

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 347**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/535** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2012 PCT/US2012/061015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13059587**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2012 E 12842273 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2768509**

54 Título: **Aza-heterociclos bicíclicos sustituidos y análogos como moduladores de sirtuina**

30 Prioridad:

**20.10.2011 US 201161549730 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.07.2017**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
Corporation Service Company, 2711 Centerville  
Road, Suite 400  
Wilmington DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**CASAUBON, REBECCA, L.;  
NARAYAN, RADHA;  
OALMANN, CHRISTOPHER y  
VU, CHI, B.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 627 347 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

Aza-heterociclos bicíclicos sustituidos y análogos como moduladores de sirtuina

**Antecedentes**

5 La familia de genes reguladores de la información silenciosa (SIR) representa un grupo muy conservado de genes presente en los genomas de organismos que van desde arqueobacterias a eucariotas. Las proteínas codificadas por SIR están implicadas en diversos procedimientos desde la regulación del silenciamiento de genes hasta la reparación del ADN. Un gen bien caracterizado en esta familia es SIR2 de *S. cerevisiae*, que está implicado en el silenciamiento de locus de HM que contienen información que especifica el tipo de levadura que corresponde, efectos de posición de telómeros y envejecimiento celular. La proteína Sir2 pertenece a una familia de histona  
10 desacetilasas. Las proteínas codificadas por miembros de la familia de genes SIR muestran una alta conservación de secuencia en un dominio central de 250 aminoácidos. El homólogo de Sir 2, CobB, en *Salmonella typhimurium*, funciona como una ADP-ribosil transferasa dependiente de NAD (dinucleótido de nicotinamida y adenina).

15 La proteína Sir2 es una desacetilasa de clase III que usa NAD como cosustrato. A diferencia de otras desacetilasas, muchas de las cuales están implicadas en el silenciamiento de genes, sir2 es insensible a los inhibidores de histona desacetilasa de clase I y II como la tricostatina A (TSA).

La desacetilación de la acetil-lisina por Sir2 está estrechamente acoplada con la hidrólisis del NAD, produciendo nicotinamida y un nuevo compuesto de acetil-ADP-ribosa. La actividad de la desacetilasa dependiente de NAD de Sir2 es esencial para sus funcionales, que pueden conectar su función biológica como el metabolismo celular en levaduras. Los homólogos de Sir2 en mamíferos tienen actividad de histona desacetilasa dependiente de NAD.

20 Estudios bioquímicos han mostrado que Sir2 puede desacetilar fácilmente las colas amino terminales de las histonas H3 y H4, dando como resultado la formación de 2'/3'-O-acetil-ADP-ribosa (OAADPR) y nicotinamida. Cepas con copias adicionales de SIR2 presentan mayor silenciamiento de rADN y un periodo de vida 30% más larga. También se ha mostrado que copias adicionales del homólogo de SIR2 de *C. elegans*, sir-2.1, y el gen dSir2 de *D. melanogaster* prolongan el periodo de vida en estos organismos. Esto implica que la ruta reguladora dependiente de SIR-2 para el envejecimiento surge pronto en la evolución y se ha conservado bien. Hoy en día, se cree que los genes de Sir2 han evolucionado para potenciar la salud del organismo y la resistencia al estrés para aumentar su  
25 posibilidad de supervivencia frente a la adversidad.

30 En seres humanos, hay siete genes similares a Sir2 (SIRT1-SIRT7) que comparten el dominio catalítico conservado de Sir2. SIRT1 es una proteína nuclear con el mayor grado de similitud de secuencia con Sir2. SIRT1 regula múltiples dianas celulares por desacetilación, que incluyen el supresor tumoral p53, el factor de señalización celular NF- $\kappa$ B, y el factor de transcripción FOXO.

35 SIRT3 es un homólogo de SIRT1 que está conservado en procariotas y eucariotas. La proteína de SIRT3 se dirige a las crestas mitocondriales por un dominio único situado en el extremo N. SIRT3 tiene actividad de proteína desacetilasa dependiente de NAD<sup>+</sup> y es expresada de forma ubicua, en particular en tejidos metabólicamente activos. Tras la transferencia a la mitocondria, se cree que SIRT3 es escindida es una forma activa más pequeña por una proteasa procesadora de matriz mitocondrial (MPP).

40 Se sabe desde hace más de 70 años que la restricción calórica mejora la salud y aumenta la esperanza de vida de mamíferos. El periodo de vida de metazoarios, también es prolongada por intervenciones que se parecen a la restricción calórica, tal como la glucosa baja. El descubrimiento de que tanto levaduras como moscas que carecen del gen SIR2 no viven más tiempo cuando se someten a restricción calórica, proporciona pruebas de que los genes SIR2 median los efectos de salud beneficiosos de una dieta de restricción calórica. Además, las mutaciones que reducen la actividad de la ruta (PKA) dependiente de cAMP (3',5'-monofosfato de adenosina) sensible a la glucosa en levadura prolongan el periodo de vida en células de tipo natural pero no en cepas mutantes de sir2, demostrando que es probable que SIR2 sea un componente clave corriente abajo de la ruta de restricción calórica.

**45 Compendio**

Se proporcionan en la presente memoria nuevos compuestos moduladores de sirtuinas y sus usos.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos moduladores de sirtuinas de fórmulas estructurales (I) como se definen en la reivindicación 1.

50 En otro aspecto se describen métodos para usar compuestos moduladores de sirtuinas, o composiciones que comprenden compuestos moduladores de sirtuinas. En algunas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuinas que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para una variedad de aplicaciones terapéuticas que incluyen, por ejemplo, aumentar el periodo de vida de una célula y tratar y/o prevenir una amplia variedad de enfermedades y trastornos que incluyen, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o el estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía asociada con un suceso isquémico, enfermedades y/o trastornos oculares,  
55

enfermedad cardiovascular, trastornos de coagulación de la sangre, inflamación y/o sofoco, etc. Los compuestos moduladores de sirtuinas que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, que se beneficiaría de una mayor actividad mitocondrial, para potenciar el rendimiento muscular, para aumentar los niveles de ATP musculares, o para tratar o prevenir el daño del tejido muscular asociado con hipoxia o isquemia. En otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuinas que disminuye el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para una variedad de aplicaciones terapéuticas que incluyen, por ejemplo, aumentar la sensibilidad celular al estrés, aumentar la apoptosis, tratar el cáncer, estimulación del apetito, y/o estimulación del aumento de peso, etc. Como se describe más adelante con más detalle, los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto modulador de sirtuinas

En algunos aspectos, los compuestos moduladores de sirtuinas se pueden administrar solos o en combinación con otros compuestos, que incluyen otros compuestos moduladores de sirtuinas, u otros agentes terapéuticos.

## Descripción detallada

### 1. Definiciones

Como se usan en la presente memoria, los siguientes términos y frases tendrán los significados expuestos más adelante. Salvo que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica.

El término “agente” como se usa en la presente memoria indica un compuesto químico, una mezcla de compuestos químicos, una macromolécula biológica (tal como un ácido nucleico, un anticuerpo, una proteína o parte de la misma, p. ej., un péptido) o un extracto hecho de materiales biológicos tales como bacterias, plantas, hongos o células o tejidos animales (en particular de mamífero).

El término “biodisponible” cuando se refiere a un compuesto, se aceptado en la técnica y se refiere a una forma de un compuesto que permite que todo o una parte de la cantidad del compuesto administrado sea absorbido por, incorporado en, o fisiológicamente disponible de otra forma, para un sujeto o paciente al que se administra.

“Parte biológicamente activa de un sirtuina” se refiere a una parte de una proteína sirtuina que tiene una actividad biológica, tal como la capacidad de desacetilar (“catalíticamente activo”). Las partes catalíticamente activas de una sirtuina pueden comprender el dominio nuclear de sirtuinas. Las partes catalíticamente activas de SIRT1 que tienen n° de acceso en GenBank NP\_036370 que abarcan el dominio de unión de NAD<sup>+</sup> y el dominio de unión del sustrato, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, los aminoácidos 240-664 o 240-505 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por el polinucleótido de n° de acceso en GenBank NM\_012238. Por lo tanto, esta región se denomina a veces el dominio nuclear. Otras partes catalíticamente activas de SIRT1, también denominadas a veces dominios nucleares, incluyen aproximadamente los aminoácidos 261 a 447 de n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 834 a 1394 de n° de acceso en GenBank NM\_012238; aproximadamente los aminoácidos 242 a 493 de n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 777 a 1532 de n° de acceso en GenBank NM\_012238; o aproximadamente los aminoácidos 254 a 495 de n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 813 a 1538 de n° de acceso en GenBank NM\_012238. Otra parte “biológicamente activa” de AIRT1 son los aminoácidos 62-293 o 183-225 de n° de acceso en GenBank NP\_036370, que comprenden un dominio N-terminal del dominio nuclear que es importante para el sitio de unión del compuesto.

La expresión “animales de compañía” se refiere a gatos y perros. Como se usa en la presente memoria, el término “perro(s)” indica cualquier miembro de la especie *Canis familiaris*, de los cuales hay un gran número de razas diferentes. El término “gato(s)” se refiere a un animal felino que incluye gatos domésticos y otros miembros de la familia Felidae, género *Felis*.

“Diabetes” se refiere a azúcar en sangre elevado o cetoacidosis, así como anomalías metabólicas generales, crónicas, que surgen de un estado prolongado de azúcar en sangre elevado o una disminución de la tolerancia a la glucosa. “Diabetes” abarca las formas de la enfermedad tanto de tipo I como de tipo II (Diabetes mellitus no dependiente de insulina o DMNDI). Los factores de riesgo para la diabetes incluyen los siguientes factores: cintura de más de 101 cm (40 pulgadas) para hombres o de 89 cm (35 pulgadas) para mujeres, presión sanguínea de 130/85 mm de Hg o superior, triglicéridos superiores a 150 mg/dl, glucosa en sangre en ayunas mayor que 100 mg/dl o lipoproteínas de alta densidad menores de 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres.

El término “DE<sub>50</sub>” se refiere a la medición aceptada en la materia de la dosis eficaz. En algunas realizaciones, DE<sub>50</sub> significa la dosis de un fármaco que produce 50% de su respuesta o efecto máximo, o alternativamente, la dosis que produce una respuesta predeterminada en 50% de los sujetos de ensayo o preparaciones, tales como tejido o células aisladas. El término “DL<sub>50</sub>” se refiere a la media aceptada en la materia de dosis letal. En algunas realizaciones, LD<sub>50</sub> significa la dosis de un fármaco que es letal en 50% de los sujetos de ensayo. La expresión “índice terapéutico” es una expresión aceptada en la materia que se refiere al índice terapéutico de un fármaco, definido como DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>.

El término “hiperinsulinemia” se refiere a un estado en un individuo en el que el nivel de insulina en la sangre es mayor que el normal.

La expresión “resistencia a la insulina” se refiere a un estado en el que una cantidad normal de insulina produce una respuesta biológica por debajo de la normal con respecto a la respuesta biológica en un sujeto que no tiene resistencia a la insulina,

Un “trastorno de resistencia a la insulina”, como se describe en la presente memoria, se refiere a cualquier enfermedad o afección que es causada por o a la que contribuye la resistencia a la insulina. Los ejemplos incluyen: diabetes, obesidad, síndrome metabólico, síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, hipertensión, colesterol en sangre alto, dislipidemia, hiperlipidemia, enfermedad aterosclerótica incluyendo accidente cerebrovascular, cardiopatía coronaria o infarto de miocardio, hiperglucemia, hiperinsulinemia y/o hiperproinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada, liberación de insulina retrasada, complicaciones diabéticas, incluyendo cardiopatía coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, funciones cognitivas en la demencia, retinopatía, neuropatía periférica, nefropatía, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, algunos tipos de cáncer (tales como endometrial, mama, próstata y colon), complicaciones del embarazo, salud reproductora en mujeres pobres (tales como irregularidades menstruales, infertilidad, ovulación irregular, síndrome del ovario poliquístico (PCOS)), lipodistrofia, trastornos asociados con el colesterol, tales como cálculos biliares, colecistitis y colelitiasis, gota, apnea del sueño obstructiva, osteoartritis y pérdida ósea, p. ej., osteoporosis en particular.

La expresión “animales de ganadería” se refiere a cuadrúpedos domesticados, que incluyen los criados para carne y diferentes subproductos, p. ej., un animal bovino que incluye vacas y otros miembros del género Bos, un animal porcino que incluye cerdo doméstico y otros miembros del género Sus, un animal ovino que incluye ovejas y otros miembros de la familia Ovis, cabras domésticas y otros miembros del género Capra; cuadrúpedos domesticados que se crían para tareas especializadas tales como usados como bestias de carga, p. ej., un animal equino que incluye caballos domésticos y otros miembros de la familia Equidae, género Equus.

El término “mamífero” se conoce en la materia, y los mamíferos de ejemplo incluyen seres humanos, primates, animales de ganadería (que incluyen animales bovinos, porcinos, etc.), animales de compañía (p. ej., caninos, felinos, etc.) y roedores (p. ej., ratones y ratas).

Individuos “obesos” o individuos que padecen obesidad en general son individuos que tienen un índice de masa corporal (IMC) de al menos 25 o mayor. La obesidad puede o no estar asociada con la resistencia a la insulina.

Las expresiones “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral” son aceptadas en la materia y se refieren a modo de administración distintos de la administración enteral o tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal, e intraesternal.

Un “paciente”, “sujeto”, “individuo” u “hospedante” se refiere a animal humano o no humano.

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” es aceptada en la materia y se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicado en llevar o transportar cualquier composición objeto o componente de la misma. Cada vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con la composición objeto y sus componentes y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua exenta de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringe; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas.

El término “prevenir” es aceptado en la materia, y cuando se usa en relación con una afección, tal como una recaída local (p. ej., dolor), una enfermedad como el cáncer, un síndrome complejo como la insuficiencia cardíaca y cualquier otra afección médica, se entiende bien en la materia, e incluye la administración de una composición que reduce la frecuencia de, o retrasa el inicio de, síntomas de una afección médica en un sujeto con respecto a un sujeto que no recibe la composición. Por lo tanto, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de crecimientos cancerosos detectables en una población de pacientes que recibe un tratamiento profiláctico con respecto a una población de control no tratada, y/o retrasar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada frente a una población de control no tratada, p. ej., por una cantidad estadística y/o clínicamente significativa.

La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir el número de diagnósticos de la infección en una población tratada frente a una población de control no tratada, y/o retrasar el inicio de síntomas de la infección en una población tratada frente a una población de control no tratada. La prevención del dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud de, alternativamente retrasar, sensaciones de dolor experimentadas por sujetos en una población tratada frente a una población de control.

El término tratamiento “profiláctico” o “terapéutico” es aceptado en la materia y se refiere a la administración de un fármaco a un hospedante. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección indeseada (p. ej., enfermedad o estado indeseado del animal hospedante), entonces el tratamiento es profiláctico, es decir, protege al hospedante frente al desarrollo de la afección indeseada, mientras que si se administra después de la manifestación de la afección indeseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, se pretende disminuir, mejorar o mantener la afección existente indeseada o los efectos secundarios de la misma).

La expresión “exento de pirógenos”, en referencia a una composición, se refiere a una composición que no contiene un pirógeno en una cantidad que conduciría a un efecto adverso (p. ej., irritación, fiebre, inflamación, diarrea, dificultad respiratoria, choque endotóxico, etc.) en un sujeto al que se ha administrado la composición. Por ejemplo, se entiende que el término abarca composiciones que están exentas de, o sustancialmente exentas de una endotoxina tal como, por ejemplo, un lipopolisacárido (LPS).

La “vida útil de replicación” de una célula se refiere al número de células hija producidas por una “célula madre” individual. El “envejecimiento cronológico” y la “vida útil cronológica”, por otra parte, se refieren a la duración de tiempo que una población de células que no se dividen permanece viable cuando se priva de nutrientes. El “aumento de la vida útil de una célula” o “prolongación de la vida útil de una célula”, cuando se aplica a células u organismos, se refieren a aumentar el número de células hijas producidas por una célula; aumentar la capacidad de las células u organismos a aguantar el estrés y combatir el daño, p. ej., al ADN, proteínas; y/o aumentar la capacidad de las células u organismos a sobrevivir y existir en un estado vivo durante más tiempo en un estado particular, p. ej., estrés (por ejemplo, choque térmico, estrés osmótico, radiación de energía alta, estrés químicamente inducido, daño al ADN, nivel de sal inadecuado, nivel de nitrógeno inadecuado o nivel de nutrientes inadecuado). La vida útil se pueden aumentar en al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% o entre 20% y 70%, 30% y 60%, 40% y 60% o más, usando los métodos descritos en la presente memoria.

El “compuesto modulador de sirtuinas” se refiere a un compuesto que aumenta el nivel de una proteína sirtuina y/o aumenta al menos una actividad de una proteína sirtuina. En una realización de ejemplo, un compuesto modulador de sirtuinas puede aumentar al menos una actividad biológica de una proteína sirtuina en al menos aproximadamente 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, o más. Las actividades biológicas de ejemplo de proteínas sirtuinas incluyen la desacetilación, p. ej., de histonas y p53; extensión de la vida útil; aumento de la estabilidad genómica; transcripción de silenciamiento; y control de la segregación de proteínas oxidadas entre células madre e hija.

“Proteína sirtuina” se refiere a un miembro de la familia de proteínas desacetilasa de sirtuina, o preferiblemente a la familia proteínas Sir2 de levadura (nº de acceso en GenBank P53685), *C. elegans* Sir-2.1 (nº de acceso en GenBank NP\_501912), y SIRT1 humana (nº de acceso en GenBank NM\_012238 y NP\_036370 (o AF083106)) y SIRT2 (nº de acceso en GenBank NM\_012237, NM\_030593, NP\_036369, NP\_085096, y AF083107). Otros miembros de la familia incluyen los cuatro genes similares a Sir2 de levadura adicionales denominados “genes *HST*” (homólogos de Sir dos) HST1, HST2, HST3 y HST4, y los otros cinco homólogos humanos hSIRT3, hSIRT4, hSIRT5, hSIRT6 y hSIRT7 (Brachmann et al. (1995) *Genes Dev.* 9:2888 y Frye et al. (1999) BBRC 260:273). Las sirtuinas preferidas son las que comparten más similitudes con SIRT1, es decir, hSIRT1, y/o Sir2 que con SIRT2, así como los miembros que tienen al menos parte de la secuencia N-terminal presente en SIRT1 y ausente en SIRT2 tal como tiene SIRT3.

“Proteína SIRT1” se refiere a un miembro de la familia sir2 de sirtuina desacetilasas. En algunas realizaciones, una proteína SIRT1 incluye Sir2 de levadura (nº de acceso en GenBank P53685), Sir-2.1 de *C. elegans* (nº de acceso en GenBank NP\_501912), SIRT1 humana (nº de acceso en GenBank NM\_012238 o NP\_036370 (o AF083106)), y equivalentes y fragmentos de los mismos. En otra realización, una proteína SIRT1 incluye un polipéptido que comprende una secuencia que consiste en, o consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank NP\_036370, NP\_501912, NP\_085096, NP\_036369, o P53685. La proteína SIRT1 que comprenden toda o una parte de la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank NP\_036370, NP\_501912, NP\_085096, NP\_036369 o P53685; la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank NP\_036370, NP\_501912, NP\_085096, NP\_036369, o P53685 con de 1 a aproximadamente 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75 o más sustituciones de aminoácidos conservativas; una secuencia de aminoácidos que es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a los nº de acceso en GenBank NP\_036370, NP\_501912, NP\_085096, NP\_036369, o P53685, y fragmentos funcionales de los mismos. Los polipéptidos descritos en la presente memoria también incluyen homólogos (p. ej., ortólogos y parálogos), variantes o fragmentos, con los nº de acceso en NP\_036370, NP\_501912, NP\_085096, NP\_036369, o P53685.

