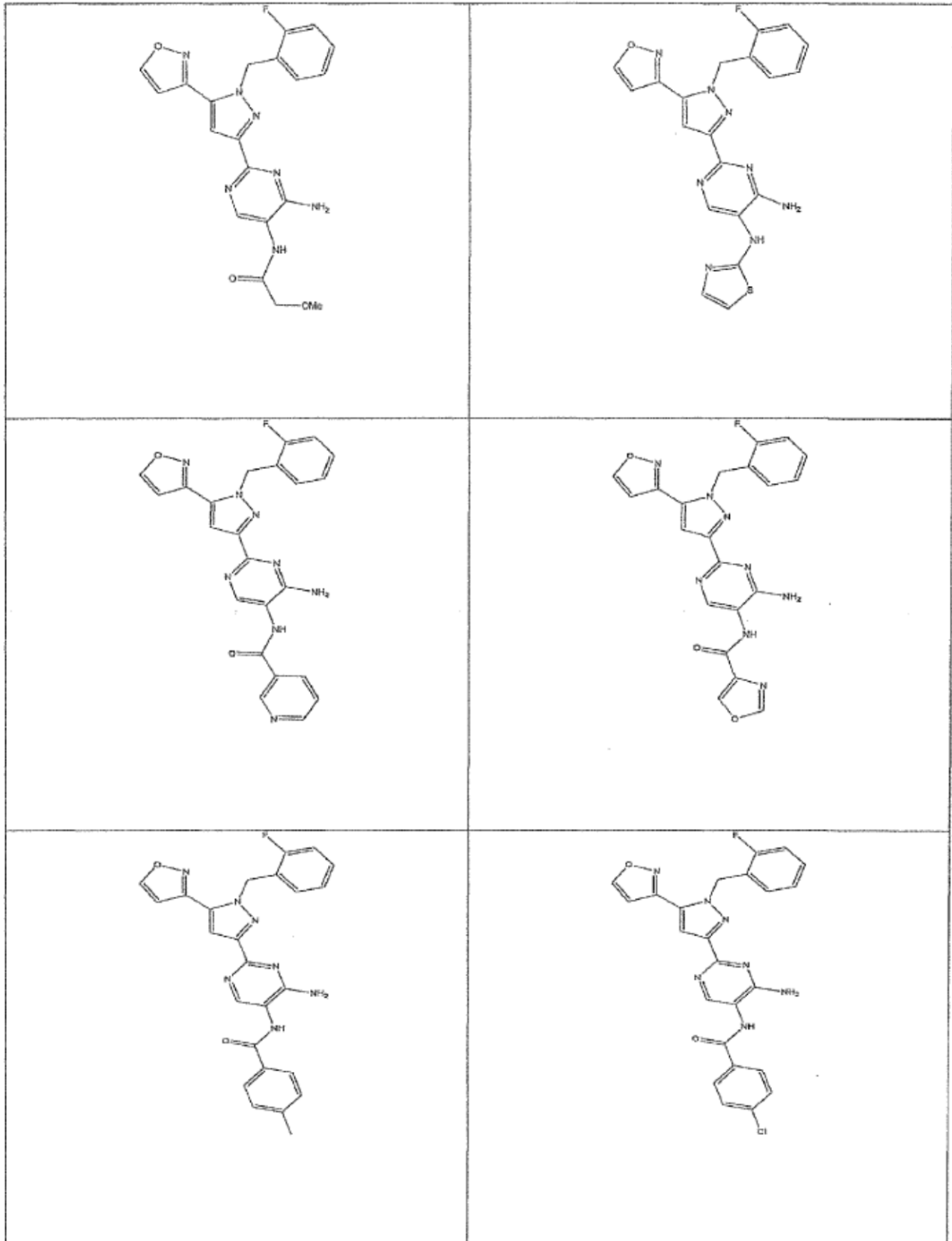


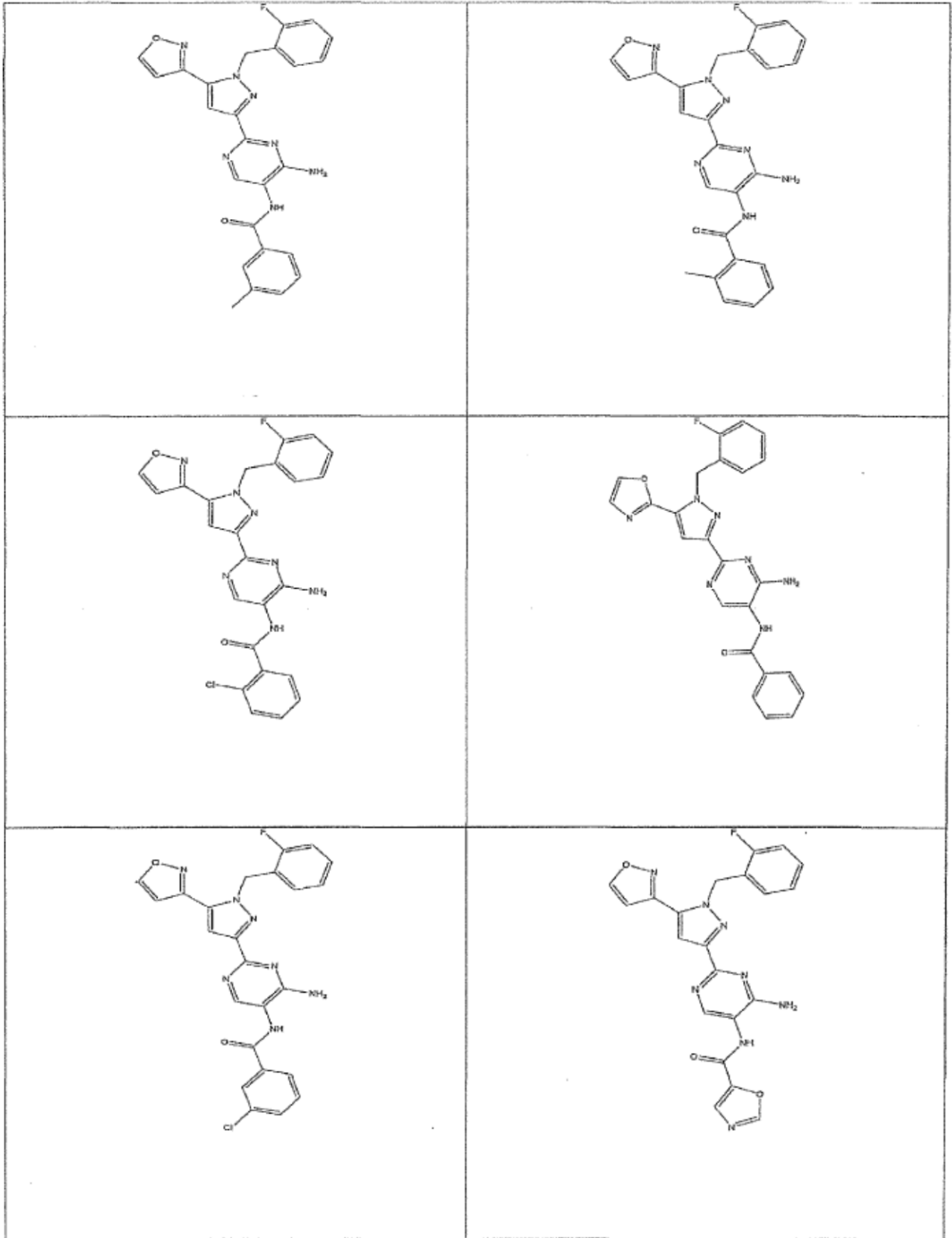


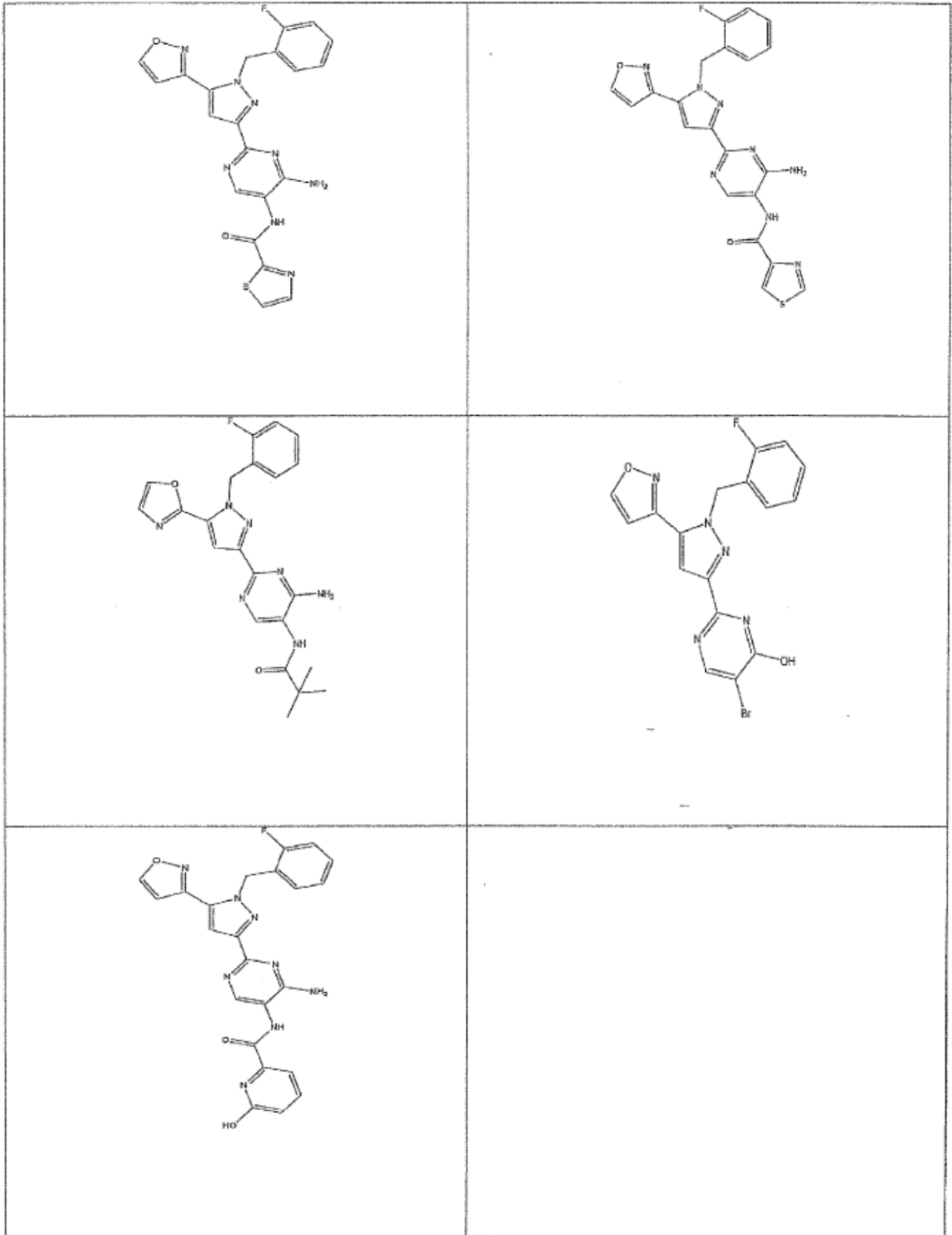