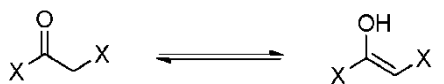
Como se usa en la presente memoria, “proteína SIRT2”, “proteína SIRT3”, “proteína SIRT4”, “proteína SIRT5”, “proteína SIRT6”, y “proteína SIRT7” se refieren a proteínas sirtuina desacetilasas de otro mamífero, p. ej., ser humano, que son homólogas a la proteína SIRT1, en particular en el dominio catalítico conservado de aproximadamente 275 aminoácidos. Por ejemplo, la “proteína SIRT3” se refiere a un miembro de la familia de

proteínas sirtuina desacetilasas que es homólogo a la proteína SIRT1. En algunas realizaciones, una proteína SIRT3 incluye proteínas SIRT3 humana (nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, o NP\_001017524) y SIRT3 de ratón (nº de acceso en GenBank NP\_071878), y equivalentes y fragmentos de las mismas. En otra realización, una proteína SIRT3 incluye un polipéptido que comprende una secuencia que consiste en, o consiste esencialmente en, la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, NP\_001017524, o NP\_071878. Las proteínas SIRT3 incluyen polipéptidos que comprenden todas o una parte de la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, NP\_001017524, o NP\_071878; la secuencia de aminoácidos expuesta en los nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, NP\_001017524, o NP\_071878 con de 1 a aproximadamente 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 75 o más sustituciones de aminoácidos conservativas; una secuencia de aminoácidos que es al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a los nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, NP\_001017524, o NP\_071878, y fragmentos funcionales de las mismas. Los polipéptidos descritos en la presente memoria incluyen también homólogos (p. ej., ortólogos y parálogos), variantes o fragmentos, con los nº de acceso en GenBank AAH01042, NP\_036371, NP\_001017524, o NP\_071878. En algunas realizaciones, una proteína SIRT3 incluye un fragmento de proteína SIRT3 que es producida por escisión con una peptidasa procesadora de matriz mitocondrial (MPP) y/o una peptidasa intermedia mitocondrial (MIP).

El término “estereoisómero” como se usa en la presente memoria está aceptado en la materia y se refiere a cualquiera de dos o más isómeros que tienen la misma constitución molecular y difieren solo en la disposición tridimensional de sus grupos atómicos en el espacio. Cuando se usa en la presente memoria para describir un compuesto o género de compuestos, estereoisómero incluye cualquier parte del compuesto o el compuesto en su totalidad. Por ejemplo, los diastereoisómeros y enantiómeros son estereoisómeros.

Las expresiones “administración sistémica” y “administrado por vía sistémica”, están aceptadas en la materia y se refiere a la administración de una composición objeto, material terapéutico y otro, por vía enteral o parenteral.

El término “tautómero” como se usa en la presente memoria está aceptado en la materia y se refiere a una cualquiera de las estructuras posibles alternativas que pueden existir como resultado de tautomería, que se refiere a una forma de isomería constitucional en la que una estructura puede existir en dos o más disposiciones constitucionales, en particular con respecto a la posición de los hidrógenos unidos al oxígeno. Cuando se usa en la presente memoria para describir un compuesto o género de compuestos, se entiende además que un “tautómero” se puede interconvertir fácilmente y existe en equilibrio. Por ejemplo, los tautómeros ceto y enol existen en proporciones determinadas por la posición de equilibrio para cualesquiera condiciones dadas, o conjunto de condiciones:



La expresión “agente terapéutico” está aceptada en la materia y se refiere a cualquier sustancia biológica, fisiológica o farmacológicamente activa que actúa local o sistémicamente en un sujeto. La expresión también significa cualquier sustancia dirigida al uso en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad o en la mejora de desarrollo y/o condiciones físicas o mentales deseables en un animal o ser humano.

La expresión “efecto terapéutico” está aceptada en la materia y se refiere a un efecto local o sistémico beneficioso, en particular en mamíferos, y más en particular en seres humanos, causado por una sustancia farmacológicamente activa. La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de dicha sustancia que produce alguno efecto local o sistémico deseado con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sustancia variará dependiendo del sujeto y la enfermedad que se va a tratar, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la manera de administración y similares, que puede determinar fácilmente un experto en la técnica. Por ejemplo, algunas composiciones descritas en la presente memoria se pueden administrar en una cantidad suficiente para producir un efecto deseado con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a dicho tratamiento.

“Tratar” una afección o enfermedad se refiere a curar así como a mejorar al menos un síntoma de la afección o enfermedad.

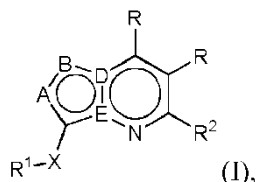
La expresión “deterioro de la visión” se refiere a visión disminuida, que a menudo es solo parcialmente reversible o irreversible tras el tratamiento (p. ej., cirugía). El deterioro particularmente importante de la visión se denomina “ceguera” o “pérdida de visión”, que se refiere a la pérdida completa de visión, visión peor que 20/200 que no se puede mejorar con lentes correctivas, o un campo visual menor de 20 grados de diámetro (radio de 10 grados).

## 2. Compuestos

En un aspecto, la invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I), como se definen en la reivindicación 1, para tratar y/o prevenir una amplia variedad de enfermedades y trastornos que incluyen, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades y trastornos oculares, enfermedad cardiovascular, trastornos de coagulación de la sangre,

inflamación, cáncer y/o rubefacción, etc. Los presentes compuestos, tales como compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina, también se pueden usar para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que se beneficiaría de la mayor actividad mitocondrial, para potenciar el rendimiento muscular, para aumentar los niveles de ATP musculares, o para tratar o prevenir el daño del tejido muscular asociado con hipoxia o isquemia. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser adecuados para usar en composiciones farmacéuticas y/o uno o más métodos descritos en la presente memoria.

Se describen en la presente memoria compuestos representados por la fórmula estructural (I):



en donde uno de D y E es N y el otro es C; y

10 cuando D es N, uno de A y B es N y el otro es CR; y

cuando E es N, B es N y A es N o CR;

o una de sus sales, en donde:

15 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, OH, C=N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, OR<sup>3</sup>, O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi), cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, y heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, y cuando uno o ambos de E y A es N, entonces R se puede seleccionar además de metilo sustituido con halógeno y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

20 R<sup>1</sup> es un heterociclo aromático o un carbociclo condensado, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, O-R<sup>3</sup>, O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, S-R<sup>3</sup>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), C(=O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(=O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-CR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>), CR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, fenilo, O-fenilo, heterociclo segundo, O-(heterociclo segundo), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con halógeno, 3,4-etilendioxi, y 3,4-etilendioxi sustituido con halógeno, en donde cualquier sustituyente fenilo, heterociclo saturado o heterociclo segundo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno);

35 R<sup>2</sup> es un carbociclo o un heterociclo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C=N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, O-R<sup>3</sup>, O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, S-R<sup>3</sup>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), C(=O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(=O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-fenilo, O-(heterociclo segundo), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con halógeno, 3,4-etilendioxi, y 3,4-etilendioxi sustituido con halógeno, y cuando E es N, los sustituyentes en R<sup>2</sup> se pueden seleccionar adicionalmente de un heterociclo segundo, y cuando tanto D como A son N, los sustituyentes en R<sup>2</sup> se pueden seleccionar adicionalmente de fenilo y un heterociclo segundo, en donde cualquier sustituyente fenilo, heterociclo saturado o heterociclo segundo de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno);

45 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de OH, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi), NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub> y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)<sub>2</sub>; o

50 dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno o carbono al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de N, S, S(=O), S(O)<sub>2</sub>, y O, en donde el heterociclo formado por de R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o más de OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo),

N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo), NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi), o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)<sub>2</sub>, y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituible con C<sub>1</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno;

5 dos R<sup>x</sup> considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o más de OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, NH<sub>2</sub>, y N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>) y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituible con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno; y

10 cuando D es N, A es CR, y B es N, entonces X se selecciona de C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-†, S(=O)-NH-†, S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, y NH-C(=O)-O-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†; y

15 cuando E es N, B es N, y A es N o CR, entonces X se selecciona de C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-†, S(=O)-NH-†, S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, NH-C(=S)-†, C(=S)-NH-†, NH-S(=O)-†, NH-S(=O)<sub>2</sub>-†, NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>-†, NR<sup>4</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, NH-C(=O)-O-†, O-C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-NR<sup>4</sup>-†, NR<sup>4</sup>-C(=O)-NH-†, CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-†, NH-C(=S)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(=S)-NH-†, NH-S(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(=O)-NH-†, NH-S(=O)<sub>2</sub>-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, NH-C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-O-† y NH-C(=O)-O-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-; y

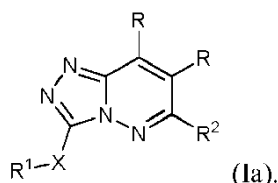
20 cuando D es N, A es N, y B es CR, entonces X se selecciona de C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-†, NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, C(=O)-NH-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, S(=O)-NH-†, S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-†, NH-C(=O)-O-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, NH-†, NH-C(=S)-†, C(=S)-NH-†, NH-S(=O)-†, NH-S(=O)<sub>2</sub>-†, NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>-†, NR<sup>4</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, NH-C(=O)-O-†, O-C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-NR<sup>4</sup>-†, NR<sup>4</sup>-C(=O)-NH-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-†, NH-C(=S)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(=S)-NH-†, NH-S(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(=O)-NH-†, NH-S(=O)<sub>2</sub>-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, NH-C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH† y CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-O-†;

en donde:

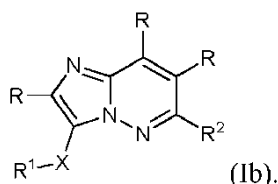
† representa cuando X está unido a R<sup>1</sup>; y

25 cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub> y (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>.

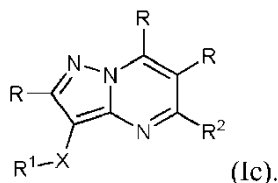
Cuando E, B y A son N, el compuesto de fórmula estructural (I) se representa por la fórmula estructural (Ia):



Cuando E y B son N y A es CR, el compuesto de fórmula estructural (I) se representa por la fórmula estructural (Ib):

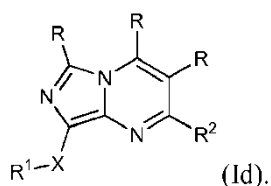


30 Cuando tanto D como B son N y A es CR, el compuesto de fórmula estructural (I) se representa por la fórmula estructural (Ic):

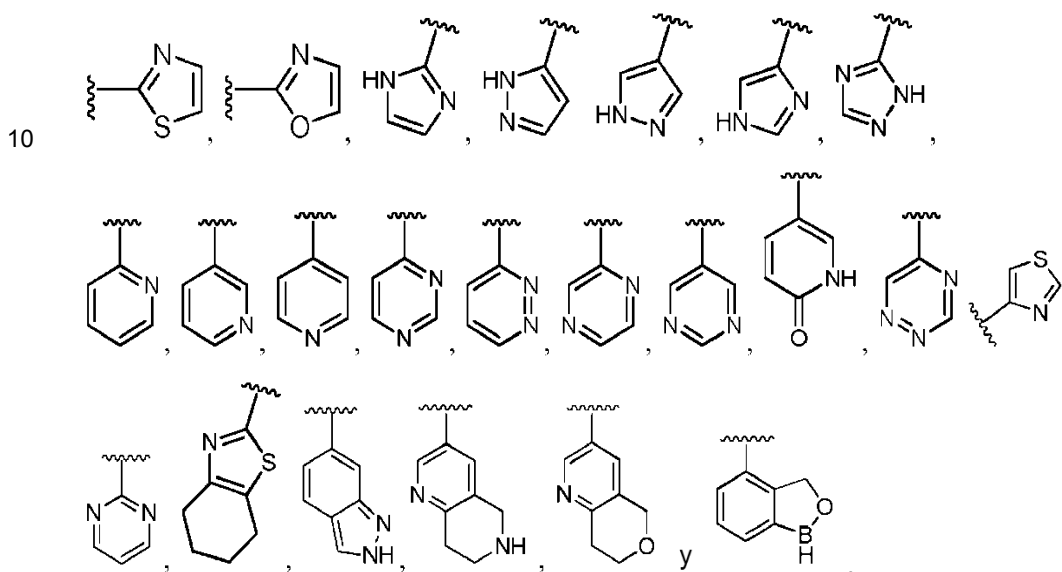




Cuando tanto D como A son N y B es CR, el compuesto de fórmula estructural (I) se representa por la fórmula estructural (Id):

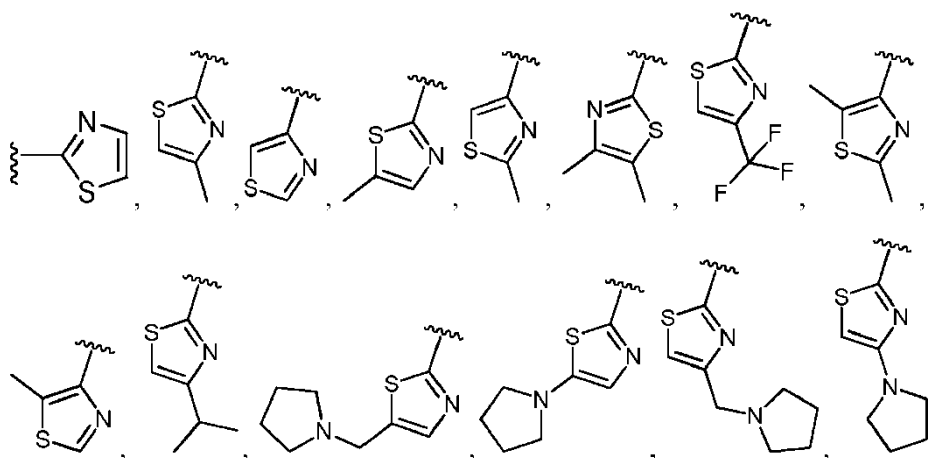


5 Para cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R en cada caso se puede seleccionar de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, O-R<sup>3</sup> y heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, tal como seleccionado de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y 4 heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros. Para cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R<sup>1</sup> se puede seleccionar de cualquier heterociclo aromático opcionalmente sustituido, tal como piridinilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazol, triazol, imidazol, pirazina y piridazina. Para cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R<sup>1</sup> se puede seleccionar de



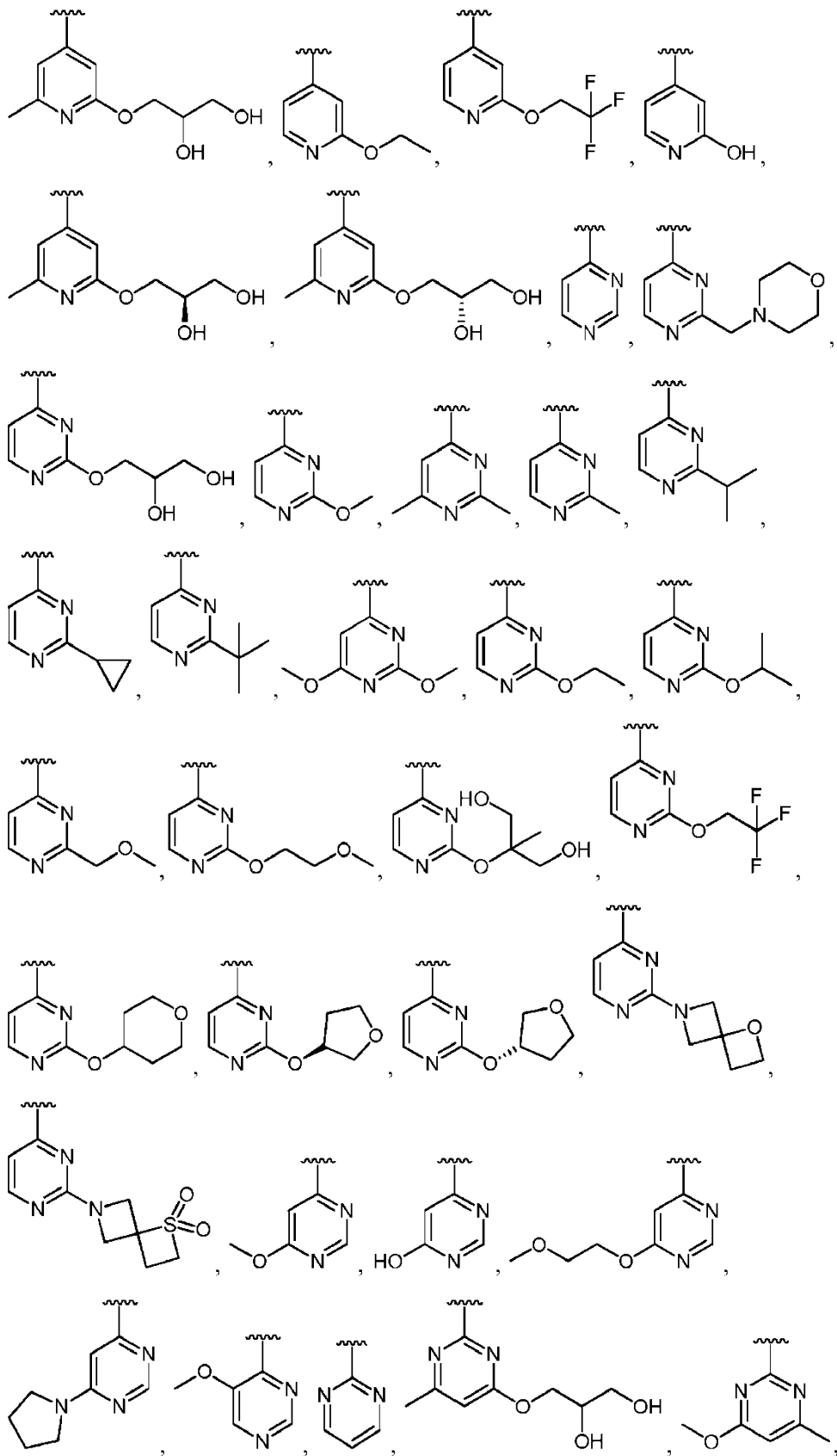
opcionalmente sustituidos.

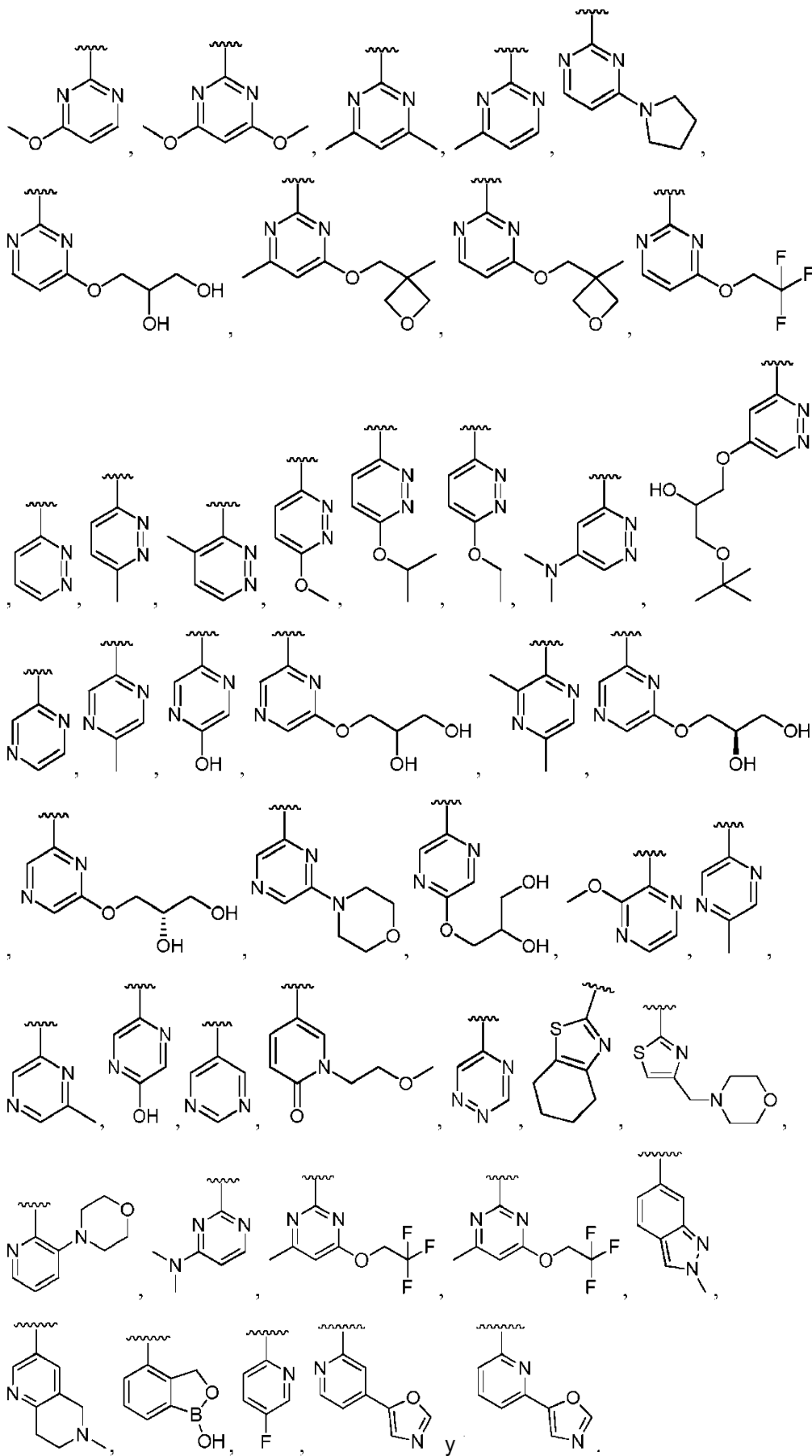
Para cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R<sup>1</sup> se puede seleccionar de



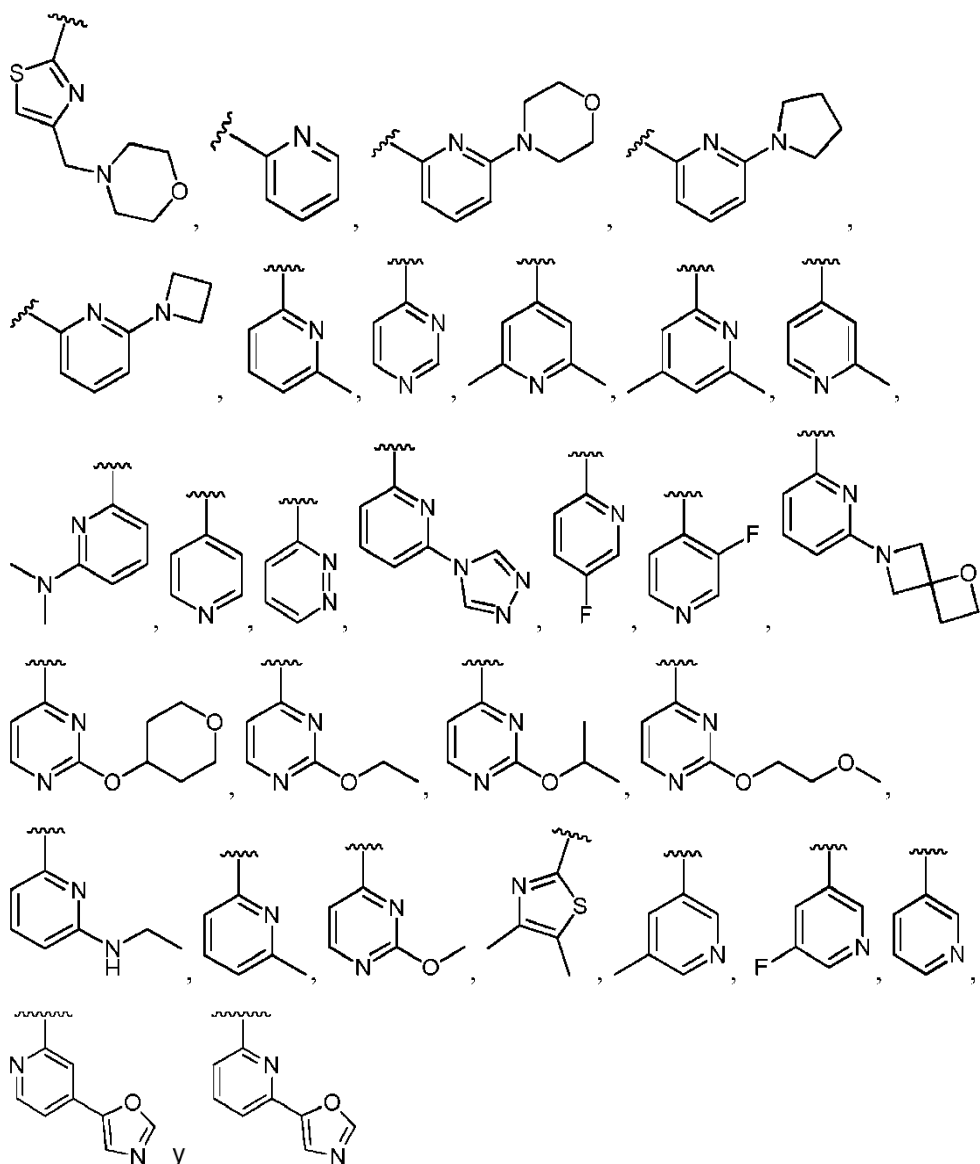








En particular, R<sup>1</sup> se selecciona de:



5

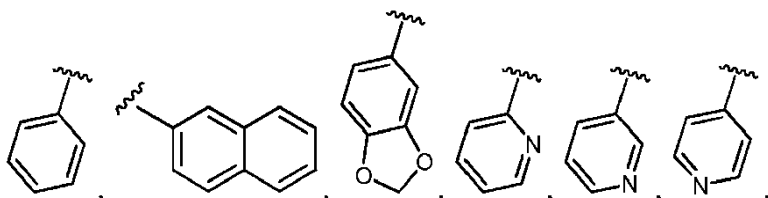
10

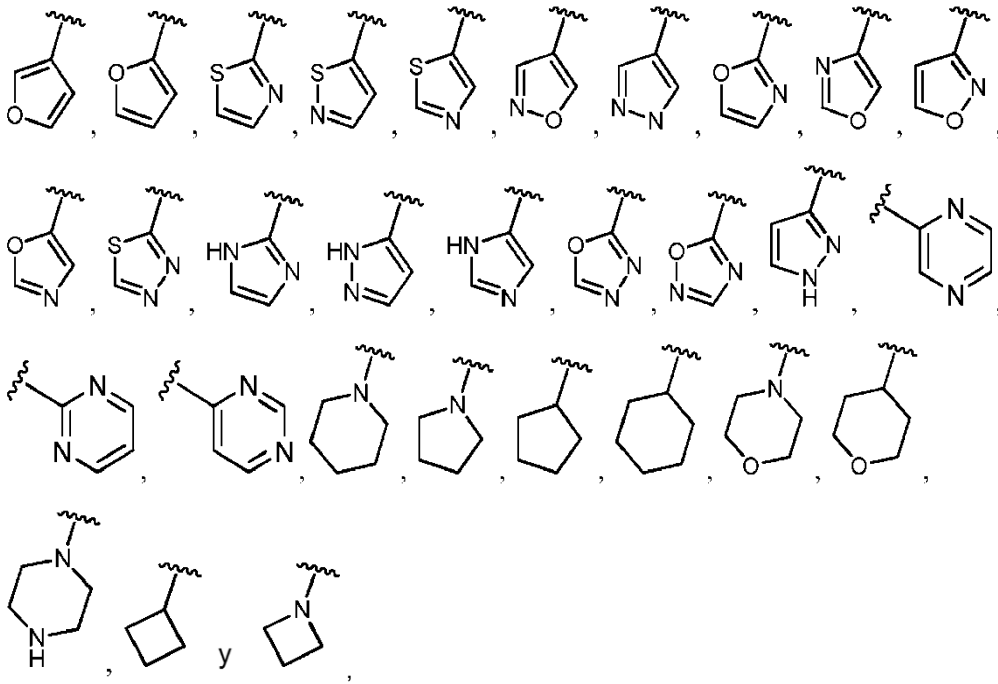
15

Para cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R<sup>2</sup> se puede seleccionar de carbociclo opcionalmente sustituido y heterociclo no aromático opcionalmente sustituido. En particular, R<sup>2</sup> se puede seleccionar de carbociclo aromático opcionalmente sustituido y heterociclo no aromático opcionalmente sustituido. Para cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R<sup>2</sup> se puede seleccionar de carbociclo no aromático opcionalmente sustituido y heterociclo no aromático opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R<sup>2</sup> se puede seleccionar de un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido y R<sup>2</sup> puede estar unido al resto del compuesto por un átomo de nitrógeno de R<sup>2</sup>.

Para cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R<sup>2</sup> se puede seleccionar de carbociclo aromático opcionalmente sustituido, tal como fenilo. Para cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R<sup>2</sup> se puede seleccionar de heterociclo no aromático opcionalmente sustituido, p. ej., heterociclos que contienen nitrógeno, tales como pirrolidina, piperidina y azetidina.

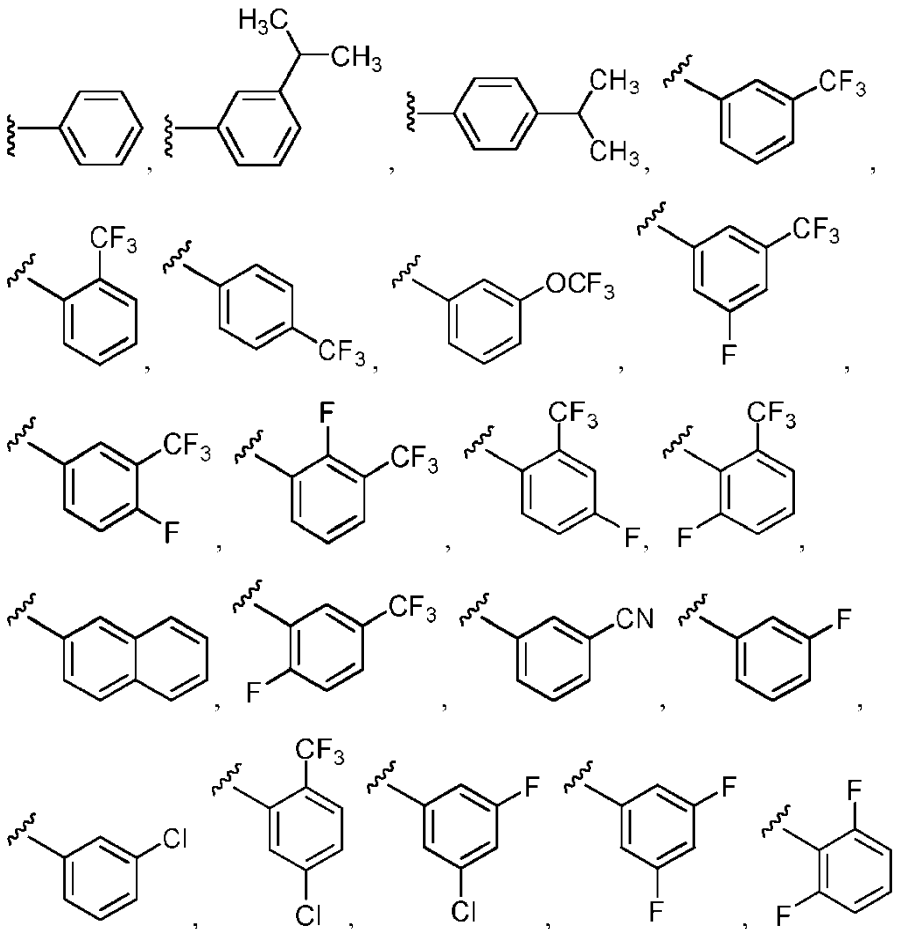
Para cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R<sup>2</sup> se puede seleccionar de





5 opcionalmente sustituidos.

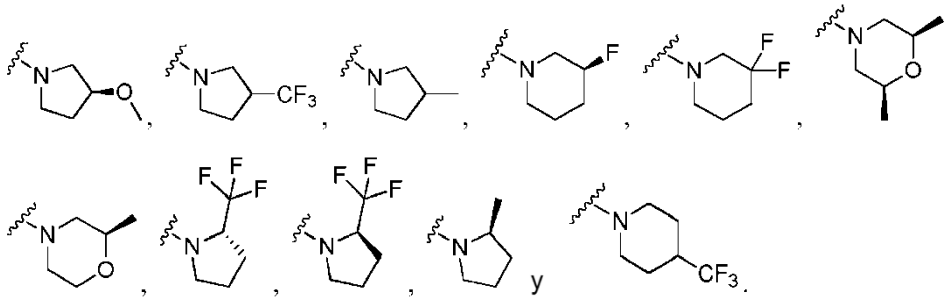
En particular, R<sup>2</sup> se puede seleccionar de:



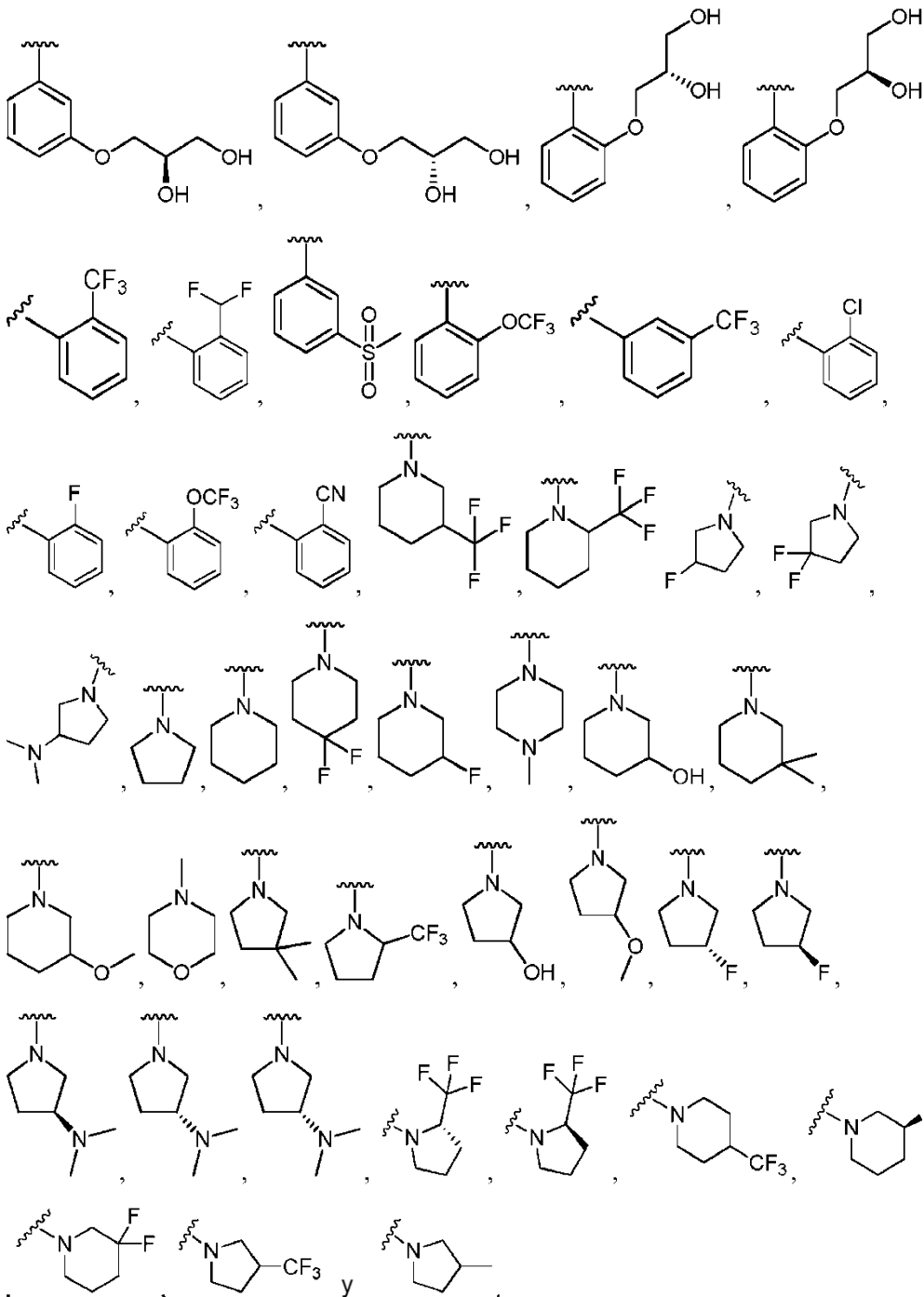








Más en particular, R<sup>2</sup> se selecciona de



Para cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), X se puede seleccionar de amida tal como

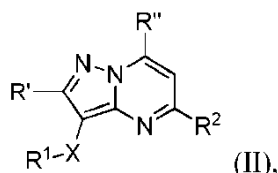
C(=O)-NH-† o NH-C(=O)†. En particular, X es C(=O)-NH-†. En realizaciones particulares, X es -NH-C(=O)-†.

En cualquiera de las fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), R en cada caso se puede seleccionar de hidrógeno, halógeno, OH, C=N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, OR<sup>3</sup>, O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo), cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, y 4 heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, y cuando uno o ambos de E y A es N, entonces R se puede seleccionar adicionalmente de metilo sustituido con halógeno y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.

En algunas realizaciones, el compuesto como se define en la reivindicación 1, es uno cualquiera de los compuestos número 14, 94, 97, 98, 99, 100, 105, 119, 143, 159, 164, 165, 224, 225, 226, 230, 233, 301, 308, 318, 342, 344, 355, 370, 379, 424, 474, 479, 537, 586, 601, 665, 668, 761, 811, 812, 870, 880, 890, 918, 924, 928, 953, 958, 959, 966, 968, 969, 970, 974, 978, 979, 986, 990, 994, 998, 1005, 1015, 1016, 1017, 1018, 1020, 1092, 1096 y 1098 en la tabla 1.

También se describen composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos de fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), o como se ha expuesto de otra forma antes. La composición farmacéutica del compuesto de fórmulas estructurales (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), puede comprender uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Se describen en la presente memoria compuestos representados por la fórmula estructural (II):



o una de sus sales, en donde:

cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, O-R<sup>3</sup>, O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros;

cada R'' se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cloro o bromo, O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros;

R<sup>1</sup> es un heterociclo aromático, en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, O-R<sup>3</sup>, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, S-R<sup>3</sup>, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquilo)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), C(=O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(=O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-CR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>), CR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, fenilo, O-fenilo, heterociclo segundo, O-(heterociclo segundo), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con halógeno, 3,4-etilendioxi, y 3,4-etilendioxi sustituido con halógeno, en donde cualquier sustituyente fenilo, heterociclo saturado o heterociclo segundo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con halógeno, C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido con halógeno, O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), y N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>);

R<sup>2</sup> es un carbociclo o un heterociclo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C≡N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, O-R<sup>3</sup>, O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, S-R<sup>3</sup>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-fenilo, O-(heterociclo segundo), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con halógeno, 3,4-etilendioxi, y 3,4-etilendioxi sustituido con halógeno, en donde cualquier sustituyente fenilo, heterociclo saturado o heterociclo segundo R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C=N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno), y N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>);

cada  $R^3$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido con uno o más de OH, O-(alquilo  $C_1-C_4$ ), halógeno,  $NH_2$ , NH(alquilo  $C_1-C_4$ ), N(alquilo  $C_1-C_4$ )<sub>2</sub>, NH(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con metoxi), NH(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con hidroxilo), N(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con metoxi)(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con hidroxilo), N(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub> y N(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con metoxi)<sub>2</sub>; o

- 5 dos  $R^3$  se consideran junto con el átomo de nitrógeno o carbono al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional independientemente seleccionados de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde el heterociclo formado por dos  $R^3$  está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o más de OH, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con halógeno,  $NH_2$ , NH(alquilo  $C_1-C_4$ ), N(alquilo  $C_1-C_4$ )<sub>2</sub>, NH(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con metoxi), NH(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con hidroxilo), N(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con metoxi)(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con hidroxilo), N(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub> y N(alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con metoxi)<sub>2</sub>, y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituible con alquilo  $C_1-C_4$  o alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con halógeno;

- 15 dos  $R^x$  considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o más de OH, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con halógeno, N( $R^3$ )( $R^3$ ), y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituible con alquilo  $C_1-C_4$  o alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con halógeno; y

- 20 X se selecciona de NH-C(=S)-†, C(=S)-NH-†, NH-S(=O)-†, NH-S(=O)<sub>2</sub>-†, NH-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>-†, NR<sup>4</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, NH-C(=O)O-†, O-C(=O)-NH-†, NH-C(=O)NH-†, NH-C(=O)NR<sup>4</sup>-†, NR<sup>4</sup>-C(=O)NH-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-†, NH-C(=S)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-C(=S)-NH-†, NH-S(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(=O)-NH-†, NH-S(=O)<sub>2</sub>-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NH-†, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-†, NH-C(=O)-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH† y CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH-C(=O)-O-†, en donde:

† representa donde X está unido a  $R^1$ ; y

cada  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ ,  $CF_3$  o (alquil  $C_1-C_3$ )- $CF_3$ .