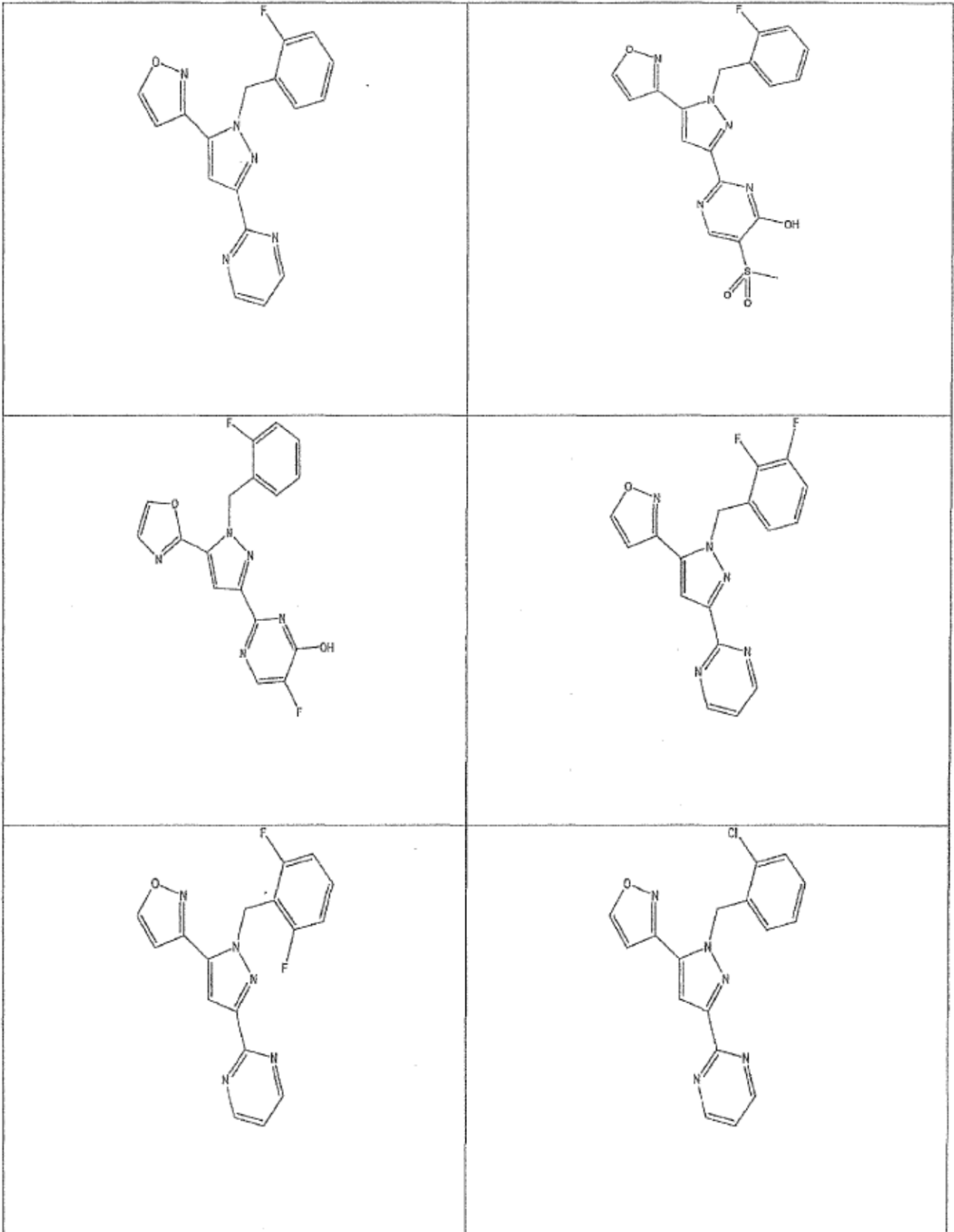


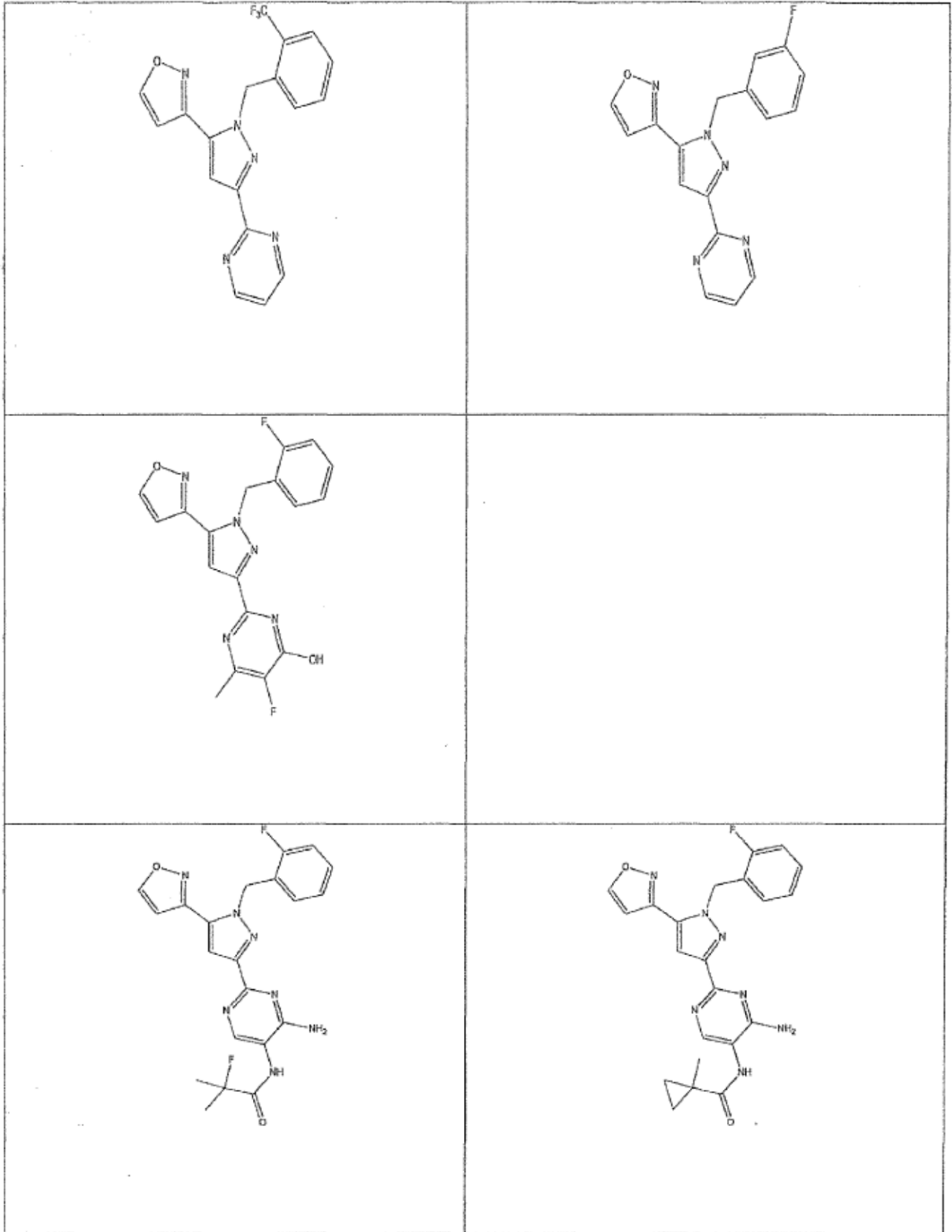


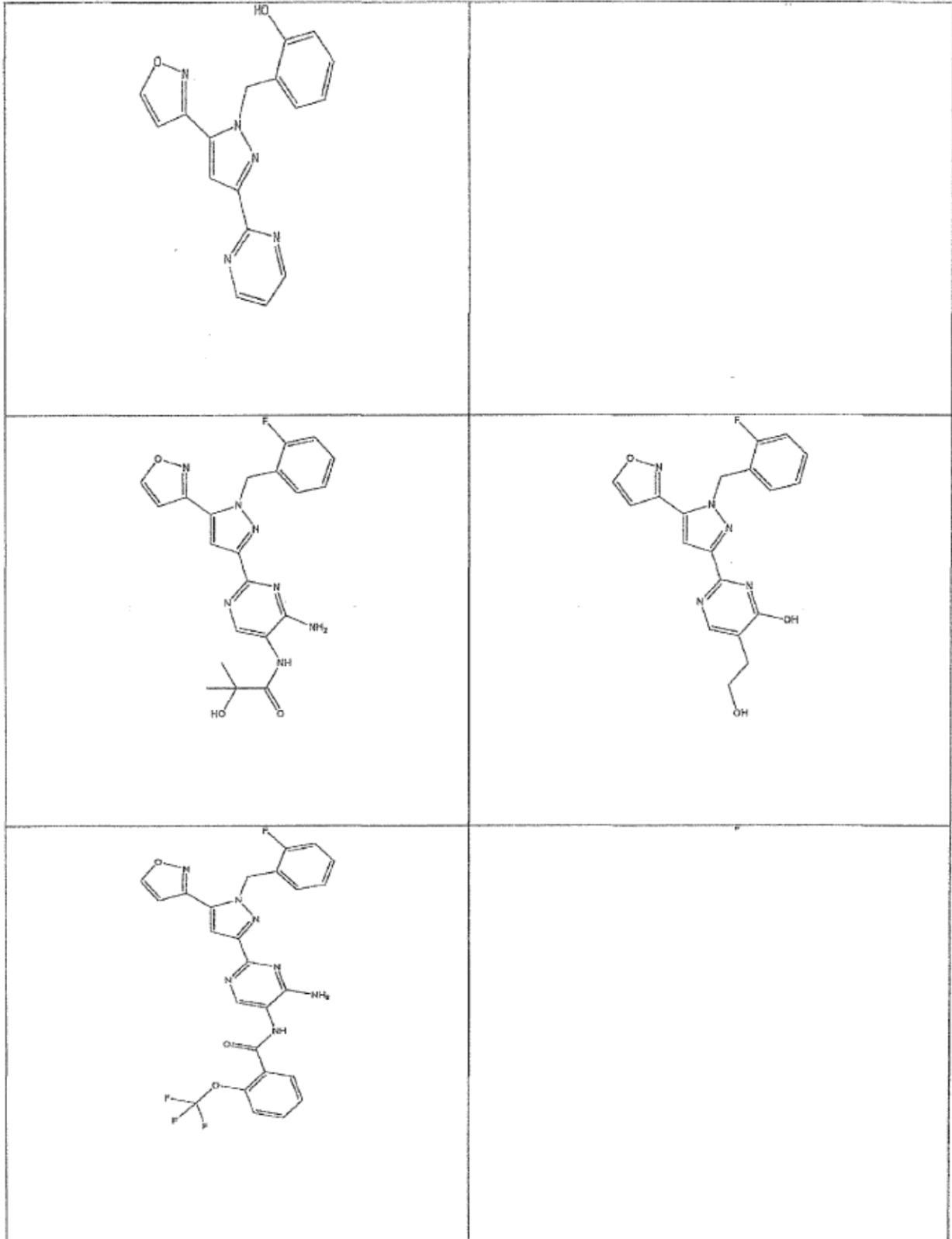