- 25 En cualquiera de las fórmulas precedentes, un grupo sustituido con alcoxi  $C_1-C_4$  puede incluir uno o más sustituyentes alcoxi, tal como dos o 3 grupos metoxi o un grupo metoxi y un grupo etoxi, por ejemplo. Los sustituyentes alcoxi  $C_1-C_4$  de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y *tert*-butoxi.

En cualquiera de las fórmulas precedentes, un grupo sustituido con hidroxilo puede incluir uno o más sustituyentes hidroxilo, tal como dos o tres grupos hidroxilo.

- 30 En cualquiera de las fórmulas precedentes, un grupo "sustituido con halógeno" incluye desde un sustituyente halógeno hasta sustitución perhalógeno. Los alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con halógeno de ejemplo incluyen  $CFH_2$ ,  $CClH$ ,  $CBrH_2$ ,  $CF_2H$ ,  $CCl_2H$ ,  $CBr_2H$ ,  $CF_3$ ,  $CCl_3$ ,  $CBr_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CH_2Cl$ ,  $CH_2CH_2Br$ ,  $CH_2CHF_2$ ,  $CHFCH_3$ ,  $CHClCH_3$ ,  $CHBrCH_3$ ,  $CF_2CHF_2$ ,  $CF_2CHCl_2$ ,  $CF_2CHBr_2$ ,  $CH(CF_3)_2$ , y  $C(CF_3)_3$ . Alquilo  $C_1-C_4$  persustituido con halógeno, por ejemplo, incluye  $CF_3$ ,  $CCl_3$ ,  $CBr_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $CCl_2CF_3$  y  $CBr_2CF_3$ .

- 35 En cualquiera de las fórmulas precedentes, un grupo "carbociclo" se puede referir a un grupo carbociclo monocíclico y/o un grupo carbociclo policíclico, tal como un grupo carbociclo condensado, puente o bicíclico. Los grupos "carbociclo" como se usa en la presente memoria se pueden referir además a un grupo carbociclo aromático y/o un grupo carbociclo no aromático, o en el caso de grupos policíclicos, un carbociclo que tiene tanto uno o más anillos aromáticos como/o uno o más anillos no aromáticos. Los grupos carbociclo policíclicos pueden ser un anillo bicíclico, un anillo condensado o un biciclo con puente. Los ejemplos no limitantes de carbociclos incluyen fenilo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno, amantadina, ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno, adamantano, decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, norbornano, decalina, espiropentano, memantina, biperideno, rimantadina, alcanfor, colesterol, 4-fenilciclohexanol, biciclo[4.2.0]octano, memantina y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno.

- 45 En cualquiera de las fórmulas precedentes, un grupo "heterociclo" se puede referir a un grupo heterociclo monocíclico y/o grupo heterociclo policíclico, tal como grupo heterociclo condensado, puente o bicíclico. Los grupos "heterociclo" como se usa en la presente memoria se pueden referir además a un grupo heterociclo aromático y/o un grupo heterociclo no aromático, o en el caso de grupos policíclicos, un heterociclo que tiene tanto uno o más anillos aromáticos como/o uno o más anillos no aromáticos. Los grupos heterociclo policíclicos pueden ser un anillo bicíclico, un anillo condensado o un biciclo puente. Los heterociclos de ejemplo no limitantes incluyen piridilo, pirrolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, benzofurano, indol, quinolina, lactonas, lactamas, benzodiazepina, indol, quinolina, purina, adenina, guanina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol, hexamina y metenamina.

- 55 Algunos compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. La presente invención contempla que todos dichos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereoisómeros, isómeros (*D*), isómeros (*L*), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, están dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos dichos isómeros, así como sus mezclas,

se pretende que estén incluidos en esta invención.

Los compuestos de fórmula estructura (I), que incluyen nuevos compuestos de la invención como se definen en la reivindicación 1, también se pueden usar en los métodos descritos en la presente memoria.

5 Los compuestos y sales de los mismos descritos en la presente memoria también pueden estar presentes como los correspondientes hidratos (p. ej., hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato) o solvatos. Los disolventes adecuados para la preparación de solvatos e hidratos los puede seleccionar en general un experto en la técnica.

Los compuestos y sus sales pueden estar presentes en formas amorfa o cristalina (que incluye cocrystalina y polimorfo).

10 Los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria modulan ventajosamente el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina, en particular la actividad de desacetilasa de la proteína sirtuina.

15 Por separado o además de las propiedades anteriores, algunos compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria no tienen sustancialmente una o más de las siguientes actividades: inhibición de PI3, inhibición de aldorreductasa, inhibición de tirosina quinasa, transactivación de tirosina quinasa EGFR, dilatación coronaria o actividad espasmolítica, en concentraciones del compuesto que son eficaces para modular la actividad de desacetilación de una proteína sirtuina (p. ej., tal como una proteína SIRT1 y/o SIRT3).

20 Un grupo "alquilo" o "alcano" es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que está completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a aproximadamente 10 salvo que se defina otra cosa. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal o ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> también se denomina un grupo "alquilo inferior".

25 Los términos "alqueno" ("alcano") y "alquino" ("alquino") se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los grupos alquilo descritos antes, pero que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente.

La expresión "carbociclo aromático" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado aromático que contiene al menos un anillo aromático. El anillo puede estar condensado o unido de otra forma a otros anillos carbocíclicos aromáticos o anillos carbocíclicos no aromáticos. Los ejemplos de grupos carbociclo aromáticos incluyen grupos carbocíclicos aromáticos tales como fenilo, naftilo y antracilo.

30 "Azabíciclo" se refiere a una molécula bicíclica que contiene un átomo de nitrógeno en el esqueleto del anillo. Los dos anillos del biciclo pueden estar condensados a dos átomos mutuamente unidos, p. ej., indol, a través de una secuencia de átomos, p. ej., azabíciclo[2.2.1]heptano, o unido a un solo átomo, p. ej., espirociclo.

35 "Biciclo" o "tríciclo" se refiere a un sistema de dos anillos en el que uno, dos o tres o más átomos están compartidos entre los dos anillos. Biciclo incluye biciclos condensados en los que dos átomos adyacentes están compartidos por cada uno de los dos anillos, p. ej., decalina, indol. Biciclo también incluye biciclos espiránicos en los que dos anillos comparten un solo átomo, p. ej., espiro[2.2]pentano, 1-oxa-6-azaspiro[3.4]octano. Biciclo incluye además biciclos con puente en los que al menos tres átomos están compartidos entre dos anillos, p. ej. norbornano.

40 Los compuestos de "biciclo con puente" son sistemas de anillo bicíclicos e los que al menos tres átomos están compartidos por ambos anillos del sistema, es decir, incluyen al menos un puente de uno o más átomos que conectan dos átomos cabeza de puente. El azabíciclo con puente se refiere a una molécula bicíclica con puente que contiene un átomo de nitrógeno en al menos uno de los anillos.

45 Los términos "carbociclo" y "carbocíclico", como se usan en la presente memoria, se refieren a un anillo saturado o insaturado en el que todos los átomos del anillo son carbono. El término carbociclo incluye tanto carbociclos aromáticos como carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen tanto anillos de cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono son saturados, como anillos de cicloalqueno, que contienen al menos un doble enlace. "Carbociclo" incluye anillos monocíclicos de 5-7 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico se puede seleccionar de anillos no aromáticos o aromáticos. El carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos están compartidos entre los anillos. La expresión "carbociclo condensado" se refiere a un carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo condensado se puede seleccionar de anillos no aromáticos y aromáticos. En un "carbociclo condensado" de ejemplo, un anillo aromático, p. ej., fenilo, puede estar condensado con un anillo no aromático o aromático, p. ej., ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos no aromáticos y aromáticos, según permita la valencia, está incluida en la definición de carbocíclico. Los "carbociclos" de ejemplo incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los carbociclos condensados de ejemplo incluye decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y

biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los "carbociclos" pueden estar sustituidos en una cualquiera o más posiciones capaces de llevar un átomo de hidrógeno.

5 Un grupo "cicloalquilo" es un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado (no aromático). Típicamente, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente de 3 a 8 átomos de carbono salvo que se defina de otra forma. Un grupo "cicloalquenilo" es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más dobles enlaces.

Un "halógeno" indica F, Cl, Br o I.

Una "sustitución con halógeno" o sustitución "halógeno-" indica la sustitución de uno o más hidrógenos por F, Cl, Br o I.

10 El término "heteroarilo" o "heterociclo aromático" incluye estructuras de un solo anillo aromático sustituido o no sustituido, preferiblemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferiblemente de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos, más preferiblemente 1 o 2 heteroátomos. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillo que tienen uno o dos anillos en donde al menos uno de los anillo es heteroaromático, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo aromático, heteroarilo y/o heterocicli. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina.

15 Los términos "heterociclo" y "heterocíclico", como se usan en la presente memoria, se refieren a un anillo no aromático o aromático, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de, por ejemplo, átomos de N, O, B y S, preferiblemente N, O o S. El término "heterociclo" incluye tanto "heterociclos aromáticos" como "heterociclos no aromáticos". Los heterociclos incluyen anillos monocíclicos de 4-7 miembros y anillos bicíclicos de 8-12 miembros. El heterociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos son compartidos entre los dos anillos. Cada anillo de un heterociclo bicíclico se puede seleccionar de anillos no aromáticos y aromáticos. La expresión "heterociclo condensado" se refiere a un heterociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un heterociclo condensado se puede seleccionar de anillos no aromáticos y aromáticos. En un heterociclo condensado de ejemplo, un anillo aromático, p. ej., piridilo, puede estar condensado con un anillo no aromático o aromático, p. ej., ciclohexano, ciclopentano, pirrolidina, 2,3-dihidrofurano o ciclohexeno. Los grupos "heterociclo" incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, benzofurano, indol, quinolina, lactonas y lactamas. Los "heterociclos condensados" de ejemplo incluyen benzodiazepina, indol, quinolina, purina y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol. Los "heterociclos" pueden estar sustituidos en una cualquiera o más posiciones capaces de llevar un átomo de hidrógeno.

20 Los "anillos monocíclicos" incluyen carbociclo aromático o heteroarilo de 5-7 miembros, cicloalquilo o cicloalquenilo de 3-7 miembros y heterocicli no aromático de 5-7 miembros. Los grupos monocíclicos de ejemplo incluyen heterociclos o carbociclos sustituidos o no sustituidos tales como tiazolilo, oxazolilo, oxazinilo, tiazinilo, ditianilo, dioxanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, piridinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirimidinilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, tiofenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cicloheptanilo, azetidino, oxetanilo, tiiranilo, oxiranilo, aziridinilo y tiomorfolinilo.

35 Como se usa en la presente memoria, "sustituido" significa sustituir un átomo de hidrógeno en una estructura por un átomo o molécula distinto de hidrógeno. Un átomo sustituible tal como un "nitrógeno sustituible" es un átomo que lleva un átomo de hidrógeno en al menos una forma de resonancia. El átomo de hidrógeno se puede sustituir por otro átomo o grupo tal como un CH<sub>3</sub> o un grupo OH. Por ejemplo, el nitrógeno en una molécula de piperidina es sustituible si el nitrógeno está unido a un átomo de hidrógeno. Si, por ejemplo, el nitrógeno de una piperidina está unido a un átomo distinto de hidrógeno, el nitrógeno no es sustituible. Un átomo que no puede llevar un átomo de hidrógeno en ninguna forma de resonancia no es sustituible.

40 Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo las que dan como resultado la formación de compuestos estables. Como se usa en la presente memoria, el término "estable" se refiere a compuestos que tienen la estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos detallados en la presente memoria.

45 Los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen variantes parcial y totalmente deuteradas. En algunas realizaciones, las variantes deuteradas se pueden usar para estudios cinéticos. Un experto en la técnica puede seleccionar los sitios en los que están presentes los átomos de deuterio.

50 También están incluidas en la presente invención sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1. Los compuestos de fórmula (I) que tienen grupos funcionales suficientemente ácidos, suficientemente básicos o ambos, pueden reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal. Alternativamente, los compuestos que están inherentemente cargados, tales como aquellos con un nitrógeno cuaternario, pueden formar una sal con un contraión adecuado (p. ej., un haluro tal como bromuro, cloruro o fluoruro, en particular bromuro).

Los ácidos usados habitualmente para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Los ejemplos de dichas sales incluyen el sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, y similares.

Las sales de adición de base incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio o alcalinos o alcalinotérreos, y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de la invención incluyen, por lo tanto, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, carbonato potásico, y similares.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona métodos de producción de los compuestos definidos en la reivindicación 1. Los compuestos se pueden sintetizar usando técnicas convencionales. Ventajosamente, estos compuestos se pueden sintetizar de forma conveniente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

Las transformaciones y metodologías de química sintética útiles para sintetizar los compuestos descritos en la presente memoria son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed. (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); y L. Paquette, ed., *Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995).

En una realización de ejemplo, un compuesto terapéutico puede atravesar la membrana citoplasmática de una célula. Por ejemplo, un compuesto puede tener una permeabilidad celular de al menos aproximadamente 20%, 50%, 75%, 80%, 90% o 95%.

Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden tener una o más de las siguientes características: el compuesto puede ser esencialmente no tóxico para una célula o sujeto; el compuesto puede ser una molécula orgánica o una molécula pequeña de 2000 uma o menos, 1000 uma o menos; un compuesto puede tener una semivida en condiciones atmosféricas normales de al menos aproximadamente 30 días, 60 días, 120 días, 6 meses o 1 año; el compuesto puede tener una semivida en disolución de al menos aproximadamente 30 días, 60 días, 120 días, 6 meses o 1 año; un compuesto puede ser más estable en disolución que el resveratrol en al menos un factor de aproximadamente 50%, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 30 veces, 50 veces o 100 veces; un compuesto puede promover la desacetilación del factor de reparación del ADN Ku70; un compuesto puede promover la desacetilación de RelA/p65; un compuesto puede aumentar las tasas de recuperación general y potenciar la sensibilidad de las células a la apoptosis inducida por TNF.

En algunas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina no tiene ninguna capacidad sustancial para inhibir una histona desacetilasa (HDAC) de clase I, y/o una HDAC de clase II en concentraciones (p. ej., in vivo) eficaces para modular la actividad de desacetilasa de la sirtuina. Por ejemplo, en realizaciones preferidas, el compuesto modulador de sirtuina es un compuesto modulador de sirtuina y se elige para tener una  $CE_{50}$  para activar la actividad de desacetilasa de sirtuina que es al menos 5 veces menor que la  $CE_{50}$  para inhibir una HDAC I y/o HDAC II, e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menos. Los métodos para ensayar la actividad de HDAC I y/o HDAC II son bien conocidos en la técnica y se pueden adquirir en el comercio kits para realizar dichos ensayos. Véase, p. ej., BioVision, Inc. (Mountain View, CA; world wide web en biovision.com) y Thomas Scientific (Swedesboro, NJ; world wide web en tomassci.com).

En algunas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina no tiene sustancialmente ninguna capacidad para modular homólogos de sirtuina. En algunas realizaciones, un activador de una proteína sirtuina humana puede no tener ninguna capacidad sustancial para activar una proteína sirtuina de eucariotas inferiores, en particular levaduras o patógenos humanos, en concentraciones (p. ej., in vivo) eficaces para desactivar la actividad de desacetilasa de la sirtuina humana. Por ejemplo, se puede elegir un compuesto modulador de sirtuina para que tenga una  $CE_{50}$  para activar una sirtuina humana, tal como una actividad de acetilasa de SIRT1 y/o SIRT3, que es al menos 5 veces menor que la  $CE_{50}$  para activar una sirtuina de levadura, tal como Sir2 (tal como *Candida*, *S. cerevisiae*, etc.), e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menor. En otra realización, un inhibidor de una proteína sirtuina de eucariotas inferiores, en particular levaduras o patógenos humanos, no tiene ninguna capacidad sustancial para inhibir una proteína sirtuina de seres humanos en concentraciones (p. ej., in vivo) eficaces para inhibir la actividad de desacetilasa de la proteína sirtuina de un eucariota inferior. Por ejemplo, se puede elegir un compuesto inhibidor de sirtuina para que tenga una  $CE_{50}$  para inhibir una sirtuina humana, tal como una actividad de acetilasa de SIRT1 y/o SIRT3, que es al menos 5 veces menor que la  $CE_{50}$  para inhibir una sirtuina de levadura, tal como Sir2 (tal como *Candida*, *S. cerevisiae*, etc.), e incluso más preferiblemente al menos 10 veces,

100 veces o incluso 1000 veces menor.

En algunas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina puede tener la capacidad de modular uno o más homólogos de proteína sirtuina, tales como, por ejemplo, una o más SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas. En algunas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina tiene la capacidad de modular tanto una proteína SIRT1 como una SIRT3.

En otras realizaciones, un modulador de SIRT1 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular otros homólogos de proteína sirtuina, tales como, por ejemplo, una o más de SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, en concentraciones (p. ej., in vivo) eficaces para modular la actividad de desacetilasa de la SIRT1. Por ejemplo, se puede elegir un compuesto modulador de sirtuina para tener una  $DE_{50}$  para modular la actividad de desacetilasa de SIRT1 humana que es al menos 5 veces menor que la  $DE_{50}$  para modular una o más de las SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, o SIRT7 humanas, e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menos. En algunas realizaciones, un modulador de SIRT1 no tiene ninguna capacidad sustancial para modular una proteína SIRT3.

En otras realizaciones, un modulador de SIRT3 no tiene sustancialmente ninguna capacidad para modular otros homólogos de proteínas sirtuinas, tales como por ejemplo, una o más de SIRT1, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, en concentraciones (p. ej., in vivo), eficaces para modular la actividad de desacetilasa de la SIRT3 humana. Por ejemplo, se puede elegir un compuesto modulador de sirtuina para tener una  $DE_{50}$  para modular la actividad de desacetilasa de SIRT3 humana que es al menos 5 veces menor que la  $DE_{50}$  para modular una o más de SIRT1, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanas, e incluso más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menos. En algunas realizaciones, un modulador de SIRT3 no tiene sustancialmente ninguna capacidad para modular una proteína SIRT1.

En algunas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina puede tener una afinidad de unión por una proteína sirtuina de aproximadamente  $10^{-9}$  M,  $10^{-10}$  M,  $10^{-11}$  M,  $10^{-12}$  M o menos. Un compuesto modulador de sirtuina puede reducir (activador) o aumentar (inhibidor) la  $K_m$  aparente de una proteína sirtuina por su sustrato o  $NAD^+$  (u otro cofactor, en un factor de al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 o 100. En algunas realizaciones, los valores de  $K_m$  se determinan usando el ensayo de espectrometría de masa descrito en la presente memoria. Los compuestos activadores preferidos reducen la  $K_m$  de una sirtuina por su sustrato o cofactor en mayor medida que lo hace el resveratrol en una concentración similar, o reducen la  $K_m$  de una sirtuina por su sustrato o cofactor de forma similar a la producida por el resveratrol en una concentración menor. Un compuesto modulador de sirtuina puede aumentar la  $V_{máx}$  de una proteína sirtuina en un factor de al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 o 100. Un compuesto modulador de sirtuina puede tener una  $DE_{50}$  para modular la actividad de desacetilasa de una proteína SIRT1 y/o SIRT3 menor de aproximadamente 1 nM, menor de aproximadamente 10 nM, menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 1  $\mu$ M, menor de aproximadamente 10  $\mu$ M, menor de aproximadamente 100  $\mu$ M, o de aproximadamente 1-10 nM, de aproximadamente 10-100 nM, de aproximadamente 0,1-1  $\mu$ M, de aproximadamente 1-10  $\mu$ M o de aproximadamente 10-100  $\mu$ M. Un compuesto modulador de sirtuina puede modular la actividad de desacetilasa de una proteína SIRT1 y/o SIRT3 en un factor de al menos aproximadamente 5, 10, 20, 30, 50 o 100, medido en un ensayo celular o en un ensayo basado en células. Un compuesto modulador de sirtuina puede producir una inducción aproximadamente 10%, 30%, 50%, 80%, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 50 veces o 100 veces mayor de la actividad de desacetilasa de una proteína sirtuina con respecto a la misma concentración de resveratrol. Un compuesto modulador de sirtuina puede tener una  $DE_{50}$  para modular la SIRT5 que es al menos aproximadamente 10 veces, 20 veces, 30 veces, 50 veces mayor que la de modular SIRT1 y/o SIRT3.

### 3. Usos de ejemplo

En algunos aspectos, la invención proporciona compuestos como se define en la reivindicación 1, para usar en la modulación del nivel y/o actividad de una proteína sirtuina.

En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos como se define en la reivindicación 1, para usar en la activación de una proteína sirtuina, p. ej., los compuestos moduladores de sirtuina aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina pueden ser útiles para una variedad de aplicaciones terapéuticas, que incluyen, por ejemplo, aumentar el periodo de vida de una célula, y tratar y/o prevenir una amplia variedad de enfermedades y trastornos que incluyen, por ejemplo, enfermedades o trastornos relacionados con el envejecimiento o estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, trastornos de coagulación de la sangre, inflamación, cáncer y/o rubefacción, etc. Los usos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modulador de sirtuina, p. ej., un compuesto modulador de sirtuina.

Si querer estar limitados por la teoría, se cree que los activadores de la presente invención pueden interactuar con una sirtuina en el mismo sitio dentro de la proteína sirtuina (p. ej., sitio activo o sitio que afecta a la  $K_m$  o  $V_{máx}$  del sitio activo). Se cree que esta es la razón por la que algunas clases de activadores e inhibidores de sirtuina pueden tener sustancial similitud estructural.



En algunas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina definidos en la reivindicación 1, se pueden considerar solos o en combinación con otros compuestos. En algunas realizaciones, se puede administrar una mezcla de dos o más compuestos moduladores de sirtuina a un sujeto que lo necesite. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar con uno o más de los siguientes compuestos: resveratrol, buteina, fisetina, piceatanol o quercetina. En una realización de ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar en combinación con ácido nicotínico o ribósido de nicotinamida. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que disminuye el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar con uno o más de los siguientes compuestos: nicotinamida (NAM), suramina; NF023 (un antagonista de proteína G); NF279 (un antagonista de receptor purinérgico); Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8,tetrametilcroman-2-carboxílico); (-)-epigallocatequina (hidroxi en sitios 3,5,7,3',4', 5'); galato de (-)-epigallocatequina (sitios hidroxi 5,7,3',4',5' y éster de galato 3); cloruro de cianidina (cloruro de 3,5,7,3',4'-pentahidroxiflavilio); cloruro de delfinidina (3,5,7,3',4',5'-cloruro de hexahidroxiflavilio); miricetina (canabiscetina; 3,5,7,3',4',5'-hexahidroxiflavona); 3,7,3',4',5'-pentahidroxiflavona; gopipetina (3,5,7,8,3',4'-hexahidroxiflavona), sirtinol; y esplitomicina. En otra realización más, se pueden administrar uno o más compuestos moduladores de sirtuina con uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento o prevención de diferentes enfermedades, que incluyen, por ejemplo, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, coagulación de la sangre, inflamación, rubefacción, obesidad, envejecimiento, estrés, etc. En diferentes realizaciones, las terapias de combinación que comprenden un compuesto modulador de sirtuina se pueden referir a (1) composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos moduladores de sirtuina en combinación con uno o más agentes terapéuticos (p. ej., uno o más agentes terapéuticos descritos en la presente memoria); y (2) coadministración de uno o más compuestos moduladores de sirtuina con uno o más agentes terapéuticos en donde el compuesto modulador de sirtuina y el agente terapéutico no se han formulado en las mismas composiciones (pero pueden estar presentes dentro del mismo kit o encase, tal como un envase blíster o u otro envase de múltiples cámaras; recipientes sellados por separado, conectados (p. ej., bolsas de papel de aluminio) que pueden ser separados por el usuario; o un kit donde el o los compuestos y el o los otros agentes terapéuticos están en recipientes separados). Cuando se usan formulaciones separadas, el compuesto modulador de sirtuina se puede administrar simultáneo con, de forma intermitente con, alternado con, antes de, posteriormente a, o combinaciones de los mismos, la administración de otro agente terapéutico.

En algunas descripciones, los métodos para reducir, prevenir o tratar enfermedades o trastornos usando un compuesto descrito en la presente memoria también puede comprender aumentar el nivel de proteína de una sirtuina, tal como SIRT1, SIRT2 y/o SIRT3 humanas, u homólogas de las mismas. Se pueden lograr mayores niveles de proteína introduciendo en una célula una o más copias de un ácido nucleico que codifica una sirtuina. Por ejemplo, se puede aumentar el nivel de sirtuina en una célula de mamífero, introduciendo en la célula de mamífero un ácido nucleico que codifica la sirtuina, p. ej., aumentar el nivel de SIRT1 introduciendo un ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos expuesta en el n° de acceso en GenBank NP\_036370, y/o aumentar el nivel de SIRT3 introduciendo un ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos expuesta en el n° de acceso en GenBank AAH01042.

Un ácido nucleico que se introduce en una célula para aumentar el nivel de proteína de una sirtuina puede codificar una proteína que es al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de una sirtuina, p. ej., proteína SIRT1 y/o SIRT3. Por ejemplo, el ácido nucleico que codifica la proteína puede ser al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idéntica a un ácido nucleico que codifica una proteína SIRT1 (p. ej. n° de acceso en GenBank NM\_012238) y/o SIRT3 (p. ej., n° de acceso en GenBank BC001042). El ácido nucleico también puede ser un ácido nucleico que hibrida, preferiblemente en condiciones de hibridación restrictivas, con un ácido nucleico que codifica una sirtuina de tipo natural, p. ej., proteína SIRT1 y/o SIRT3. Las condiciones de hibridación restrictivas pueden incluir hibridación y un lavado en 0,2 x SSC a 65°C. Cuando se usa un ácido nucleico que codifica una proteína que es diferente de una proteína sirtuina de tipo natural, tal como una proteína que es un fragmento de una sirtuina de tipo natural, la proteína preferiblemente es biológicamente activa, p. ej., es capaz de desacetilación. Solo es necesario expresar en una célula una parte de la sirtuina que es biológicamente activa. Por ejemplo, una proteína que difiere de SIRT1 de tipo natural que tiene n° de acceso en GenBank NP\_036370, preferiblemente contiene la estructura central de la misma. La estructura central se refiere a veces a los aminoácidos 62-293 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 237 a 932 del n° de acceso en GenBank NM\_012238, que abarca la unión del NAD así como los dominios de unión del sustrato. El dominio central de SIRT1 también se puede referir a los aminoácidos de aproximadamente 261 a 447 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 834 a 1394 del n° de acceso en GenBank NM\_012238; a los aminoácidos de aproximadamente 242 a 493 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 777 a 1532 del n° de acceso en GenBank NM\_012238; o a los aminoácidos de aproximadamente 254 a 495 del n° de acceso en GenBank NP\_036370, que son codificados por los nucleótidos 813 a 1538 del n° de acceso en GenBank NM\_012238. Se puede determinar si una proteína retiene una función biológica, p. ej., capacidades de desacetilación, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

En algunas descripciones, los métodos para reducir, prevenir o tratar enfermedades o trastornos usando un compuesto modulador de sirtuina pueden comprender también disminuir el nivel de proteína de una sirtuina, tal como SIRT1, SIRT2 y/o SIRT3 humanas, u homólogas de las mismas. Se puede lograr disminuir un nivel de proteína sirtuina de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo se puede expresar en la célula un

ARNip, un ácido nucleico de sentido contrario o un ribozima dirigido a la sirtuina. También se puede usar un mutante de sirtuina negativo dominante, p. ej., un mutante que no es capaz de desacetilación. Por ejemplo, se puede usar el mutante H363Y de SIRT1, descrito, p. ej., en Luo et al. (2001) *Cell* 107:137. Alternativamente, se pueden usar agentes que inhiben la transcripción.

- 5 Los métodos para modular los niveles de proteína sirtuina también incluyen métodos para modular la transcripción de genes que codifican sirtuinas, métodos para estabilizar/desestabilizarlos ARNm correspondientes, y otros métodos conocidos en la técnica.

#### Envejecimiento/estrés

- 10 En un aspecto, la invención proporciona los compuestos como se definen en las reivindicaciones, para usar en un método para prolongar el periodo de vida de una célula, prolongando la capacidad proliferativa de una célula, ralentizando el envejecimiento de una célula, promoviendo la supervivencia de una célula, retrasando la senescencia celular en una célula, imitando los efectos de la restricción calórica, aumentando la resistencia de una célula frente al estrés, o previniendo la apoptosis de una célula, poniendo en contacto la célula con un compuesto modulador de sirtuina como se define en la reivindicación 1, que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. En una  
15 realización de ejemplo, los métodos comprenden poner en contacto la célula con un compuesto modulador de sirtuina como se define en la reivindicación 1.

- Los métodos descritos en la presente memoria se pueden usar para aumentar la cantidad de tiempo que células, en particular células primarias (es decir, células obtenidas de un organismo, p. ej., un ser humano), se pueden  
20 mantener vivas en un cultivo celular. Los citoblastos embrionarios (ES) y células pluripotentes, y células diferenciadas de las mismas, también se pueden tratar con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina para mantener las células, o su progenie, en cultivo durante periodos de tiempo más prolongados. Dichas células también se pueden usar para el trasplante en un sujeto, p. ej., después de modificación ex vivo.

- En un aspecto, las células que se pretende conservar durante periodos de tiempo largos, se pueden tratar con un  
25 compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. Las células pueden estar en suspensión (p. ej., células sanguíneas, suero, medio de crecimiento biológico, etc.) o en tejidos u órganos. Por ejemplo, la sangre recogida de un individuo para fines de transfusión, se puede tratar con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina para conservar las células  
30 sanguíneas durante periodos de tiempo más largos. Adicionalmente, la sangre para usar con fines forenses también se puede conservar usando un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. Otras células que se pueden tratar para prolongar su periodo de vida o proteger frente a la apoptosis, incluyen células para consumo, p. ej., células de mamíferos no humanos (tal como carne) o células vegetales (tal como verduras).

- Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se  
35 pueden aplicar durante fases de desarrollo y crecimiento en mamíferos, plantas, insectos o microorganismos, con el fin de, p. ej., alterar, retrasar o acelerar los procesos de desarrollo y/o crecimiento.

- En otro aspecto, los compuestos modulares de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina, se pueden usar para tratar células útiles para trasplante o terapia con células, que incluyen, por ejemplo, injertos de  
40 tejido sólido, trasplante de órgano, suspensiones celulares, citoblastos, células de la médula ósea, etc. Las células o tejido pueden ser un autoinjerto, un aloinjerto, un isoinjerto o un xenoinjerto. Las células o tejido se pueden tratar con un compuesto modulador de sirtuina antes de la administración/implante, simultáneamente con la administración/implante, y/o después de la administración/implante en un sujeto. Las células o tejido se pueden  
45 tratar antes de retirar las células del individuo donante, ex vivo después de retirar las células o tejido del individuo donante, o después de implante en el receptor. Por ejemplo, el individuo donante o receptor se puede tratar de forma sistémica con un compuesto modulador de sirtuina o se puede tratar un subconjunto de células/tejido localmente con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. En algunas realizaciones, las células o tejido (o individuos donantes/receptores) se pueden tratar adicionalmente con otro agente terapéutico útil para prolongar la supervivencia del injerto, tal como, por ejemplo, un agente de inmunosupresión, una citoquina, un factor angiogénico, etc.

- En otras realizaciones más, las células se pueden tratar con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el  
50 nivel y/o actividad de una proteína sirtuina in vivo, p. ej., para aumentar su periodo de vida o prevenir la apoptosis. Por ejemplo, se puede proteger la piel frente al envejecimiento (p. ej., desarrollo de arrugas, pérdida de elasticidad, etc.) tratando la piel o células epiteliales con un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. En una realización de ejemplo, la piel se pone en contacto con una composición  
55 farmacéutica o cosmética que comprende un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. Las dolencias de la piel y afecciones de la piel de ejemplo que se pueden tratar de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria incluyen trastornos o enfermedades asociadas con o causadas por inflamación, daño por el sol o envejecimiento natural. Por ejemplo, las composiciones sin útiles en la prevención o tratamiento de dermatitis de contacto (que incluye la dermatitis de contacto irritante y dermatitis de contacto

alérgico), dermatitis atópica (también conocida como eczema alérgico), queratosis actínica, trastornos de queratinización (que incluye eczema), enfermedades de epidermolisis ampollosa (que incluye pénfigo), dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, eritemas (que incluyen eritema multiforme y eritema nodoso), daño causado por el sol u otras fuentes de luz, lupus eritematoso discoide, dermatomiositis, psoriasis, cáncer de piel y los efectos del envejecimiento natural. En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para el tratamiento de heridas y/o quemaduras para promover la cicatrización, que incluyen, por ejemplo, quemaduras de primer, segundo o tercer grado, y/o quemaduras químicas o eléctricas. Las formulaciones se pueden administrar por vía tópica, a la piel o tejido de mucosa.

Las formulaciones tópicas que comprende uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar como composiciones de prevención, p. ej., quimioprevención. Cuando se usan en un método de quimioprevención, la piel susceptible se trata previamente a cualquier afección visible en un individuo particular.

Los compuestos moduladores de sirtuina se pueden suministrar de forma local o sistémica a un sujeto. En algunas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina se suministra de forma local a un tejido u órgano de un sujeto por inyección, formulación tópica, etc.

En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede usar para tratar o prevenir una enfermedad o afección inducida o exacerbada por la senescencia celular en un sujeto; métodos para disminuir la velocidad de senescencia de un sujeto, p. ej., después del inicio de la senescencia; métodos para prolongar el periodo de vida de un sujeto; métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con el periodo de vida; métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con la capacidad proliferativa de células; y métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección que resulta del daño o muerte celular. En algunas realizaciones, el método no actúa reduciendo la mortalidad causada por una enfermedad, tal como el cáncer.

En otra realización más, se puede administrar un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina a un sujeto, con el fin de aumentar en general el periodo de vida de sus células y proteger sus células frente al estrés y/o frente a la apoptosis. Se cree que el tratamiento de un sujeto con un compuesto descrito en la presente memoria, es similar a someter al sujeto a hormesis, es decir, estrés suave que es beneficioso para los organismos y puede prolongar su periodo de vida.

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar a un sujeto para prevenir el envejecimiento y las consecuencias asociadas con el envejecimiento o enfermedades, tales como accidente cerebrovascular, cardiopatía, insuficiencia cardíaca, artritis, hipertensión, y enfermedad de Alzheimer. Otras afecciones que se pueden tratar incluyen trastornos oculares, p. ej., asociados con el envejecimiento del ojo, tales como cataratas, glaucoma y degeneración macular. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden administrar a sujetos para el tratamiento de enfermedades, p. ej., enfermedades crónicas, asociadas con la muerte celular, con el fin de proteger a las células de la muerte celular. Las enfermedades de ejemplo incluyen las asociadas con la muerte de células neuronales, disfunción neuronal o muerte o disfunción de células musculares, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, y distrofia muscular; SIDA; hepatitis fulminante; enfermedades asociada con la degeneración del cerebro, tales como enfermedad de Creutzfeld-Jakob, retinitis pigmentosa y degeneración cerebelar; mielodisplasia tal como anemia aplásica; enfermedades isquémicas tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; enfermedades hepáticas, tales como hepatitis alcohólica, hepatitis B y hepatitis C; enfermedades de las articulaciones tales como osteoartritis; aterosclerosis; alopecia; daño a la piel debido a la luz UV; liquen plano; atrofia de la piel; cataratas; y rechazos de injertos. La muerte celular también puede ser causada por cirugía, terapia con fármacos, exposición a productos químicos o exposición a radiación.

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden administrar a un sujeto que padece una enfermedad aguda; p. ej., daño en un órgano o tejido, p. ej., un sujeto que sufre un accidente cerebrovascular o infarto de miocardio o un sujeto que padece una lesión de la médula espinal. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar para reparar un hígado alcohólico.

#### Enfermedad cardiovascular

En otra realización, la invención proporciona los compuestos como se definen en la reivindicación 1, para usar en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad cardiovascular por administración a un sujeto que lo necesite de un compuesto modulador de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina.

Las enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar o prevenir usando los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina incluyen miocardiopatía o miocarditis; tales como miocardiopatía idiopática, miocardiopatía metabólica, miocardiopatía alcohólica, miocardiopatía inducida por fármacos, miocardiopatía isquémica y miocardiopatía hipertensiva. También se pueden tratar o prevenir usando los

compuestos y métodos descritos en la presente memoria, trastornos ateromatosis de los vasos sanguíneos mayores (enfermedad macrovascular) tales como la aorta, las arterias coronas, las arterias carótidas y las arterias poplíteas. Otras enfermedades vasculares que se pueden tratar o prevenir incluyen las relacionadas con la agregación de plaquetas, las arteriolas retinianas, las arteriolas glomerulares, los vasa nervorum, arteriolas cardíacas y lechos capilares asociados del ojo, el riñón, el corazón, y los sistemas nerviosos centrales y periféricos. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar para aumentar los niveles de HDL en el plasma de un individuo.

Otros trastornos más que se pueden tratar con compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina incluyen reestenosis, p. ej., después de intervención coronaria, y trastornos relacionados con un nivel anormal de colesterol de alta densidad y baja densidad.

En algunas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar como parte de una terapia de combinación con otro agente cardiovascular. En algunas realizaciones, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar como parte de una terapia de combinación con un agente antiarritmia. En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede administrar como parte de una terapia de combinación con otro agente cardiovascular.

#### Muerte celular/Cáncer

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar a sujetos que han recibido recientemente o es probable que reciban una dosis de radiación o toxina. En algunas realizaciones, la dosis de radiación o toxina se recibe como parte de un procedimiento relacionado con el trabajo o médico, p. ej., administrado como una medida profiláctica. En algunas realizaciones, la dosis de radiación o toxina se recibe de forma no intencionada. En dicho caso, el compuesto se administra preferiblemente tan pronto como sea posible después de la exposición para inhibir la apoptosis y el posterior desarrollo del síndrome de radiación agudo.

Los compuestos moduladores de sirtuina también se pueden usar para tratar y/o prevenir el cáncer. En algunas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para el tratamiento y/o prevención del cáncer. La restricción calórica se ha asociado con una reducción de la incidencia de trastornos relacionados con la edad, incluyendo el cáncer. Por consiguiente, un aumento en el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina puede ser útil para tratar y/o prevenir la incidencia de trastornos relacionados con la edad, tales como por ejemplo, el cáncer. Los cánceres de ejemplo que se pueden tratar usando un compuesto modulador de sirtuina son los de cerebro y riñón; cánceres dependientes de hormonas que incluyen cánceres de mama, próstata, testicular y de ovario; linfomas y leucemias. En cánceres asociados con tumores sólidos, se puede administrar directamente en el tumor un compuesto modulador. El cáncer de células sanguíneas, p. ej., leucemia, se puede tratar administrando un compuesto modulador en el torrente sanguíneo o en la médula ósea. También se puede tratar el crecimiento de células benignas, p. ej., verrugas. Otras enfermedades que se pueden tratar incluyen enfermedades autoinmunitarias, p. ej., lupus eritematosos sistémico, escleroderma y artritis, en los que deben eliminarse las células autoinmunitarias. Las infecciones víricas tales como herpes, VIH, adenovirus, y trastornos malignos y benignos asociados con el HTLV-1, también se pueden tratar por la administración de un compuesto modulador de sirtuina.