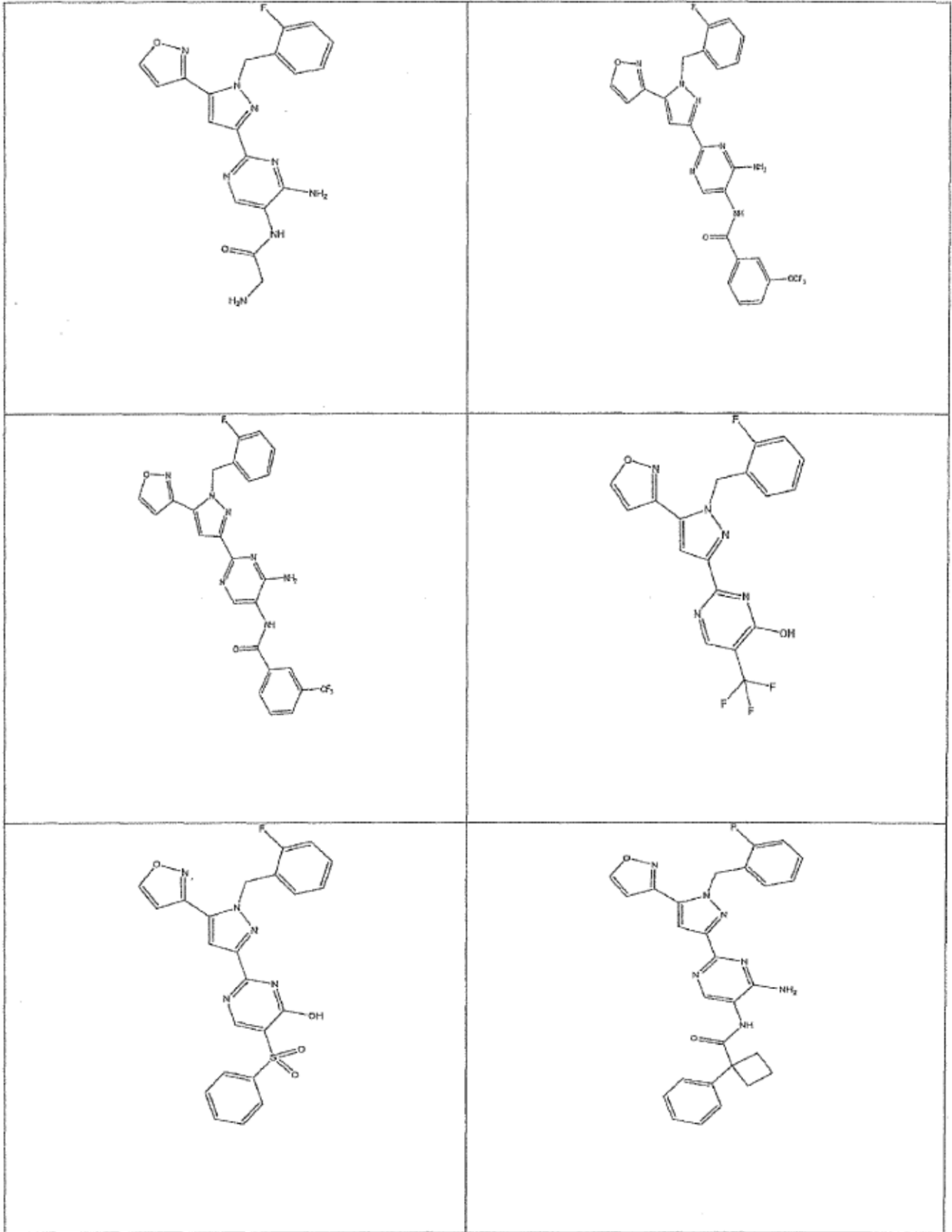


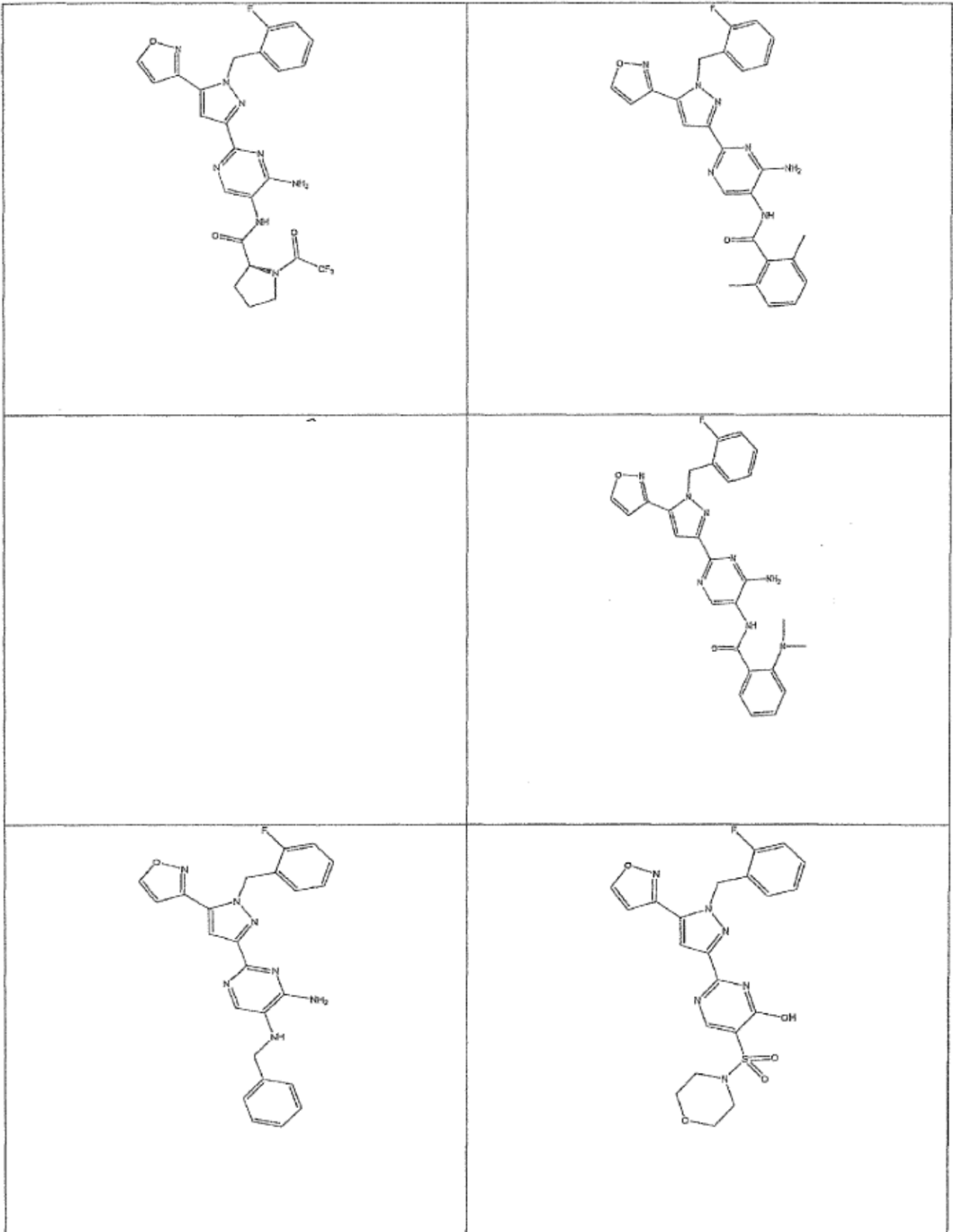


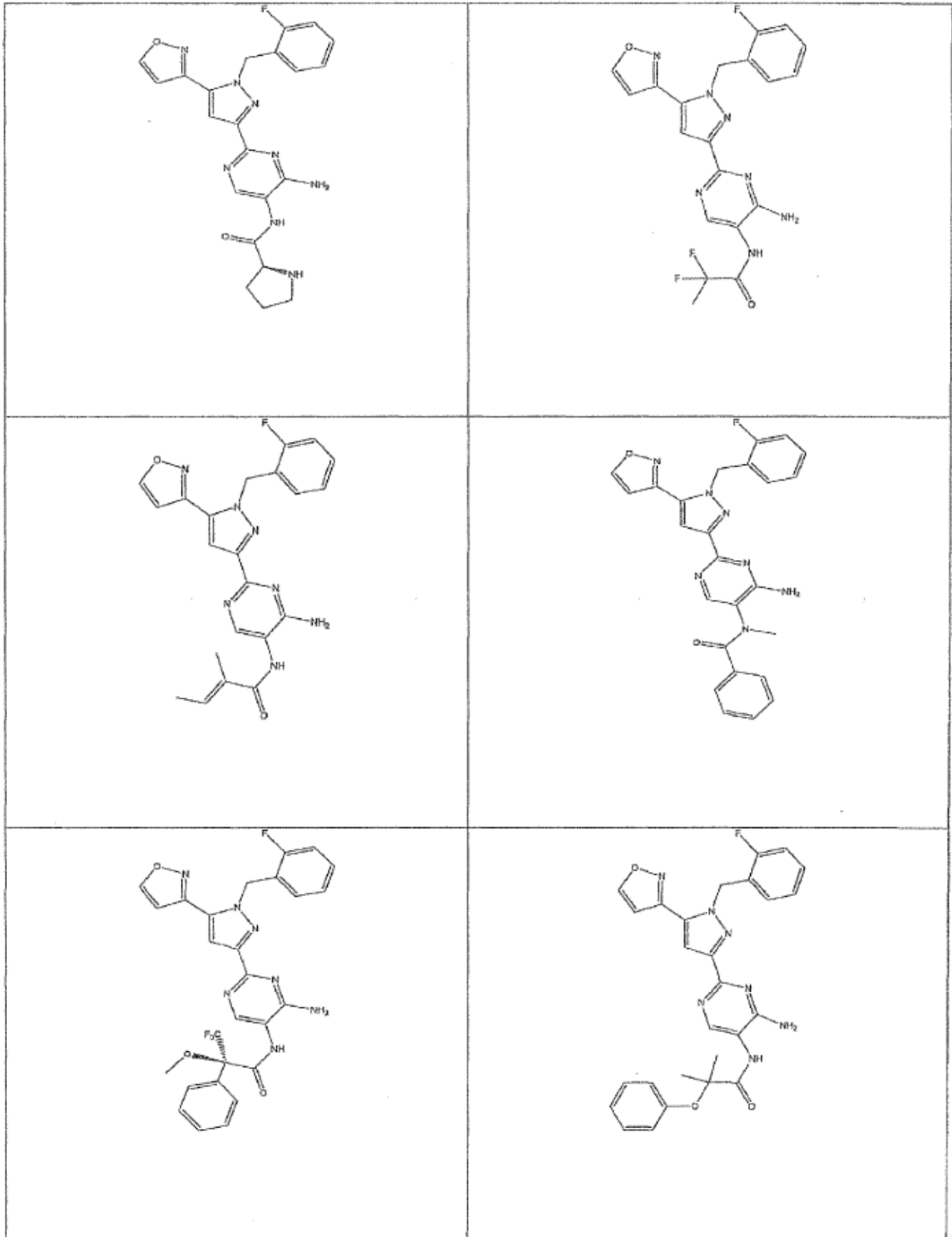


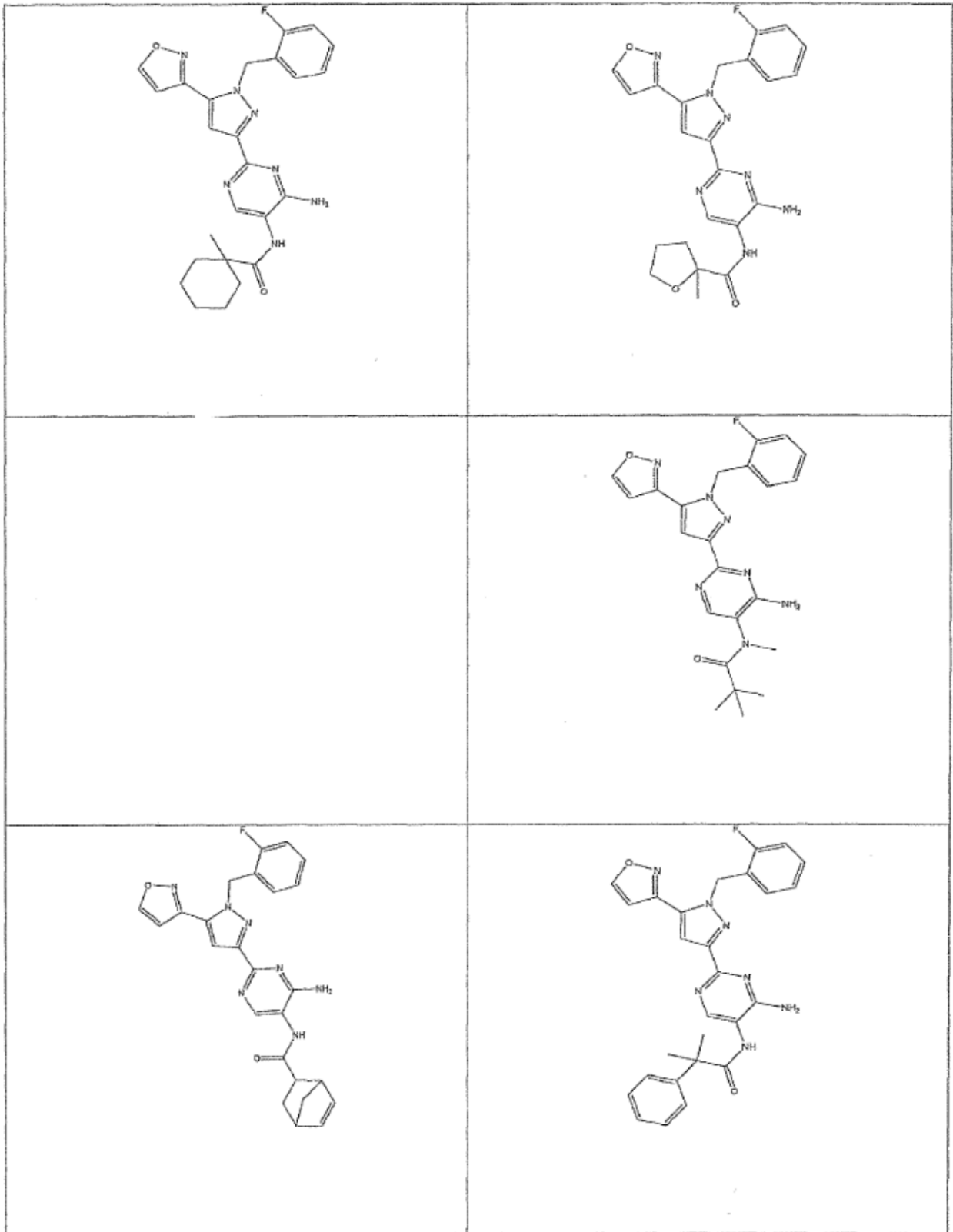


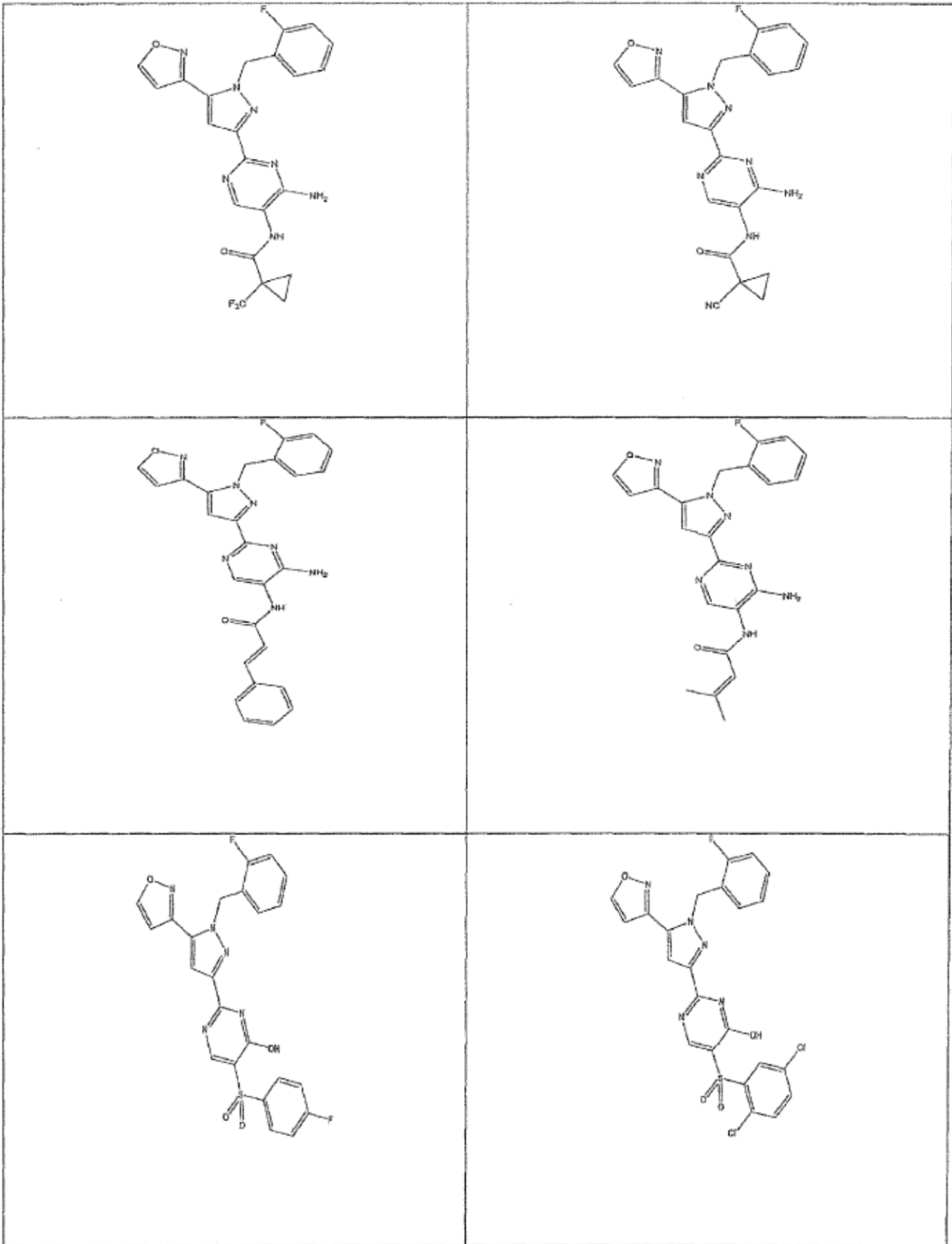


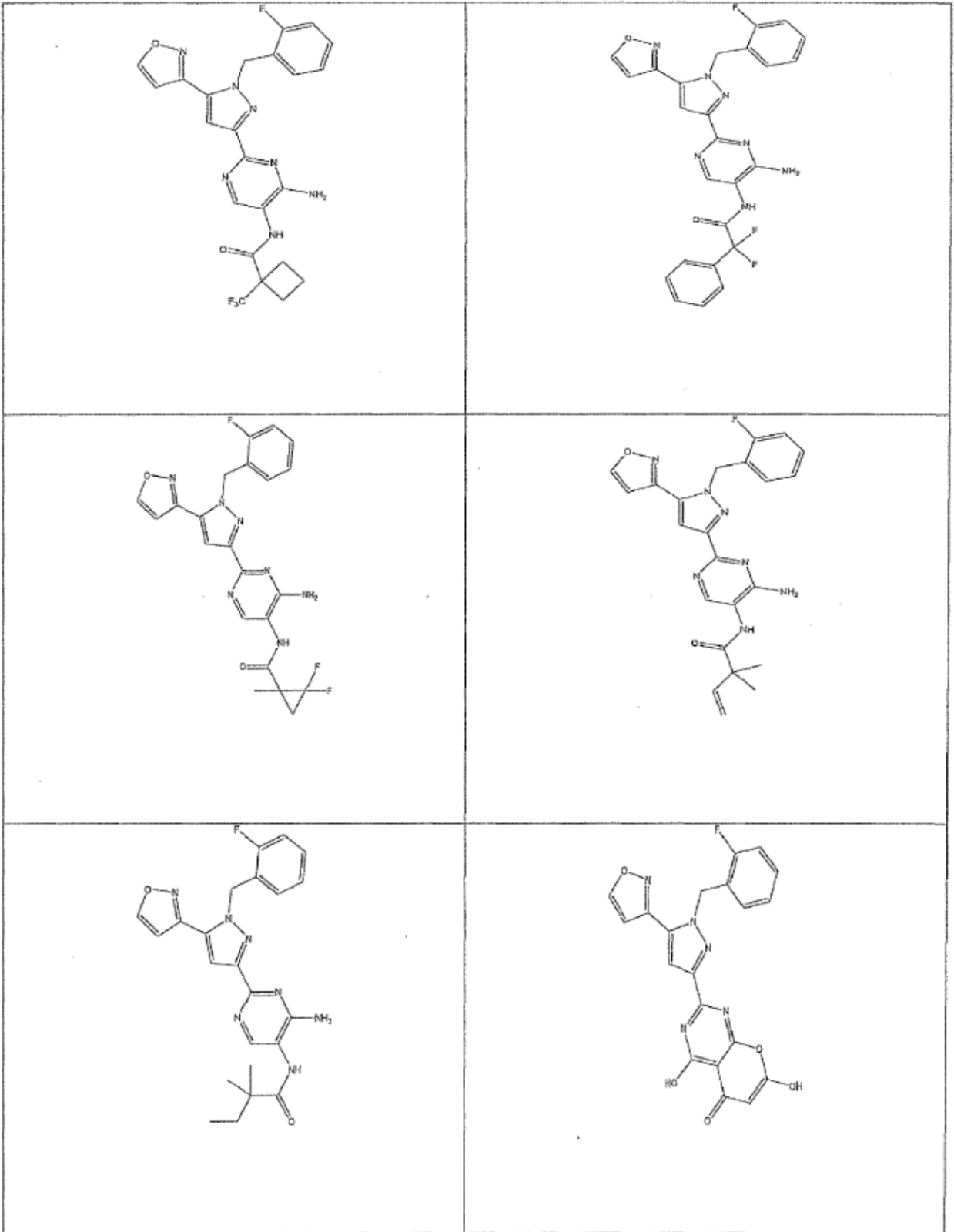


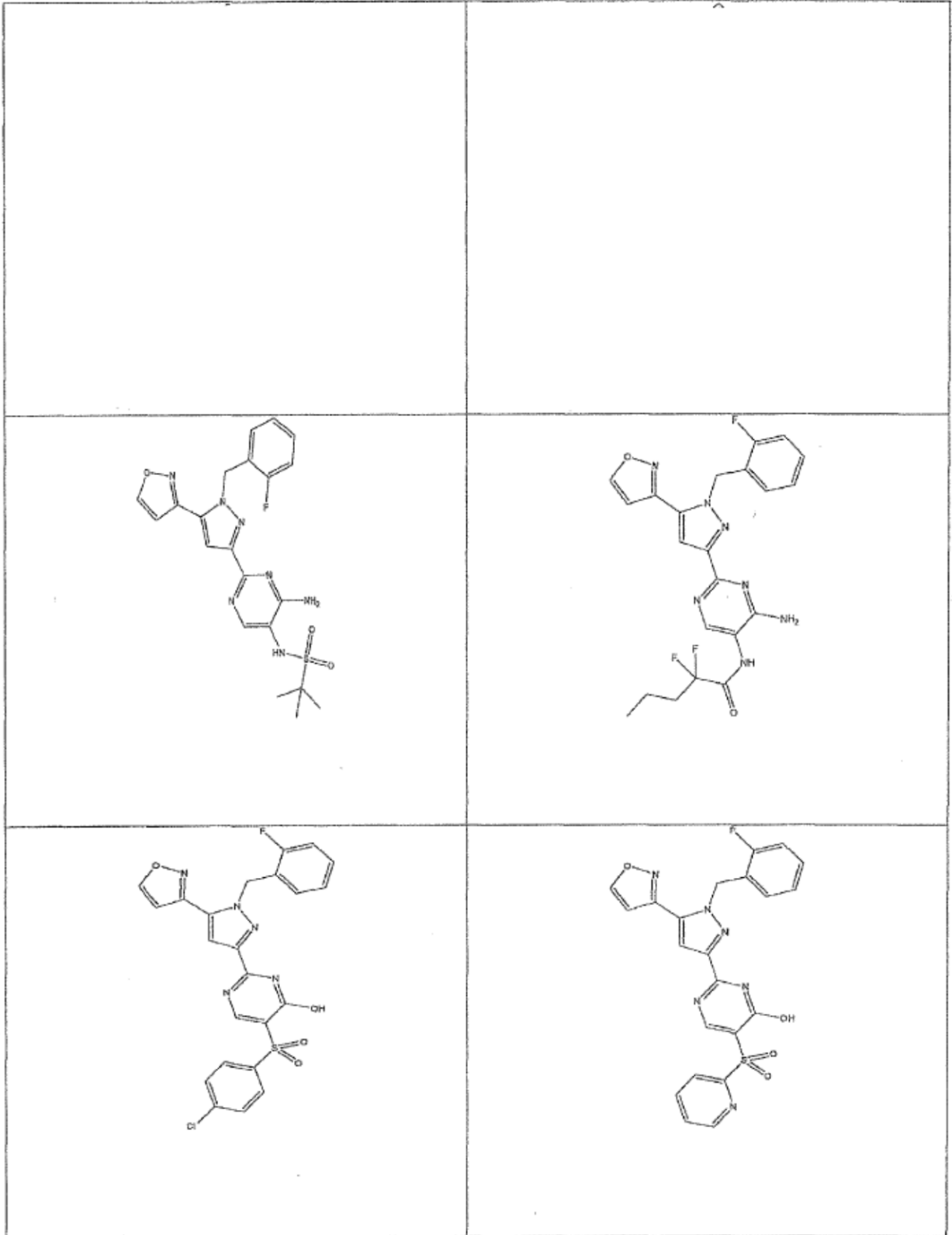