Se pueden administrar agentes quimioterapéuticos con compuestos moduladores descritos en la presente memoria, que tienen actividad antineoplásica, p. ej., compuestos que inducen la apoptosis, compuestos que reducen el periodo de vida o compuestos que convierten a las células en sensibles al estrés. Los agentes quimioterapéuticos se pueden usar por si mismos con un compuesto modulador de sirtuina descrito en la presente memoria, para inducir la muerte celular o reducir el periodo de vida o aumentar la sensibilidad al estrés y/o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Además de los productos quimioterapéuticos convencionales, los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria también se pueden usar con un ARN de sentido contrario, ARNi u otros polinucleótidos para inhibir la expresión de los componentes celulares que contribuye a la proliferación celular no deseada.

Las terapias de combinación que comprenden compuestos moduladores de sirtuina y un agente quimioterapéutico convencional pueden ser ventajosas frente a terapias de combinación conocidas en la técnica, debido a que la combinación permite que el agente quimioterapéutico convencional ejerza un efecto mayor con dosis menores. En una realización preferida, la dosis efectiva ( $DE_{50}$ ) para un agente quimioterapéutico, o combinación de agentes quimioterapéuticos convencionales, cuando se usan en combinación con un compuesto modulador de sirtuina es al menos 2 veces menos que la  $DE_{50}$  para el agente quimioterapéutico solo, e incluso más preferiblemente 5 veces, 10 veces o incluso 25 veces menos. A la inversa, el índice terapéutico (IT) para dicho agente quimioterapéutico o combinación de dicho agente quimioterapéutico cuando se usa en combinación con un compuesto modulador de sirtuina descrito en la presente invención, puede ser al menos 2 veces mayor que el IT para el régimen quimioterapéutico convencional solo, e incluso más preferiblemente 5 veces, 10 veces o incluso 25 veces mayor.

Enfermedades/Trastornos neuronales

En algunos aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar pacientes que padecen enfermedades neurodegenerativas, y lesiones traumáticas o mecánicas del sistema nervioso central (SNC), médula espinal o sistema nervioso periférico (SNP). La enfermedad neurodegenerativa típicamente implica reducciones en la masa y volumen del cerebro humano, que pueden deberse a la atrofia y/o muerte de células cerebrales, que son mucho más profundas que las de una persona sana que son atribuibles al envejecimiento. Las enfermedades neurodegenerativas pueden evolucionar gradualmente, después de un periodo largo de función cerebral normal, debido a la degeneración progresiva (p. ej., disfunción y muerte de células nerviosas) de regiones específicas del cerebro. Alternativamente, las enfermedades neurodegenerativas pueden tener un inicio rápido, tal como las asociadas con traumatismo o toxinas. El inicio real de la degeneración cerebral puede preceder en muchos años a la expresión clínica. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), esclerosis lateral amiotrófica (ELA; enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, corea-acantocitosis, esclerosis lateral primaria, enfermedades oculares (neuritis ocular), neuropatías inducidas por quimioterapia (p. ej., de vincristina, paclitaxel, bortezomib), neuropatías inducidas por diabetes y ataxia de Friedreich. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar estos trastornos y otros como se describe a continuación.

La EA es un trastorno del SNC que produce pérdida de memoria, comportamiento inusual, cambios de personalidad y un deterioro de la capacidad de pensar. Estas pérdidas están relacionadas con la muerte de tipos específicos de células cerebrales y la rotura de conexiones y su red de apoyo (p. ej., células gliales) entre ellas. Los primeros síntomas incluyen la pérdida de la memoria reciente, juicio defectuoso y cambios en la personalidad. La EP es un trastorno del SNC que produce movimientos del cuerpo incontrolados, rigidez, temblor y discinesia, y está asociada con la muerte de células cerebrales en una zona del cerebro que produce dopamina. La ELA (enfermedad de la neurona motora) es un trastorno del SNC que ataca a neuronas motoras, competentes del SNC que conectan el cerebro con los músculos esqueléticos.

La EH es otra enfermedad neurodegenerativa que produce movimientos incontrolados, pérdida de facultades intelectuales y alteración emocional. La enfermedad de Tay-Sachs y enfermedad de Sandhoff son enfermedades del almacenamiento de glucolípidos con el gangliósido GM2 y sustratos glucolípidos relacionados para la  $\beta$ -hexosaminidasa se acumulan en el sistema nervioso y producen neurodegeneración aguda.

Es bien conocido que la apoptosis tiene una función en la patogénesis del SIDA en el sistema inmunitario. Sin embargo, el VIH-1 también induce enfermedad neurológica, que se puede tratar con compuestos moduladores de sirtuina como se definen en la reivindicación 1.

La pérdida neuronal también es una característica destacada de las enfermedades priónicas, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en seres humanos, BSE en el ganado (enfermedad de las vacas locas), encefalopatía espongiiforme bovina en ovejas y cabras, y encefalopatía espongiiforme felina (FSE) en gatos. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina pueden ser útiles para tratar o prevenir la pérdida neuronal debido a estas enfermedades priónicas.

En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede usar para tratar o prevenir cualquier enfermedad o trastorno que implique axonopatía. La axonopatía distal es un tipo de neuropatía periférica que es resultado de algún trastorno metabólico o tóxico de neuronas del sistema nervioso central (SNC). Es la respuesta más común de los nervios a alteraciones metabólicas o tóxicas, y como tal puede ser causada por enfermedades metabólicas tales como la diabetes, insuficiencia renal, síndromes de deficiencia tales como la malnutrición y alcoholismo, o los efectos de toxinas o fármacos. Los que tienen axonopatías distales normalmente presentan alteraciones sensitivo-motoras con distribución en guante y calcetín. También se pierden o disminuyen en las zonas afectadas los reflejos tendinosos profundos y funciones del sistema nervioso autónomo (SNA).

Las neuropatías diabéticas son trastornos neuropáticos que están asociados con la diabetes mellitus. Las afecciones relativamente comunes que se pueden asociar con la neuropatía diabética incluyen la parálisis del tercer nervio craneal; mononeuropatía; mononeuritis múltiple; amiotrofia diabética; una polineuropatía dolorosa; neuropatía autonómica; y neuropatía toracoabdominal.

La neuropatía periférica es el término médico para el daño a nervios del sistema nervioso periférico, que puede ser causado bien por enfermedades de los nervios o por efectos secundarios de enfermedad sistémica. Las causas principales de la neuropatía periférica incluyen convulsiones, deficiencias nutricionales, y VIH, aunque la diabetes es la causa más probable.

En una realización de ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede usar para tratar o prevenir la esclerosis múltiple (EM), incluyendo la recaída en EM y EM monosintomática, y otras afecciones desmielinizantes, tales como por ejemplo, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), o síntomas asociados con las mismas.

En otra realización más, un compuesto modulador de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede usar para tratar traumatismo a los nervios, incluyendo, traumatismo debido a enfermedad, lesión (incluyendo intervención quirúrgica) o traumatismo ambiental (p. ej., neurotoxinas, alcoholismo, etc.).

5 Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también pueden ser útiles para prevenir, tratar y aliviar síntomas de diferentes trastornos del SNP. La expresión "neuropatía periférica" abarca una amplia variedad de trastornos en los que se han dañado los nervios fuera del cerebro y médula espinal, nervios periféricos. La neuropatía periférica también se puede denominar neuritis periférica, o si hay muchos nervios implicados, se pueden usar los términos polineuropatía o polineuritis.

10 Las enfermedades del SNP que se pueden tratar con compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina incluyen: diabetes, lepra, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Guillain-Barré y neuropatías del plexo braquial (enfermedades de las raíces cervicales y primeras raíces torácicas, troncos nerviosos, troncos y componentes de nervios periféricos del plexo braquial).

15 En otra realización, un compuesto modulador de sirtuina se puede usar para tratar o prevenir una enfermedad de la poliglutamina. Las enfermedades de la poliglutamina de ejemplo incluyen atrofia muscular bulbar y espinal (enfermedad de Kennedy), enfermedad de Huntington (EH), atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (síndrome de Haw River), ataxia espinocerebelosa de tipo 1, ataxia espinocerebelosa de tipo 2, ataxia espinocerebelosa de tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph), ataxia espinocerebelosa de tipo 6, ataxia espinocerebelosa de tipo 7 y ataxia espinocerebelosa de tipo 17.

20 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto como se define en la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de una célula del sistema nervioso central para prevenir el daño en respuesta a una disminución del flujo sanguíneo a la célula. Típicamente la gravedad del daño que se puede prevenir dependerá en gran parte del grado de reducción del flujo sanguíneo a la célula y la duración de la reducción. En algunas realizaciones, se puede prevenir la muerte celular apoptótica o necrótica. En otra realización más, se puede prevenir el daño mediado por isquemia, tal como edema citotóxico o anoxemia de tejido del sistema nervioso central. En cada realización, la célula del sistema nervioso central pueden ser una célula espinal o una célula cerebral.

25 Otro aspecto abarca la administración de un compuesto modulador de sirtuina a un sujeto para tratar una afección isquémica del sistema nervioso central. Se pueden tratar una serie de afecciones isquémicas del sistema nervioso central mediante los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, la afección isquémica es un accidente cerebrovascular que produce cualquier tipo de daño isquémico del sistema nervioso central o anoxia de tejido del sistema nervioso central. El accidente cerebrovascular puede impactar en cualquier área del cerebro o ser causado por cualquier etiología que se sabe habitualmente que produce la aparición de un accidente cerebrovascular. En una alternativa de esta realización, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular del tronco encefálico. En otra alternativa de esta realización, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular cerebeloso. En otra realización más, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular embólico. En otra alternativa más, el accidente cerebrovascular puede ser un accidente cerebrovascular hemorrágico. En una realización adicional, accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular trombótico.

30 En otro aspecto más, se puede administrar un compuesto modulador de sirtuina para reducir el tamaño de infarto del núcleo isquémico después de una afección isquémica del sistema nervioso central. Además, también se puede administrar de forma beneficiosa un compuesto modulador de sirtuina para reducir el tamaño de la penumbra isquémica o zona de transición después de una afección isquémica del sistema nervioso central.

35 En algunas realizaciones, un régimen de combinación de fármacos puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o prevención de trastornos neurodegenerativos o afecciones secundarias asociadas con estas afecciones. Por lo tanto, un régimen de combinación de fármacos puede incluir uno o más activadores de sirtuina y uno o más agentes antineurodegeneración.

#### Trastornos de coagulación sanguínea

40 En otros aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir trastornos de coagulación de la sangre (o trastornos hemostáticos). Tal como se usan de forma intercambiable en la presente memoria, las expresiones "hemostasia", "coagulación de la sangre" y "coágulo de sangre" se refieren al control de la hemorragia, que incluye las propiedades fisiológicas de vasoconstricción y coagulación. La coagulación de la sangre ayuda a mantener la integridad de la circulación en mamíferos después de lesión, inflamación, enfermedad, defecto congénito, disfunción u otra alteración. Además, la formación de coágulos de sangre no solo limita la hemorragia en caso de una lesión (hemostasia), sino que puede conducir a daño importante de órganos y muerte en el contexto de enfermedades ateroscleróticas por oclusión de una arteria o vena importante. La trombosis es, por lo tanto, la formación de coágulo de sangre en el momento y sitio incorrectos.

55 Por consiguiente, se describen en la presente memoria tratamientos de anticoagulación y antitrombóticos dirigidos a inhibir la formación de coágulos de sangre con el fin de prevenir o tratar trastornos de coagulación sanguínea, tales

como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, pérdida de una extremidad por enfermedad arterial periférica o embolia pulmonar.

5 Tal como se usan de forma intercambiable en la presente memoria, “que modula o modulación de hemostasia” y “que regula o regulación de hemostasia” incluye la inducción (p. ej., estimulación o aumento) de la hemostasia, así como la inhibición (p. ej., reducción o disminución) de la hemostasia.

10 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto como se define en la reivindicación 1, para usar para reducir o inhibir la hemostasia en un sujeto, administrando un compuesto modulador de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. Las composiciones y métodos descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos trombóticos. Como se usa en la presente memoria, la expresión “trastorno trombótico” incluye cualquier trastorno o afección caracterizado por la coagulación o actividad hemostática excesiva o no deseada, o un estado hipercoagulable. Los trastornos trombóticos incluyen enfermedades o trastornos que implican la adhesión de plaquetas y la formación de trombos, y se pueden manifestar como una mayor propensión a la trombosis, p. ej., un mayor número de trombosis, trombosis a una edad temprana, una tendencia familiar a la trombosis y trombosis en sitios inusuales.

15 En otra realización, un régimen de combinación de fármacos puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o prevención de trastornos de coagulación sanguínea o afecciones secundarias asociadas con estas afecciones. Por lo tanto, un régimen de combinación de fármacos puede incluir uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina y uno o más agentes anticoagulación o antitrombosis.

20 Control de peso

25 En otro aspecto los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir el aumento de peso y obesidad en un sujeto. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar, por ejemplo, para tratar o prevenir la obesidad hereditaria, obesidad dietética, obesidad relacionada con hormonas, obesidad relacionada con la administración de medicamentos, para reducir el peso de un sujeto o reducir o prevenir el aumento de peso en un sujeto. Un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser un sujeto que es obeso, es probable que se vuelva obeso, tiene sobrepeso o es probable que tenga sobrepeso. Los sujetos que es probable que se vuelvan obesos se pueden identificar, por ejemplo, basándose en los antecedentes familiares, genética, dieta, nivel de actividad, gestión de medicación, o diferentes combinaciones de los mismos.

30 En otras realizaciones más, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar a sujetos que padecen una variedad de otras enfermedades y afecciones que se pueden tratar o prevenir promoviendo la pérdida de peso en el sujeto. Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, tensión sanguínea alta, hipertensión, colesterol en sangre elevado, dislipidemia, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, cardiopatía coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular, cálculos biliares, colecistitis y coleditiasis, gota, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño y problemas respiratorios, algunos tipos de cáncer (tales como de endometrio, mama, próstata y colon), complicaciones del embarazo, mala salud reproductiva femenina (tales como irregularidades menstruales, infertilidad, ovulación irregular), problemas de control de la vejiga (tales como incontinencia de esfuerzo); nefrolitiasis por ácido úrico; trastornos psicológicos (tales como depresión, trastornos de la alimentación, imagen corporal distorsionada y baja autoestima). Finalmente, los pacientes con SIDA pueden desarrollar lipodistrofia o resistencia a la insulina en respuesta a terapias de combinación para el SIDA.

En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para inhibir la adipogénesis o diferenciación de células grasas, sea in vitro o in vivo. Dichos métodos se pueden usar para tratar o prevenir la obesidad.

45 En otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir el apetito y/o aumentar la saciedad, produciendo así la pérdida de peso o evitando la ganancia de peso. Un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser un sujeto que tiene sobrepeso, es obeso o un sujeto que es probable que vaya a tener sobrepeso o se vuelva obeso. El método puede comprender administrar una dosis diaria, o en días alternos, o una vez por semana, p. ej., en forma de una píldora, a un sujeto.  
50 La dosis puede ser una “dosis que reduce el apetito”.

En una realización de ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar como una terapia de combinación para tratar o prevenir el aumento de peso o la obesidad. Por ejemplo, se pueden administrar uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina en combinación con uno o más agentes antiobesidad.

55 En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar para reducir el aumento de peso inducido por fármacos. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina como una terapia de combinación con medicamentos que pueden estimular el apetito o producir aumento de peso, en

particular, aumento de peso de debido a factores distintos de la retención de agua.

#### Trastornos metabólicos/Diabetes

5 En otro aspecto, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir un trastorno metabólico, tal como la resistencia a la insulina, un estado prediabético, diabetes de tipo II y/o complicaciones de la misma. La administración de un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina puede aumentar la sensibilidad a la insulina y/o disminuir los niveles de insulina en un sujeto. Un sujeto que necesite dicho tratamiento puede ser un sujeto que tiene resistencia a la insulina u otros síntomas precursores de la diabetes de tipo II, que tiene diabetes de tipo II o que es probable que desarrolle cualquiera de estas afecciones. Por ejemplo, el sujeto puede ser un sujeto que tiene

10 resistencia a la insulina, p. ej., que tiene niveles elevados en la circulación de insulina y/o afecciones asociadas, tales como hiperlipidemia, dislipogénesis, hipercolesterolemia, tolerancia a la glucosa alterada, nivel elevado de glucosa en la sangre, otras manifestaciones del síndrome X, hipertensión, aterosclerosis y lipodistrofia.

15 En una realización de ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar como una terapia de combinación para tratar o prevenir un trastorno metabólico. Por ejemplo, se pueden administrar uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina en combinación con uno o más agentes antidiabéticos.

#### Enfermedades inflamatorias

20 En otros aspectos, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con la inflamación. Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar antes del inicio de, en o después del inicio de la inflamación. Cuando se usan de forma profiláctica, los compuestos se proporcionan preferiblemente con antelación a cualquier respuesta o síntoma inflamatorio. La administración de los compuestos puede prevenir o atenuar las respuestas o síntomas inflamatorios.

25 En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir alergias y afecciones respiratorias, que incluyen asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad por oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome agudo de dificultad respiratoria y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los compuestos se pueden usar para tratar la infección por hepatitis crónica, que incluye la hepatitis B y hepatitis C.

30 Adicionalmente, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar enfermedades autoinmunitarias y/o la inflamación asociada con enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis, incluyendo la artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, así como enfermedades autoinmunitarias de órganos y tejidos (p. ej., síndrome de Raynaud), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mucositis oral, esclerodermia, miastenia grave, rechazo de trasplante, choque séptico por endotoxinas, septicemia, psoriasis, eczema, dermatitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmune, uveítis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como

35 síndrome poliglandular autoinmune) y enfermedad de Grave.

En algunas realizaciones, uno o más compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden tomar solos o en combinación con otros compuestos útiles para tratar o prevenir la inflamación.

#### 40 Rubefacción

En otro aspecto, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir la incidencia o gravedad de rubefacción y/o sofocos que son síntomas de un trastorno. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina, solos o en combinación con otros agentes, para usar para reducir la incidencia o gravedad de rubefacción

45 y/o sofocos en pacientes con cáncer. En otras realizaciones, se proporcionan compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina para usar para reducir la incidencia o gravedad de rubefacción y/o sofocos en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas.

50 En otro aspecto, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar como una terapia para reducir la incidencia o gravedad de la rubefacción y/o sofocos que son efectos secundarios de otra terapia de fármacos, por ejemplo, rubefacción inducida por fármaco. En ciertas realizaciones, un método para tratar y/o prevenir la rubefacción inducida por fármaco comprende administrar a un paciente que lo necesite una formulación que comprende al menos un compuesto que induce rubefacción y al menos un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina. En otras realizaciones, un método para tratar la rubefacción inducida por fármaco comprende administrar de manera

55 separada uno o más compuestos que inducen rubefacción y uno o más compuestos moduladores de sirtuina, p. ej., en donde el compuesto modulador de sirtuina y el agente que induce rubefacción no se han formulado en las mismas composiciones. Cuando se usan formulaciones separadas, el compuesto modulador de sirtuina se puede



5 administrar (1) en la misma administración del agente de inducción de rubefacción, (2) de manera intermitente con el agente de inducción de rubefacción, (3) escalonado en relación con la administración del agente de inducción de rubefacción, (4) antes de la administración del agente de inducción de rubefacción, (5) consecutivo a la administración del agente de inducción de rubefacción, y (6) varias de sus combinaciones. Los agentes de inducción de rubefacción de ejemplo incluyen, por ejemplo, niacina, raloxifeno, antidepresivos, antisicóticos, agentes quimioterapéuticos, bloqueadores de canal de calcio y antibióticos.

10 En una realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir efectos secundarios de rubefacción de un vasodilatador o un agente hipolipemiente (que incluyen agentes anticolesterolémicos y agentes lipotrópicos). En una realización de ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina que aumenta el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se puede usar para reducir la rubefacción asociada con la administración de niacina.