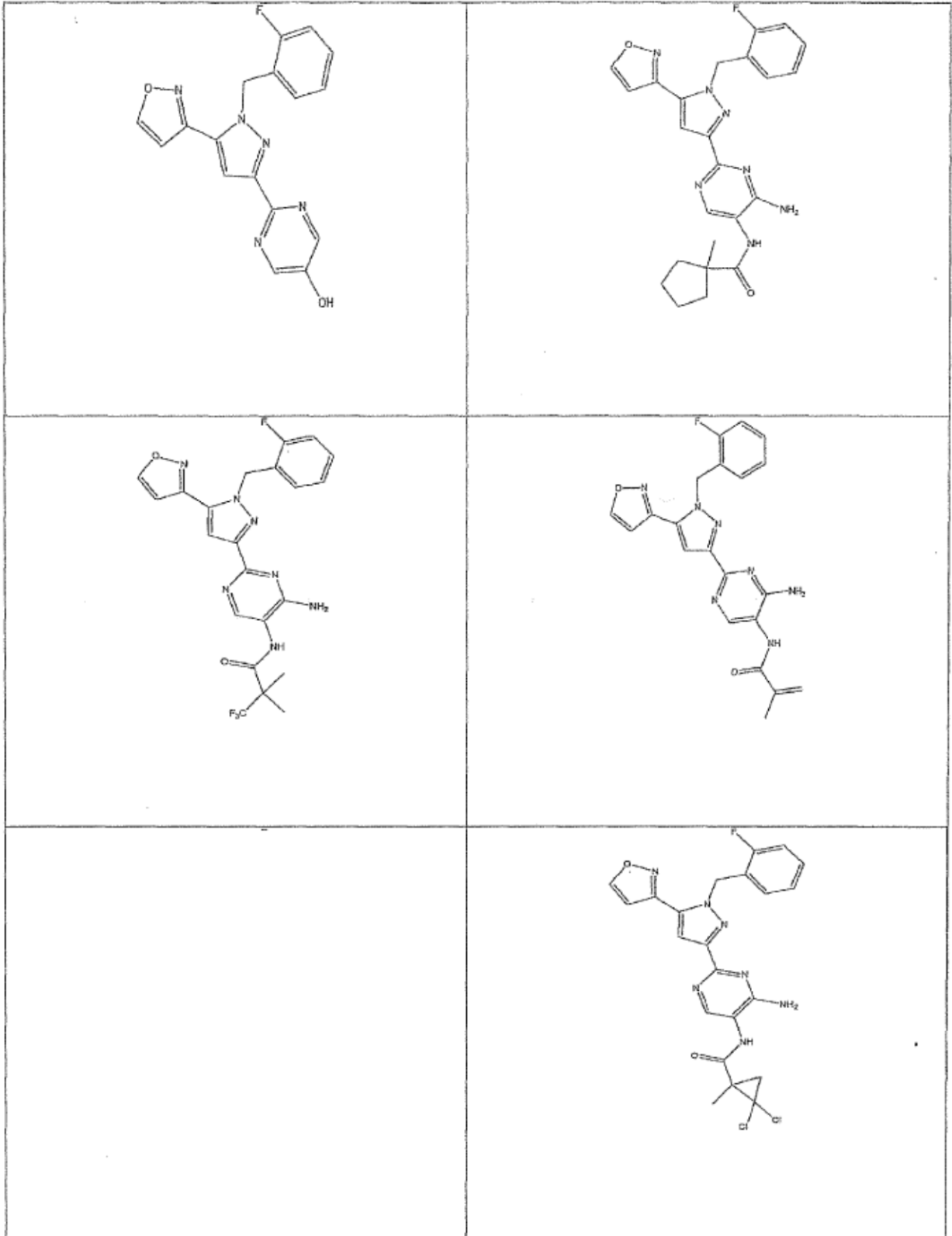


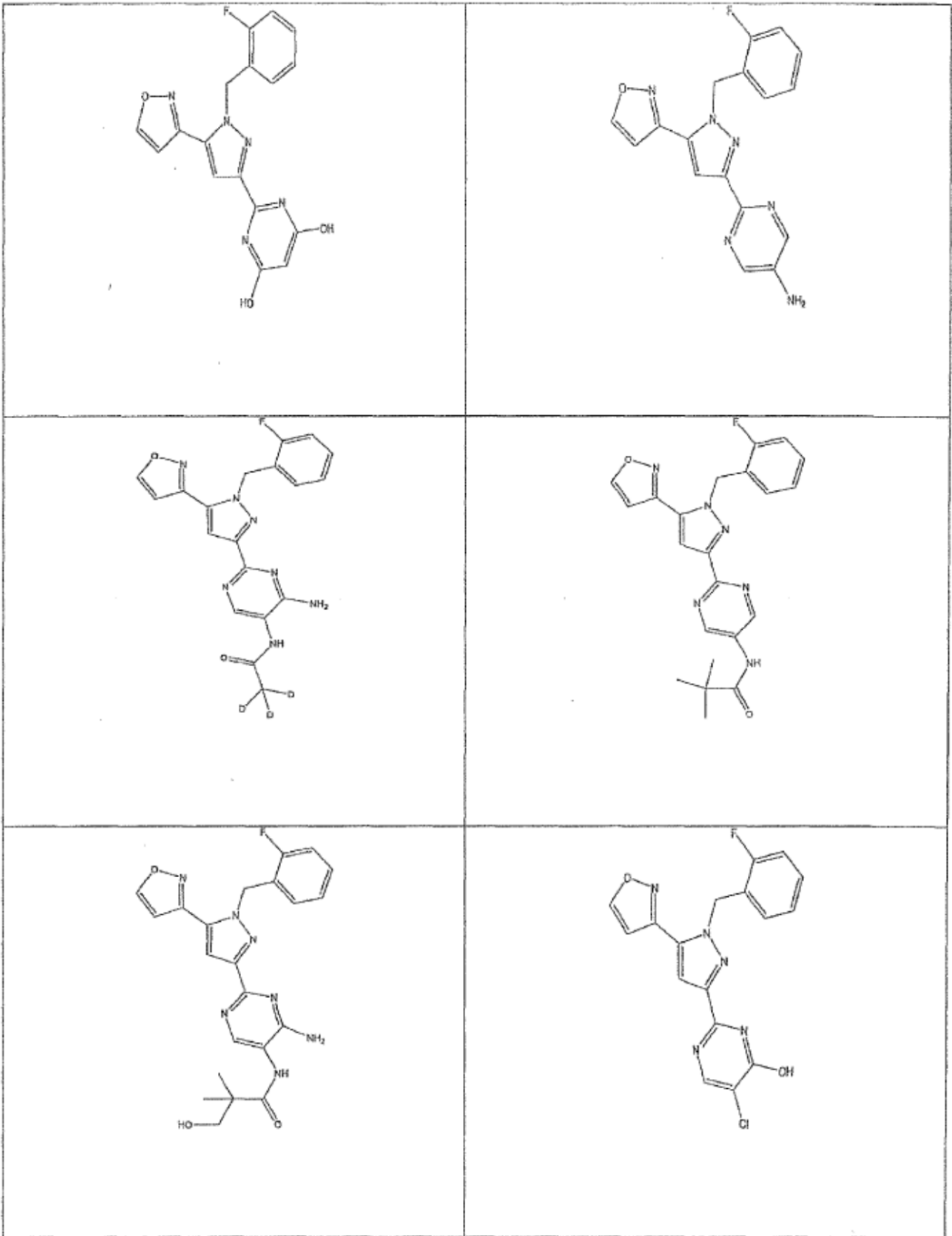


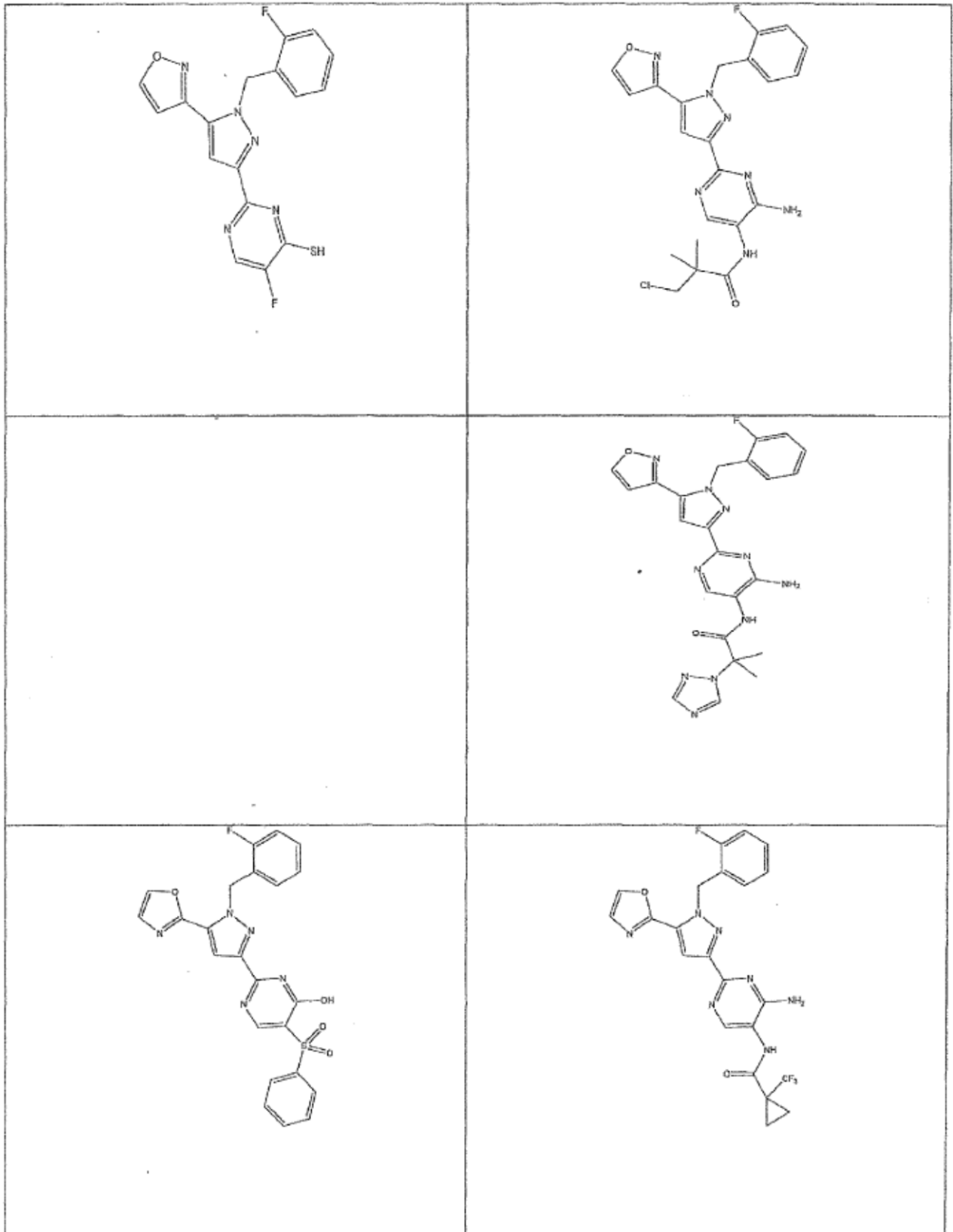