15 En otra realización, se describe un método para tratar y/o prevenir la hiperlipidemia con efectos secundarios de rubefacción reducidos. En otra realización representativa, el método implica el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina para reducir efectos secundarios de rubefacción del raloxifeno. En otra realización representativa, el método implica el uso de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina para reducir los efectos secundarios de rubefacción de agentes antidepresivos o antipsicóticos. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel de y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar junto (administrado por separado o juntos) con un inhibidor de recaptación de serotonina, o un antagonista del receptor 5HT2.

20 En ciertas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar como parte de un tratamiento con un inhibidor de recaptación de serotonina (SRI) para reducir la rubefacción. En otra realización representativa más, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir efectos secundarios de rubefacción de agentes quimioterapéuticos, tales como ciclofosfamida y tamoxifeno.

25 En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir efectos secundarios de rubefacción de bloqueadores de canales de calcio, tales como amlodipina.

30 En otra realización, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para reducir los efectos secundarios de rubefacción de antibióticos. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar en combinación con levofloxacina.

#### Trastornos oculares

35 Un aspecto de la presente descripción es un método para inhibir, reducir o tratar de otra manera el deterioro de la visión administrando a un paciente una dosis terapéutica de modulador de sirtuina seleccionado de un compuesto descrito en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o derivados metabólicos.

40 En ciertos aspectos, el deterioro de la visión es causado por daño al nervio óptico o al sistema nervioso central. En realizaciones particulares, el daño al nervio óptico es causado por presión intraocular alta, tal como la creada por el glaucoma. En otras realizaciones particulares, el daño del nervio óptico es causado por hinchazón del nervio, que está asociado con frecuencia con una infección o una respuesta inmunitaria (p. ej., autoinmunitaria) tal como en la neuritis óptica.

45 En ciertos aspectos de la invención, el deterioro de la visión es causado por daño en la retina. En realizaciones particulares, el daño en la retina es causado por alteraciones en el flujo sanguíneo al ojo (por ejemplo, arteriosclerosis, vasculitis). En realizaciones particulares, el daño en la retina es causado por alteración de la mácula (por ejemplo, degeneración macular exudativa o no exudativa).

50 Las enfermedades retinianas de ejemplo incluyen degeneración macular exudativa asociada a la edad, degeneración macular no exudativa asociada a la edad, degeneración macular asociada a la edad por prótesis electrónica retiniana y por trasplante de RPE, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, necrosis retiniana aguda, enfermedad de Best, oclusión de rama arterial de la retina ramificada, oclusión de rama venosa de la retina, retinopatías autoinmunes relacionadas y asociadas con cáncer, oclusión de arteria central de la retina, oclusión de vena central de la retina, coriorretinopatía serosa central, enfermedad de Eales, membrana epimacular, degeneración reticular, macroaneurisma, edema macular diabético, edema macular de Irving-Gass, agujero macular, membranas neovasculares subretinianas, neurorretinitis subaguda unilateral difusa, edema macular cistoide no pseudofáquico, síndrome de presunta histoplasmosis ocular, desprendimiento de retina exudativo, desprendimiento de retina postoperatorio, desprendimiento de retina proliferativo, desprendimiento de retina regmatógeno, desprendimiento de retina traccional, retinitis pigmentaria, retinitis por CMV, retinoblastoma, retinopatía de prematuridad, retinopatía de Birdshot, retinopatía diabética de fondo, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía en hemoglobinopatías, retinopatía de Purtscher, retinopatía de Valsalva, retinosquiasis juvenil, retinosquiasis senil,

síndrome de Terson y síndromes de puntos blancos.

5 Otras enfermedades de ejemplo incluyen infecciones bacterianas oculares (por ejemplo, conjuntivitis, queratitis, tuberculosis, sífilis, gonorrea), infecciones víricas (por ejemplo, virus del herpes simple ocular, virus de la varicela zóster, retinitis por citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana (VIH)), así como necrosis retiniana externa progresiva secundaria al VIH u otras enfermedades oculares asociadas con VIH y asociadas con otras inmunodeficiencias. Además, las enfermedades oculares incluyen infecciones fúngicas (p. ej., coroiditis por *Cándida*, histoplasmosis), infecciones por protozoos (p. ej., toxoplasmosis) y otras tales como toxocariasis ocular y sarcoidosis.

10 Un aspecto de la descripción es un método para inhibir, reducir o tratar el deterioro de la visión en un sujeto que se somete a un tratamiento con un fármaco quimioterapéutico (p. ej., un fármaco neurotóxico, un fármaco que aumenta la presión intraocular tal como un esteroide), administrando al sujeto que necesite dicho tratamiento una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria.

15 Otro aspecto de la descripción es un método para inhibir, reducir o tratar el deterioro de la visión en un sujeto que se somete a cirugía, que incluye cirugías oculares u otras realizadas en la posición boca abajo tal como cirugía de médula espinal, mediante la administración al sujeto que necesita dicho tratamiento de una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria. Las cirugías oculares incluyen cataratas, iridotomía y reemplazo de lentes.

20 Otro aspecto de la descripción es el tratamiento, que incluye inhibición y tratamiento profiláctico, de enfermedades oculares relacionadas con la edad que incluyen cataratas, ojo seco, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), daño de la retina y similares, mediante la administración al sujeto en necesidad de dicho tratamiento de una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria.

25 Otro aspecto de la descripción es la prevención o tratamiento de daño al ojo causado por estrés, insulto químico o radiación, mediante la administración al sujeto que necesite dicho tratamiento de una dosis terapéutica de un modulador de sirtuina descrito en la presente memoria. La radiación o daño electromagnético al ojo puede incluir el causado por CRT o exposición a luz solar o UV.

En algunas realizaciones, un régimen de combinación de fármacos puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o prevención de trastornos oculares o afecciones secundarias asociadas con estas afecciones. De esta manera, una combinación de régimen de fármaco puede incluir uno o más activadores de sirtuina y uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de un trastorno ocular.

30 En algunas realizaciones, un modulador de sirtuina se puede administrar junto con una terapia para reducir la presión intraocular. En otra realización, un modulador de sirtuina se puede administrar junto con una terapia para tratar y/o prevenir el glaucoma. En otra realización más, un modulador de sirtuina se puede administrar junto con una terapia para tratar y/o prevenir la neuritis óptica. En algunas realizaciones, un modulador de sirtuina se puede administrar junto con una terapia para tratar y/o prevenir la retinopatía por CMV. En otra realización, un modulador de sirtuina se puede administrar junto con una terapia para tratar y/o prevenir la esclerosis múltiple.

#### Enfermedades y trastornos asociados con mitocondria

40 En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial. Los métodos implican administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto modulador de sirtuina. La mayor actividad mitocondrial se refiere a aumentar la actividad de la mitocondria mientras se mantiene el número total de mitocondrias (por ejemplo, masa mitocondrial), aumentar el número de mitocondrias aumentando así la actividad mitocondrial (por ejemplo, mediante estimulación de biogénesis mitocondrial), o sus combinaciones. En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial incluyen enfermedades o trastornos asociados con disfunción mitocondrial.

45 En algunas realizaciones, los métodos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial pueden comprender identificar a un sujeto que padece una disfunción mitocondrial. Los métodos para diagnosticar una disfunción mitocondrial pueden implicar análisis genéticos moleculares, patológicos y/o bioquímicos. Las enfermedades y trastornos asociados con la disfunción mitocondrial incluyen enfermedades y trastornos en los que las deficiencias en la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial contribuyen al desarrollo de la fisiopatología de dichas enfermedades o trastornos en un mamífero. Las enfermedades y trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial generalmente incluyen por ejemplo, enfermedades en las que la lesión oxidativa mediada por radicales libres conduce a degeneración de tejido, enfermedades en las que las células experimentan apoptosis de forma inadecuada, y enfermedades en que las células dejan de sufrir apoptosis.

55 En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno que se beneficiaría de una mayor actividad mitocondrial, que implican la administración a un sujeto que lo necesite, de uno o más compuestos moduladores de sirtuina en combinación con otro agente terapéutico tal como, por ejemplo, un agente útil para tratar la disfunción mitocondrial o un agente útil para reducir un síntoma asociado con una

enfermedad o trastorno que implica disfunción mitocondrial.

En realizaciones de ejemplo, la descripción proporciona métodos para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de una mayor actividad mitocondrial, administrado a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto modulador de sirtuina. Las enfermedades o los trastornos de ejemplo incluyen, por ejemplo, trastornos neuromusculares (p. ej., ataxia de Friedreich, distrofia muscular, esclerosis múltiple, etc.), trastornos de inestabilidad neuronal (p. ej., trastornos de convulsiones, migraña, etc.), retraso en el desarrollo, trastornos neurodegenerativos (p. ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, etc.), isquemia, acidosis tubular renal, neurodegeneración y deterioro cognitivo asociados con la edad, fatiga por quimioterapia, menopausia asociada con la edad o inducida por quimioterapia o irregularidades del ciclo menstrual u ovulación, miopatías mitocondriales, daño mitocondrial (p. ej., acumulación de calcio, excitotoxicidad, exposición a óxido nítrico, hipoxia, etc.), y la desregulación mitocondrial.

La distrofia muscular se refiere a una familia de enfermedades que implican deterioro de la estructura y función neuromuscular, frecuentemente produciendo atrofia del músculo esquelético y disfunción miocárdica, tal como distrofia muscular de Duchenne. En algunas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina se pueden usar para reducir la velocidad de deterioro de las capacidades funcionales musculares y para mejorar el estado funcional muscular en pacientes con distrofia muscular.

En algunas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina pueden ser útiles para el tratamiento de miopatías mitocondriales. Las miopatías mitocondriales varían de leve, debilidad de evolución lenta de los músculos extraoculares a grave, miopatías infantiles mortales y encefalomiopatías multisistémicas. Algunos síndromes se han definido, con algo de solapamiento entre ellos. Los síndromes establecidos que afectan el músculo incluyen oftalmoplejía externa progresiva, síndrome de Kearns-Sayre (con oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, defectos de conducción cardíaca, ataxia cerebelosa y sordera neurosensorial), el síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, y episodios tipo accidente cerebrovascular), el síndrome de MERFF (epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas), debilidad de distribución del anillo óseo y miopatía infantil (benigna o grave y mortal).

En algunas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina pueden ser útiles para el tratamiento de pacientes que sufren de daño tóxico mitocondrial, tal como, daño tóxico debido a la acumulación de calcio, excitotoxicidad, exposición a óxido nítrico, daño tóxico inducido por fármaco, o hipoxia.

En algunas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la desregulación mitocondrial.

#### Rendimiento muscular

En otras realizaciones, la descripción proporciona métodos para potenciar el rendimiento muscular administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto modulador de sirtuina. Por ejemplo, los compuestos moduladores de sirtuina pueden ser útiles para mejorar la resistencia física (p. ej., capacidad de desempeñar una tarea física tal como ejercicio, trabajo físico, actividades deportivas, etc.), inhibir o retardar fatigas físicas, potenciar niveles de oxígeno en la sangre, potenciar la energía en individuos sanos, potenciar la capacidad y resistencia al trabajo, reducir la fatiga muscular, reducir el estrés, potenciar la función cardíaca y cardiovascular, mejorar la capacidad sexual, aumentar los niveles de ATP del músculo, y/o reducir el ácido láctico en la sangre. En ciertas realizaciones, los métodos implican administrar una cantidad de compuesto modulador de sirtuina que aumentan la actividad mitocondrial, aumenta la biogénesis mitocondrial, y/o aumenta la masa mitocondrial.

El rendimiento deportivo se refiere a la capacidad de los músculos del atleta para trabajar al tomar parte en actividades deportivas. El rendimiento deportivo potenciado, fuerza, velocidad y resistencia se miden por un aumento de la fuerza de contracción muscular, aumento en amplitud de la contracción muscular, acortamiento del tiempo de reacción del músculo entre la estimulación y contracción. Atleta se refiere a un individuo que participa en deportes en cualquier nivel y que busca lograr un nivel mejorado de fuerza, velocidad y resistencia en su rendimiento, tal como, por ejemplo, culturistas, ciclistas, corredores de larga distancia, corredores de corta distancia, etc. El rendimiento deportivo mejorado se pone de manifiesto por la capacidad para superar la fatiga muscular, la capacidad para mantener la actividad durante periodos de tiempo más largos y tener un entrenamiento más efectivo.

En el campo del rendimiento muscular del atleta, es deseable crear condiciones que permitan la competición o entrenamiento en niveles más altos de resistencia durante un periodo de tiempo prolongado.

Está contemplado que los métodos descritos en la presente descripción también serán efectivos en el tratamiento de afecciones patológicas relacionadas con los músculos, incluyendo sarcopenia aguda, por ejemplo, atrofia muscular y/o caquexia asociada con quemaduras, reposo en cama, inmovilización de extremidades, o cirugía mayor torácica, abdominal y/u ortopédica.

En algunas realizaciones, la descripción proporciona composiciones dietéticas nuevas que comprenden moduladores de sirtuina, un método para su preparación, y un método para usar las composiciones para mejorar el rendimiento deportivo. Por consiguiente, se proporcionan composiciones terapéuticas, alimentos y bebidas que

tienen acciones de mejora de la resistencia física y/o inhibición de fatigas físicas para las personas implicadas en ejercicios definidos ampliamente que incluyen deportes que requieren resistencia y trabajos que requieren esfuerzos musculares repetidos. Dichas composiciones dietéticas pueden comprender electrolitos, cafeína, vitaminas, carbohidratos, etc. adicionales.

5 Otros usos

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para tratar o prevenir infecciones víricas (tales como infecciones por influenza, herpes o virus del papiloma) o 5 como agentes antifúngicos. En algunas realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar como parte de una terapia de combinación de fármacos con otro agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades víricas. En otra realización, los 10 compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden administrar como parte de una terapia de combinación de fármacos con otro agente antifúngico.

Los sujetos que se pueden tratar como se describe en la presente memoria incluyen eucariotas, tales como mamíferos, por ejemplo, seres humanos, ovinos, bovinos, equinos, porcinos, caninos, felinos, primates no humanos, 15 ratones y ratas. Las células que se pueden tratar incluyen células eucarióticas, por ejemplo, de un sujeto descrito anteriormente, o células de plantas, células de levaduras y células procariotas, por ejemplo células bacterianas. Por ejemplo, los compuestos moduladores se pueden administrar a animales de granja para mejorar su capacidad de soportar condiciones de granja más prolongadas.

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar para aumentar el periodo de vida, resistencia al estrés, y la resistencia a la apoptosis en plantas. En algunas realizaciones, un compuesto se aplica a plantas, por ejemplo, de forma periódica, o a hongos. En otra 20 realización, las plantas se modifican genéticamente para producir un compuesto. En otra realización, las plantas y frutos se tratan con un compuesto antes de la selección y transporte para aumentar la resistencia al daño durante el transporte. Las semillas de plantas también se pueden poner en contacto con compuestos descritos en la presente memoria, por ejemplo, para conservarlas. 25

En otras realizaciones, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden usar para modular el periodo de vida en células de levadura. Las situaciones en las cuales puede ser deseable extender el periodo de vida de las células de levadura incluyen cualquier procedimiento en el cual se usa levadura, por ejemplo, al producir cerveza, yogurt y artículos horneados, por ejemplo, pan. El uso de levaduras 30 que tienen un periodo de vida extendido puede dar como resultado el uso de menos levadura o que la levadura puede ser activa durante periodos de tiempo más largos. Las levaduras u otras células de mamífero usadas para producir proteínas de manera recombinante también se pueden tratar como se describe en la presente memoria.

Los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o la actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar para aumentar el periodo de vida, resistencia al estrés y resistencia a la apoptosis en insectos. En esta 35 realización, los compuestos se pueden aplicar a insectos útiles, por ejemplo abejas y otros insectos que están implicados en la polinización de plantas. En una realización específica, un compuesto se aplicaría a abejas implicadas en la producción de miel. Generalmente, los métodos descritos en la presente memoria se pueden aplicar a cualquier organismo, por ejemplo, eucariota, que puede tener importancia comercial. Por ejemplo, se pueden aplicar a peces (acuicultura) y pájaros (por ejemplo, pollos y aves de corral).

Dosis más altas de compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina también se pueden usar como un plaguicida al interferir con la regulación de genes inactivados y la regulación de apoptosis durante el desarrollo. En esta realización, un compuesto se puede aplicar a plantas usando un método conocido en la técnica que asegura que el compuesto está biodisponible para larvas de insectos, y no para plantas. 40

Al menos en vista de la conexión entre la reproducción y longevidad, los compuestos moduladores de sirtuina que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina se pueden aplicar para afectar a la reproducción de organismos tales como insectos, animales y microorganismos. 45

4. Ensayos

Otros métodos más contemplados en la presente memoria incluyen métodos de cribado para identificar compuestos o agentes que modulan sirtuinas. Un agente puede ser un ácido nucleico, tal como un aptámero. Los ensayos se 50 pueden realizar en un formato basado en células o exento de células. Por ejemplo, un ensayo puede comprender incubar (o poner en contacto) una sirtuina con un agente de ensayo en condiciones en las que una sirtuina puede ser modulada por un agente conocido para modular la sirtuina, y vigilar o determinar el nivel de modulación de la sirtuina en la presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo. El nivel de modulación de una sirtuina se puede determinar determinando su capacidad para desacetilar un sustrato. Los 55 sustratos de ejemplo son péptidos acetilados que se pueden obtener de BIOMOL (Plymouth Meeting, PA). Los sustratos preferidos incluyen péptidos de p53, tales como los que comprenden un K382 acetilado. Un sustrato particularmente preferido es el Fluor de Lys-SIRT1 (BIOMOL), es decir, el péptido acetilado Arg-His-Lys-Lys. Otros sustratos son péptidos de histonas humanas H3 y H4 o un aminoácido acetilado. Los sustratos pueden ser

fluorogénicos. La sirtuina puede ser SIRT1, Sir2, SIRT3, o una parte de las mismas. Por ejemplo, SIRT1 recombinante se puede obtener de BIOMOL. La reacción se puede llevar a cabo durante aproximadamente 30 minutos y detener, por ejemplo, con nicotinamida. El ensayo de actividad fluorescente HDAC/kit de descubrimiento de fármaco (AK-500, BIOMOL, Research Laboratories) se puede usar para determinar el nivel de acetilación. Ensayos similares se describen en Bitterman et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:45099. El nivel de modulación de la sirtuina en un ensayo se puede comparar con el nivel de modulación de la sirtuina en la presencia de uno o más (de manera separada o simultánea) compuestos descritos en la presente memoria, que pueden servir como controles positivos o negativos. Las sirtuinas para usar en ensayos pueden ser proteínas de sirtuina de longitud completa o partes de las mismas. Ya que se ha mostrado en la presente memoria que los compuestos activadores parecen interactuar con el extremo N de SIRT1, las proteínas para usar en los ensayos incluyen partes N-terminales de sirtuinas, por ejemplo, aproximadamente los aminoácidos 1-176 o 1-255 de SIRT1; aproximadamente los aminoácidos 1-174 o 1-252 de Sir2.

En algunas realizaciones, un ensayo de cribado comprende (i) poner en contacto una sirtuina con un agente de ensayo y un sustrato acetilado en condiciones apropiadas para que la sirtuina desacetile el sustrato en la ausencia del agente de ensayo; y (ii) determinar el nivel de acetilación del sustrato, en donde un nivel inferior de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo estimula la desacetilación por la sirtuina, mientras que un nivel más alto de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo inhibe la desacetilación por la sirtuina.

En otra realización, el ensayo de cribado puede detectar la formación de un producto de 2'/3'-O-acetil-ADP-ribosa de desacetilación dependiente de NAD mediada por sirtuina. Este producto de O-acetil-ADP-ribosa se forma en cantidades equimolares con el producto peptídico desacetilado de la reacción de desacetilación de sirtuina. Por consiguiente, el ensayo de cribado puede incluir (i) poner en contacto una sirtuina con un agente de ensayo y un sustrato acetilado en condiciones apropiadas para que la sirtuina desacetile el sustrato en la ausencia del agente de ensayo; y (ii) determinar la cantidad de formación de O-acetil-ADP-ribosa, en donde un aumento de formación de O-acetil-ADP-ribosa en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo estimula la desacetilación por la sirtuina, mientras que una disminución de formación de O-acetil-ADP-ribosa en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo inhibe la desacetilación por la sirtuina.