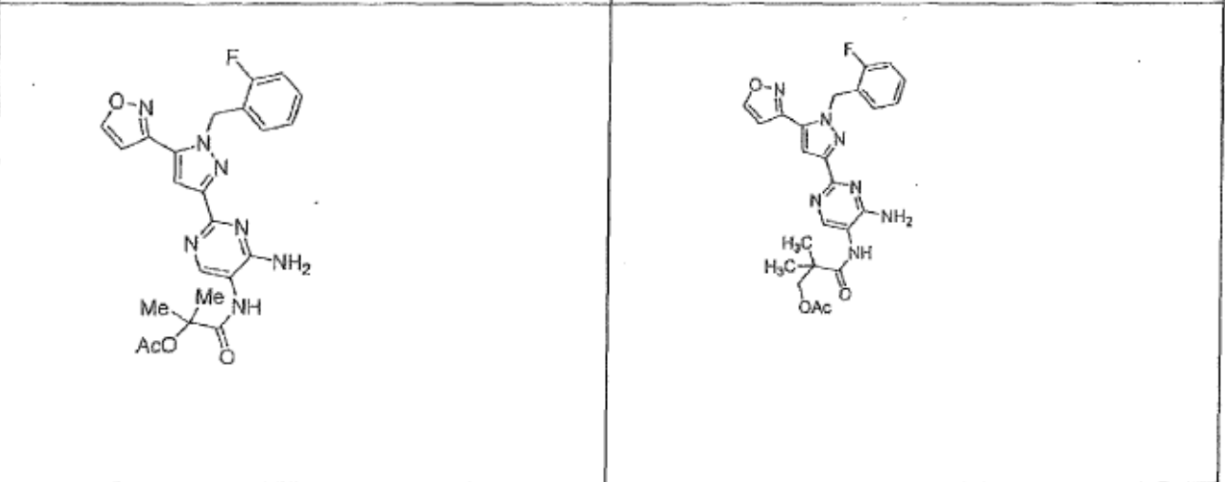
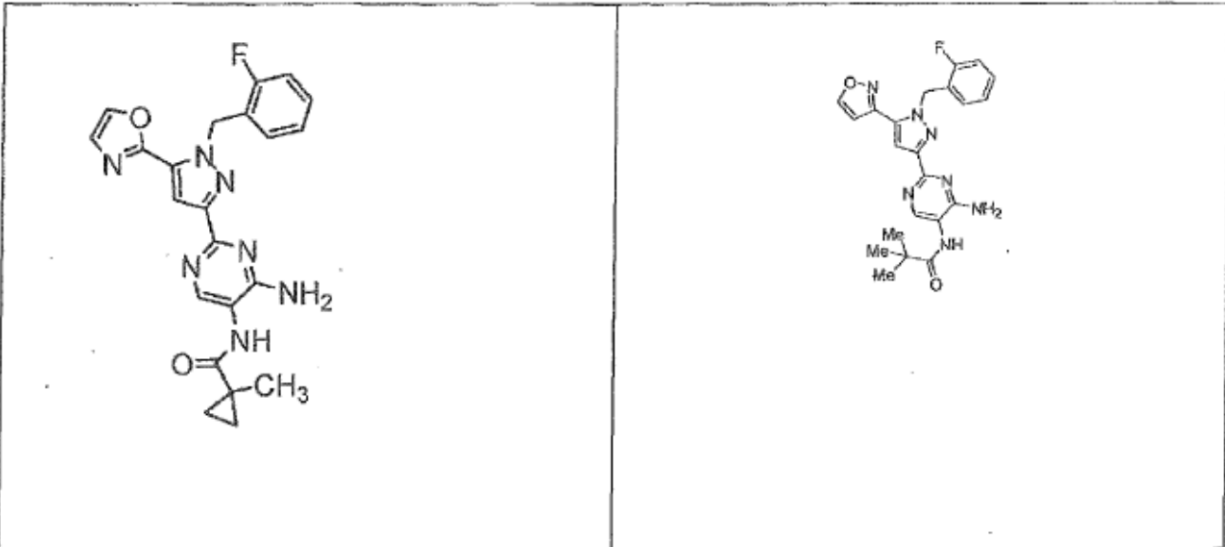
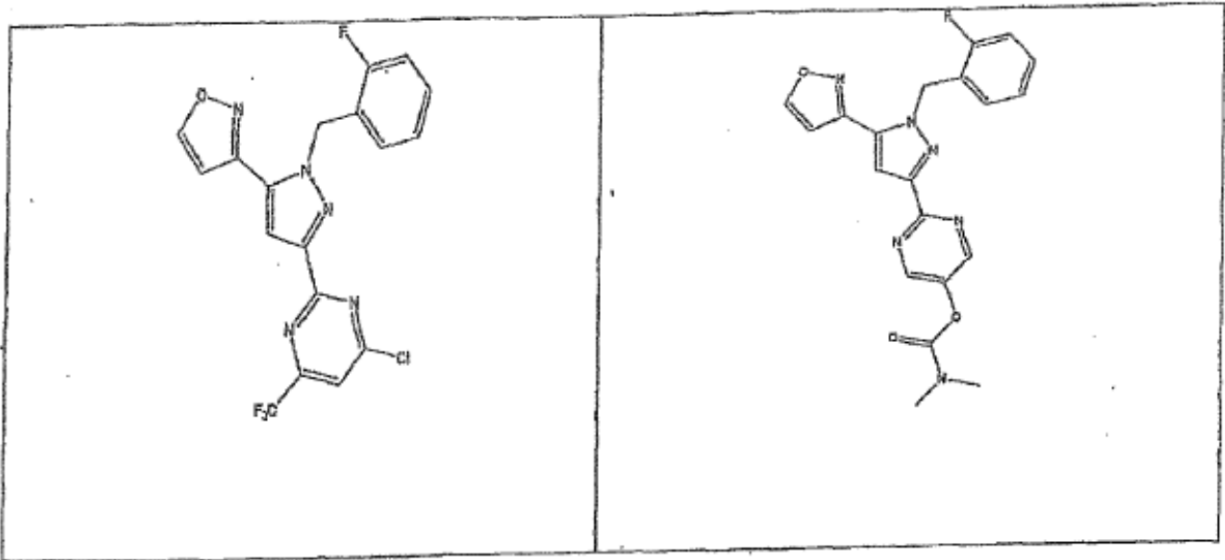


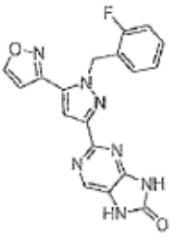
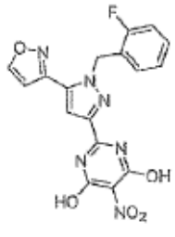
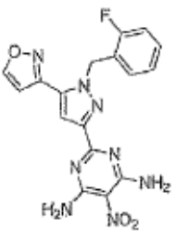
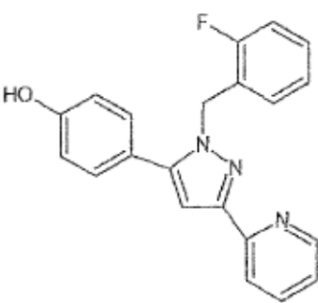
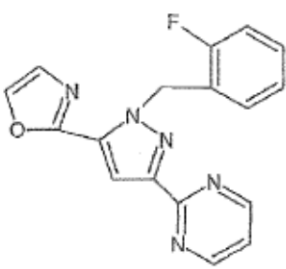
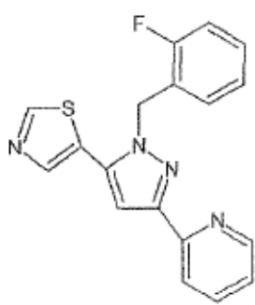
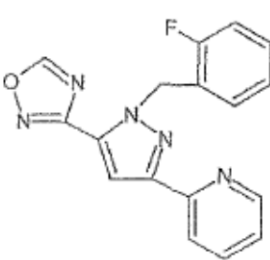


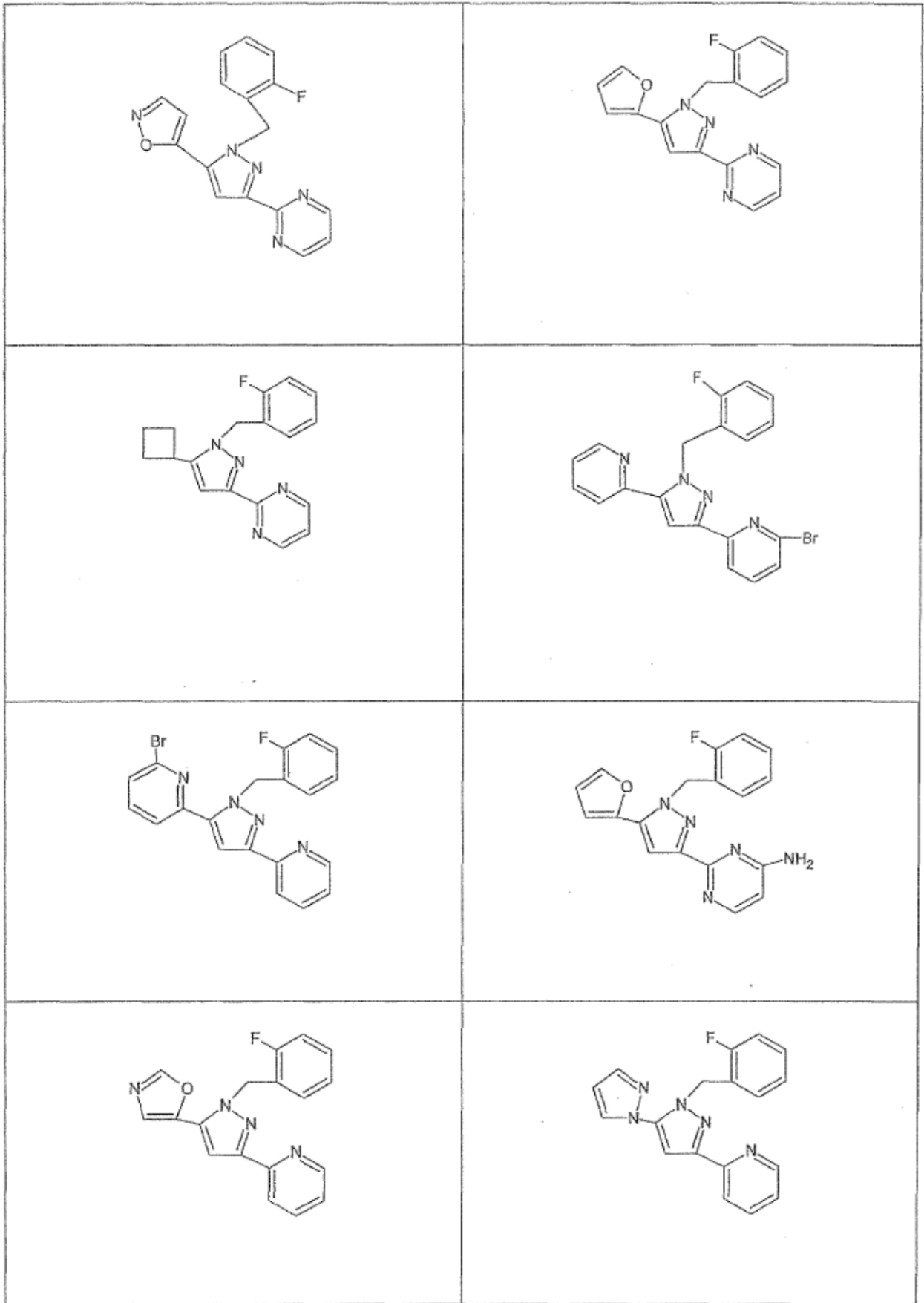


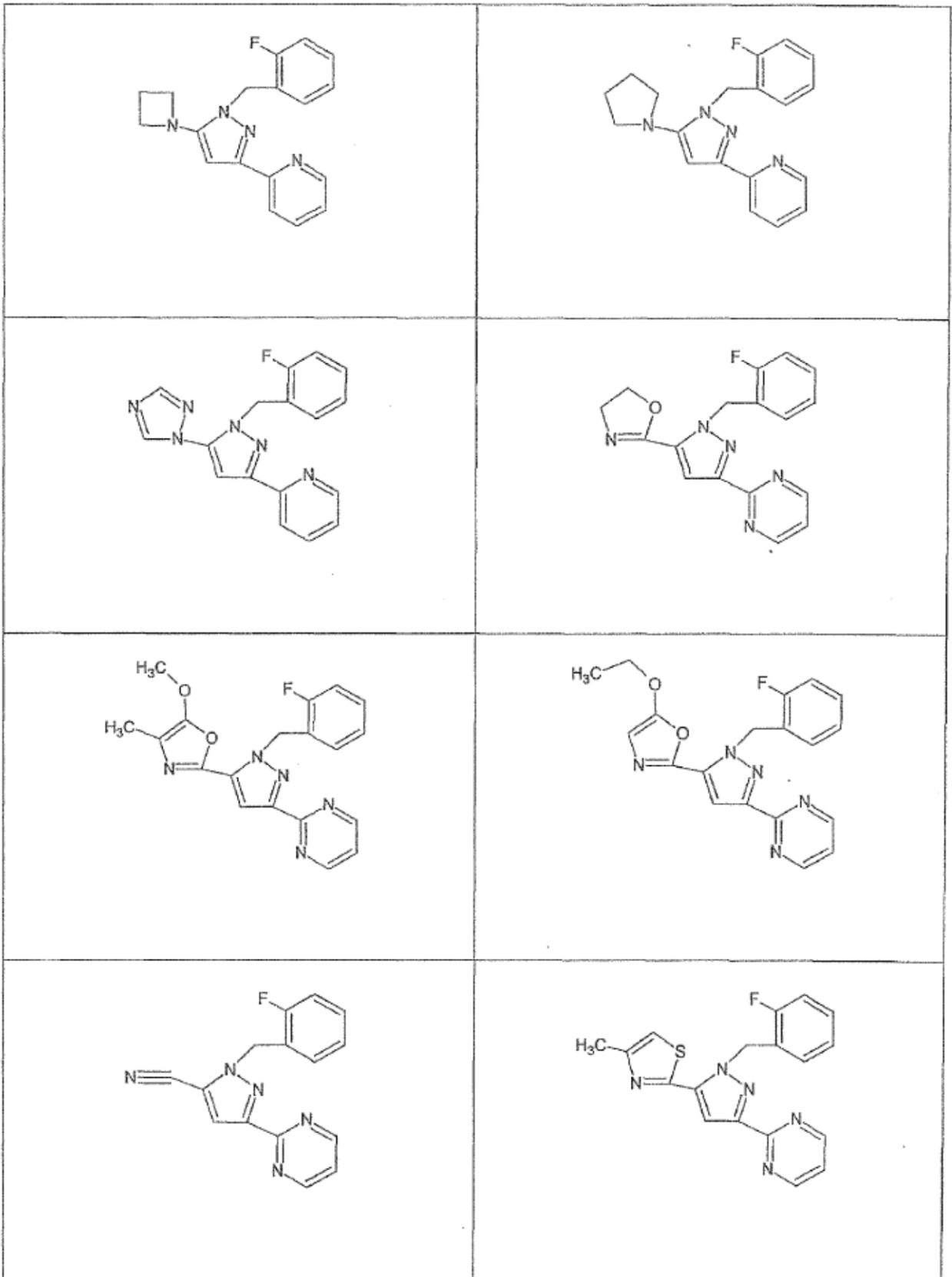


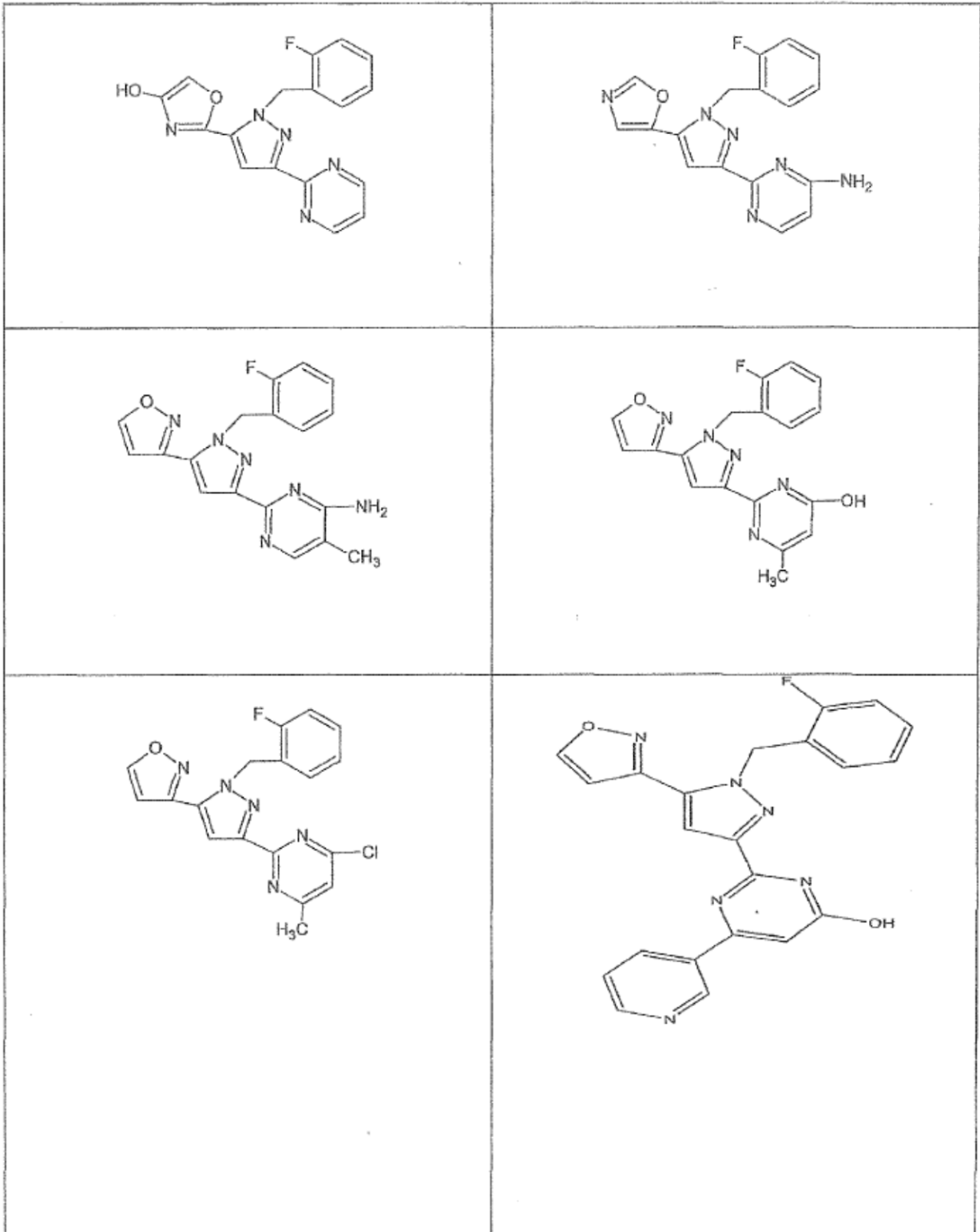


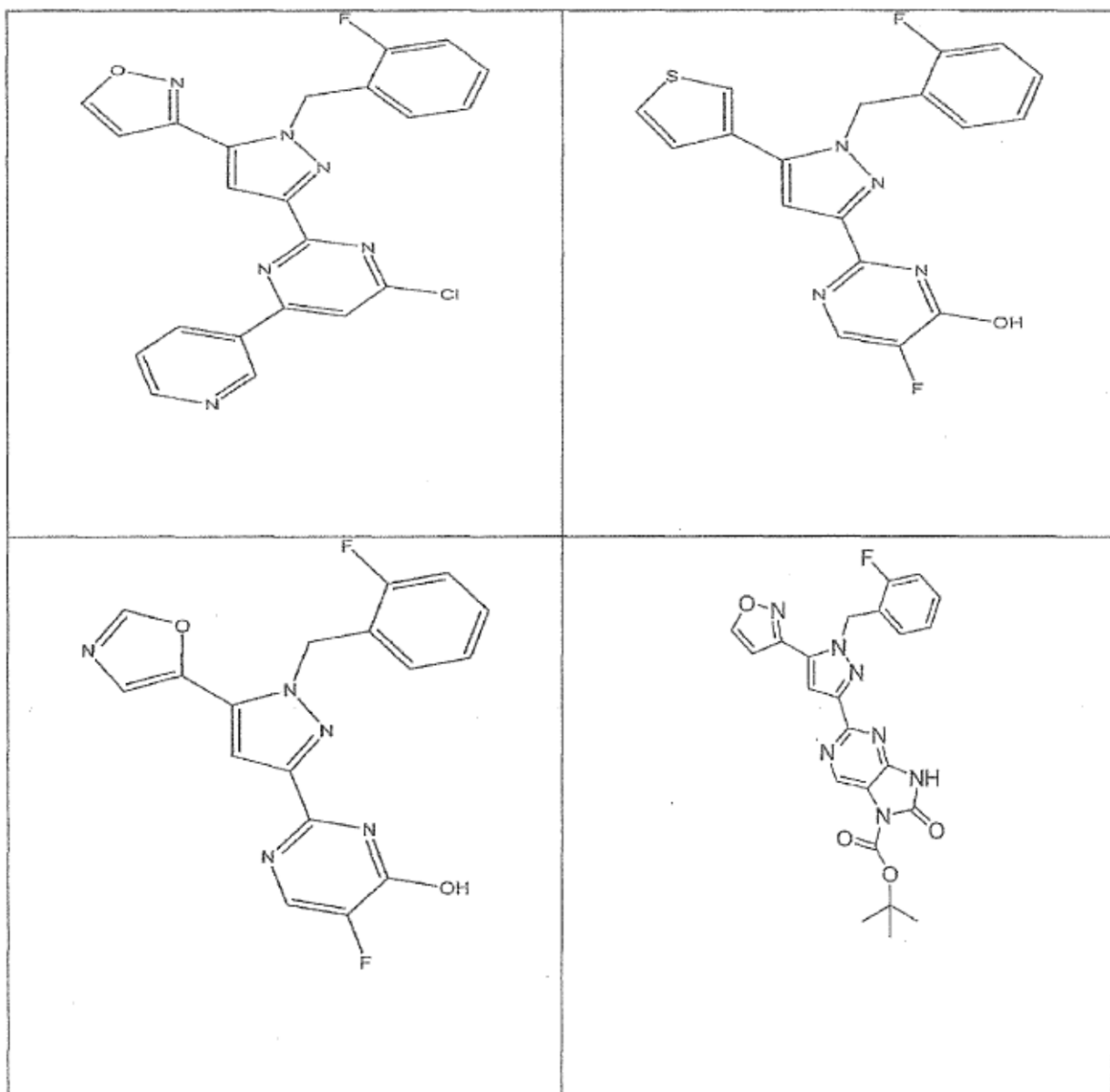










o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad, afección de salud o trastorno, en donde la enfermedad, afección de salud o trastorno es

(a) un trastorno vascular periférico o cardíaco o afección de salud seleccionado de:

hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, y remodelado vascular pulmonar asociado, trombosis pulmonar localizada, hipertrofia cardíaca derecha, hipertonía pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar familiar, hipertensión pulmonar esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica, arteriopatía pulmonar plexogénica, hipertensión pulmonar asociada con o relacionada con: disfunción ventricular izquierda, hipoxemia, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, fibrosis pulmonar, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, vasculitis pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada durante el sueño, apnea, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad de células falciformes, otros trastornos de coagulación, tromboembolismo crónico, embolismo pulmonar, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis crónica, hemangiomatosis capilar pulmonar, histiocitosis X, linfangiomatosis y vasos pulmonares comprimidos;

(b) un trastorno de salud relacionado con alta presión sanguínea y flujo sanguíneo coronario disminuido seleccionado de:

presión sanguínea coronaria aguda o crónica aumentada, hipertensión arterial, trastorno vascular resultante de enfermedad cardíaca, ictus, isquemia cerebral, o fallo renal, fallo cardíaco congestivo, trastornos tromboembólicos, isquemias, infarto de miocardio, ictus, ataques isquémicos transitorios, angina de pecho estable o inestable, arritmias, disfunción diastólica, insuficiencia coronaria;

5

(c) aterosclerosis, restenosis, angioplastias coronarias transluminales percutáneas o inflamación;

(d) cirrosis hepática, fibrosis hepática, activación de células estrelladas hepáticas, acumulación de colágeno fibroso hepático y colágeno total; enfermedad hepática de origen necro-inflamatorio y/o inmunológico; o

10

(e) un trastorno del sistema urogenital seleccionado de fibrosis renal, fallo renal resultante de enfermedades o insuficiencia renal crónica, hipertrofia de próstata; disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia.

23. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.