Los métodos para identificar un agente que modula, p. ej., estimula, sirtuinas in vivo pueden comprender (i) poner en contacto una célula con un agente de ensayo y un sustrato que es capaz de entrar en una célula en presencia de un inhibidor de HDAC de clase I y clase II en condiciones apropiadas para que la sirtuina desacetile el sustrato en ausencia del agente de ensayo; y (ii) determinar el nivel de acetilación del sustrato, en donde un nivel inferior de acetilación del sustrato en presencia de un agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo estimula la desacetilación por la sirtuina, mientras que un nivel más alto de acetilación del sustrato en presencia del agente de ensayo en relación con la ausencia del agente de ensayo indica que el agente de ensayo inhibe la desacetilación por la sirtuina. Un sustrato preferido es un péptido acetilado, que es también preferiblemente fluorogénico, como se describe además en la presente memoria. El método además puede comprender lisar las células para determinar el nivel de acetilación del sustrato. Los sustratos se pueden añadir a células en una concentración que varía de aproximadamente 1  $\mu$ M a aproximadamente 10 mM, preferiblemente de aproximadamente 10  $\mu$ M a 1 mM, incluso más preferiblemente de aproximadamente 100  $\mu$ M a 1 mM, tal como aproximadamente 200  $\mu$ M. Un sustrato preferido es una lisina acetilada, por ejemplo,  $\epsilon$ -acetil-lisina (Fluor de Lys, FdL) o Fluor de Lys-SIRT1. Un inhibidor preferido de HDAC de clase I y clase II es la tricostatina A (TSA) que se puede usar en concentraciones que varían de aproximadamente 0,01 a 100  $\mu$ M, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10  $\mu$ M, tal como 1  $\mu$ M. La incubación de células con el compuesto de ensayo y el sustrato se puede llevar a cabo durante aproximadamente 10 minutos a 5 horas, preferiblemente durante aproximadamente 1-3 horas. Puesto que la TSA inhibe todas las HDAC de clase I y clase II, y que ciertos sustratos, por ejemplo, Fluor de Lys, es un sustrato malo para SIRT2 y todavía menos un sustrato para SIRT3-7, dicho ensayo se puede usar para identificar moduladores de SIRT1 in vivo.

## 5. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos moduladores de sirtuina descritos en la presente memoria se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente o farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden formular para la administración, por ejemplo, por inyección (p. ej., SC, IM, IP), inhalación o insuflación (o por la boca o la nariz) o administración oral, bucal, sublingual, transdérmica, nasal, parenteral o rectal. En algunas realizaciones, un compuesto se puede administrar de manera local, en el sitio donde las células objetivo están presentes, es decir, en un tejido, órgano, o fluido específico (p. ej., sangre, líquido cefalorraquídeo, etc.).

Los compuestos se pueden formular para una variedad de modos de administración, que incluyen la administración sistémica y tópica o localizada. Las técnicas y las formulaciones se pueden encontrar en general en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Meade Publishing Co., Easton, PA. Para administración parenteral, se prefiere la inyección, que incluye intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para inyección, los compuestos se

pueden formular en soluciones líquidas, preferiblemente en tampones compatibles fisiológicamente tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, los compuestos se pueden formular en forma sólida y volver a disolver o suspender inmediatamente antes del uso. Las formas liofilizadas también están incluidas.

5 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p. ej., almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la  
10 técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, p. ej., soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (p.  
15 ej., aceite de almendras, ésteres aceitosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampones, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado. Las preparaciones para administración oral se pueden formular de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo.

20 Para administración por inhalación (p. ej., suministro pulmonar), los compuestos se pueden suministrar de manera conveniente en forma de una presentación de pulverización en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede  
25 determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, p. ej., gelatina, para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, p. ej., inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, p. ej., en ampollas o en envases de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como  
30 suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersión. De manera alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constituir con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de usar.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tal como supositorios o enemas de  
35 retención, p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de actuación prolongada se pueden administrar mediante implantación (p. ej. de manera subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De esta manera,  
40 por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados bastante solubles, por ejemplo, como una sal bastante soluble. Las fórmulas de liberación controlada también incluyen parches.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden formular para suministrar al sistema nervioso central (SNC) (revisado en Begley, *Pharmacology & Therapeutics* 104: 29-45 (2004)). Los  
45 procedimientos convencionales para el suministro de fármacos al SNC incluyen: estrategias neuroquirúrgicas (p. ej., inyección intracerebral o infusión intracerebroventricular); manipulación molecular del agente (p. ej., producción de una proteína de fusión quimérica que comprende un péptido de transporte que tiene una afinidad por una molécula de la superficie celular endotelial en combinación con un agente que es incapaz de cruzar la BHE por sí mismo) en un intento de explotar una de las rutas de transporte endógenas de la BHE; procedimientos farmacológicos  
50 diseñados para aumentar la solubilidad en lípido de un agente (p. ej., conjugación de agentes hidrosolubles a vehículos lipídicos o colesterol); y la alteración transitoria de la integridad de la BHE por alteración hiperosmótica (resultado de la infusión de una solución de manitol en la arteria carótida o el uso de un agente biológicamente activo como un péptido de angiotensina).

Los liposomas son otro sistema de suministro de fármaco que es fácilmente inyectable. Por consiguiente, en el  
55 método descrito en la presente memoria, los compuestos activos también se pueden administrar en forma de un sistema de suministro de liposomas. Los liposomas son bien conocidos para un experto en la técnica. Los liposomas se pueden formular a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina de fosfatidilcolinas. Los liposomas que se pueden usar para el método descrito en la presente memoria incluyen todos los tipos de liposomas que incluyen, pero no se limitan a, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y  
60 vesículas multilaminares.

- Otra manera de producir una formulación, en particular una solución, de un compuesto tal como se describe en la presente memoria, es mediante el uso de ciclodextrina. Por ciclodextrina se entiende  $\alpha$ -,  $\beta$ -, o  $\gamma$ -ciclodextrina. Las ciclodextrinas se describen en detalle en Pitha et al., patente de EE.UU. n° 4.727.064, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Las ciclodextrinas son oligómeros cíclicos de glucosa; estos compuestos forman complejos de inclusión con cualquier fármaco cuya molécula puede ajustar en las cavidades que buscan lipófilos de la molécula de ciclodextrina.
- Las formas farmacéuticas de disgregación o disolución rápida son útiles para la rápida absorción, en particular absorción bucal y sublingual, de agentes farmacéuticamente activos. Las formas farmacéuticas de fundido rápido son beneficiosas para pacientes, tales como pacientes pediátricos y de edad avanzada, quienes tienen dificultad para tragar formas farmacéuticas sólidas típicas, tal como comprimidos oblongos y comprimidos. Adicionalmente, las formas farmacéuticas de fundido rápido salvan inconvenientes asociados con, por ejemplo, formas farmacéuticas masticables, en donde el periodo de tiempo que permanece un agente activo en la boca de un paciente juega una función importante para determinar la cantidad de enmascaramiento del sabor y el grado al cual un paciente puede oponerse a la aspereza en la garganta del agente activo.
- Las composiciones farmacéuticas (incluyendo preparaciones cosméticas) pueden comprender de aproximadamente 0,00001 a 100%, tal como de 0,001 a 10% o de 0,1% a 5% en peso de uno o más compuestos descritos en la presente memoria. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende: (i) de 0,05 a 1000 mg de los compuestos como se definen en la reivindicación 1, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (ii) de 0,1 a 2 gramos de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria, se incorpora en una formulación tópica que contiene un vehículo tópico que en general es adecuado para la administración tópica de fármaco y que comprende cualquier material conocido en la técnica. El vehículo tópico se puede seleccionar para proporcionar la composición en la forma deseada, p. ej., como una pomada, loción, crema, microemulsión, gel, aceite, solución, o similar, y puede estar compuesto de un material que existe naturalmente o de origen sintético. Es preferible que el vehículo seleccionado no afecte adversamente al agente activo u otros componentes de la formulación tópica. Los ejemplos de vehículos tópicos adecuados para usar en la presente memoria incluyen agua, alcoholes y otros disolventes orgánicos no tóxicos, glicerina, aceite mineral, silicona, vaselina, lanolina, ácidos grasos, aceites vegetales, parabenos, ceras, y similares.
- Las formulaciones pueden ser pomadas, lociones, cremas, microemulsiones y geles incoloros, inodoros.
- Los compuestos se pueden incorporar en pomadas, que generalmente son preparaciones semisólidas que típicamente se basan en vaselina u otros derivados de petróleo. La base específica de la pomada que se va a usar, como apreciarán los expertos en la técnica, es una que proporcionará el suministro óptimo del fármaco, y preferiblemente proporcionará otras características deseadas también, p. ej., propiedad emoliente o similares. Como con otros excipientes o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.
- Los compuestos se pueden incorporar en lociones, que generalmente son preparaciones que se van a aplicar en la superficie de la piel sin fricción, y son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que partículas sólidas, que incluyen el agente activo, están presentes en una base de agua o alcohol. Las lociones son normalmente suspensiones de sólidos, y pueden comprender una emulsión aceitosa líquida del tipo aceite en agua.
- Los compuestos se pueden incorporar en cremas, que generalmente son emulsiones líquidas viscosas o semisólidas, ya sea aceite en agua o agua en aceite. Las bases de crema son lavables en agua, y contienen una fase aceitosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase aceitosa generalmente está compuesta de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera la fase aceitosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema, como se explica en Remington's, véase antes, es generalmente un agente tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.
- Los compuestos se pueden incorporar en microemulsiones, que generalmente son dispersiones termodinámicamente estables, isotrópicamente transparentes de dos líquidos inmiscibles, tales como aceite y agua, estabilizados por una película interfacial de moléculas de tensioactivo (*Enciclopedia of Pharmaceutical Technology* (New York: Marcel Dekker, 1992), volumen 9).
- Los compuestos se pueden incorporar en formulaciones de gel, que generalmente son sistemas semisólidos que consisten en suspensiones compuestas de partículas inorgánicas pequeñas (sistemas de dos fases) o moléculas orgánicas grandes distribuidas de manera sustancialmente uniforme por un vehículo líquido (geles de una fase). Aunque los geles comúnmente emplean vehículo líquido acuoso, se pueden usar también alcoholes y aceites como el vehículo líquido.
- También se pueden incluir en las formulaciones oros agentes activos, p. ej., otros agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, antibióticos, vitaminas, antioxidantes, y agentes bloqueadores solares encontrados habitualmente en formulaciones de protectores solares que incluyen, pero no se limitan a, antranilatatos, benzofenonas (en particular benzofenona-3), derivados de alcanfor, cinamatos (p. ej.,

metoxicinamato de octilo), dibenzoilmetanos (p. ej., butil-metoxidibenzoil-metano), ácido p-aminobenzoico (PABA) y sus derivados, y salicilatos (p. ej., salicilato de octilo).

5 En algunas formulaciones tópicas, el agente activo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,25% en peso a 75% en peso de la formulación, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,25% en peso a 30% en peso de la formulación, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5% en peso a 15% en peso de la formulación, y lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1,0% en peso a 10% en peso de la formulación.

10 Las afecciones del ojo se pueden tratar o prevenir mediante, p. ej., inyección sistémica, tópica, intraocular de un compuesto, o por inserción de un dispositivo de liberación sostenida, que libera un compuesto. Un compuesto se puede suministrar en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable, de manera que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir al compuesto penetrar las regiones de la córnea e internas del ojo, como por ejemplo, la cámara anterior, cámara posterior, cuerpo vítreo, humor acuoso, humor vítreo, córnea, iris/ciliar, cristalino, coroides/retina y esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, una pomada, aceite vegetal o un material de encapsulación.

15 Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden inyectar directamente en el humor vítreo y acuoso. En una alternativa adicional, los compuestos se pueden administrar sistémicamente, tal como por infusión o inyección intravenosa, para el tratamiento del ojo.

20 Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden almacenar en ambiente exento de oxígeno. Por ejemplo, una composición se puede preparar en una cápsula hermética al aire para administración oral, tal como Capsugel de Pfizer, Inc.

25 Se pueden administrar células, p. ej., tratadas ex vivo con un compuesto, de acuerdo con métodos para la administración de un injerto a un sujeto, que se pueden acompañar, p. ej. por la administración de un fármaco inmunosupresor, p. ej., ciclosporina A. Para principios generales en formulación medicinal, se remite al lector a *Cell Therapy: Stem Cell Transplantation, gene Therapy, and Cellular Immunotherapy*, por G. Morstyn & W. Sheridan eds, Cambridge University Press, 1996; y *Hematopoietic Stem Cell Therapy*, E. D. Ball, J. Lister & P. Law, Churchill Livingstone, 2000.

30 La toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos se pueden determinar por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales experimentales. La  $DL_{50}$  es la dosis letal para 50% de la población. La  $DE_{50}$  es la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población. La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos ( $DL_{50}/DE_{50}$ ) es el índice terapéutico. Los compuestos que presentan índices terapéuticos grandes son preferidos. Aunque se pueden usar compuestos que presentan efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado para diseñar un sistema de suministro que dirija dichos compuestos al sitio de tejido afectado para minimizar el daño potencial a células no infectadas, y para así reducir los efectos secundarios.

35 Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios con animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para el uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos puede caer dentro del intervalo de concentraciones en la circulación que incluye la  $DE_{50}$  con poca o sin toxicidad. La dosificación puede variar dentro de su intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente efectiva se puede calcular inicialmente de ensayos de cultivo celular. Una dosis se puede formular en modelos de animales para lograr un intervalo de concentración plasmática en la circulación que incluye la  $CI_{50}$  (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logra la mitad de la inhibición máxima de los síntomas) determinada en el cultivo celular. Dicha información se puede utilizar para determinar de manera más precisa las dosis útiles en seres humanos. Los niveles plasmáticos se pueden medir, por ejemplo, por cromatografía líquida de alto rendimiento.

## 6. Kits

45 También se proporcionan en la presente memoria kits, por ejemplo, kits para propósitos terapéuticos o kits para modular el periodo de vida de las células o modular la apoptosis. Un kit puede comprender uno o más compuestos como se describen en la presente memoria, por ejemplo, en dosis pre-medidas. Un kit puede comprender opcionalmente dispositivos para poner en contacto células con los compuestos e instrucciones de uso. Los dispositivos incluyen jeringas, endoprótesis y otros dispositivos para introducir un compuesto en un sujeto (p. ej., el vaso sanguíneo de un sujeto) o aplicarlo a la piel de un sujeto.

55 En otra realización más, la descripción proporciona una composición de materia que comprende un compuesto de esta descripción y otro agente terapéutico (el mismo usado en terapias de combinación y composiciones de combinación) en formas farmacéuticas separadas, pero asociadas entre sí. El término "asociadas entre sí" como se usa en la presente memoria significa que las formas farmacéuticas separadas se envasan juntas o se unen de otra manera una con otra de modo que es fácilmente evidente que las formas farmacéuticas separadas están dirigidas a ser vendidas y administradas como parte del mismo régimen. El compuesto y el otro agente preferiblemente se envasan juntos en un envase blíster u otro envase de múltiples cámaras, o como recipientes sellados por separado, conectados (como bolsas de aluminio o similares) que puede separar el usuario (por ejemplo, rompiendo por las



líneas punteadas entre los dos recipientes).

En otra realización más, la descripción proporciona un kit que comprende en envases separados, a) un compuesto de esta invención; y b) otro agente terapéutico tal como los descritos en otra parte en la memoria descriptiva.

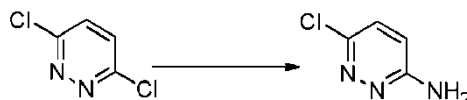
La práctica de los métodos presentes empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante, e inmunología, que están dentro de la habilidad en la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véase, por ejemplo, *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, 2ª Ed., ed. de Sambrook, Fritsch y Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989); *DNA Cloning*, Volúmenes I y II (D. N. Glover ed., 1985); *Oligonucleotide Synthesis* (M. J. Gait ed., 1984); Mullis et al. patente de EE.UU. nº 4.683.195; *Nucleic Acid Hybridization* (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); *Transcription And Translation* (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); *Culture Of Animal Cells* (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); *Immobilized Cells And Enzymes* (IRL Press, 1986); B. Perbal, *A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984); el tratado, *Methods In Enzymology* (Academic Press, Inc., N.Y.); *Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells* (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); *Methods In Enzymology*, Vols. 154 y 155 (Wu et al. eds.), *Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology* (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); *Handbook Of Experimental Immunology*, Volúmenes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986); *Manipulating the Mouse Embryo*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986).

### Ejemplos

Habiéndose descrito ahora en general la invención, se entenderá más fácilmente con referencia a los ejemplos siguientes que se incluyen solamente para propósitos de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente descripción, y no pretenden limitar la invención en ninguna manera. Se entenderá que los compuestos que no forman parte de las presentes reivindicaciones están incluidos son con fines de referencia.

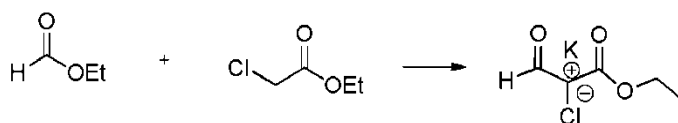
Ejemplo 1. Preparación de N-(piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 4):

Etapa 1. Síntesis de 6-cloropiridazin-3-amina:



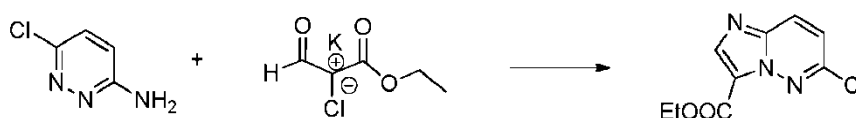
Una suspensión de 3,6-dicloropiridazina (23,8 g, 155 mmol) en amoníaco acuoso al 25% (50 ml) se calentó a 100°C durante aproximadamente 12 h en un reactor de presión revestido de PTFE. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos cristalinos resultante se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar la 6-cloropiridazin-3-amina (20,0 g, 96%). MS (ESI) calculado para C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>: 129,0.

Etapa 2. Síntesis de la sal de potasio del 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo:



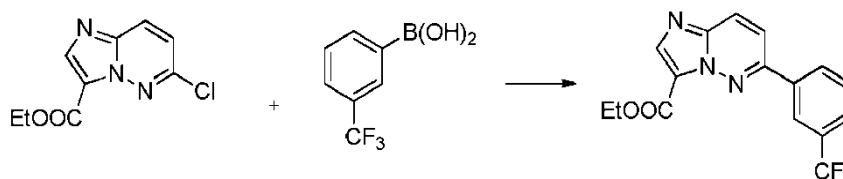
A una mezcla que contenía formiato de etilo (6,0 g, 81 mmol) y cloroacetato de etilo (9,89 g, 81 mmol) en 2-isopropoxipropano (200 ml) se añadió terc-butóxido potásico (t-BuOK) (9,07 g, 81 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se filtró y los sólidos amarillos resultante se lavaron con etoxietano para dar la sal de potasio del 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (8,88 g, 58%).

Etapa 3. Síntesis de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



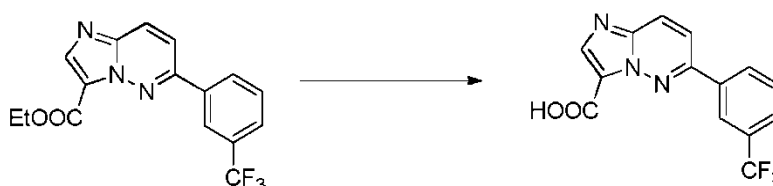
Una mezcla que contenía 6-cloropiridazin-3-amina (1,55 g, 119 mmol) y la sal de potasio del 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (6,76 g, 357 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a reflujo durante 10 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía dio el 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 56%). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 225,03; encontrado: 226 [M+H].

Etapa 4. Síntesis de 6-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



5 Una mezcla que contenía 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,25 g, 5,55 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (5,55 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,62 g, 11,1 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,32 g, 0,277 mmol) en dioxano/agua/etanol 4:1:1 (10 ml) se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía dio el 6-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 80%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 335,09; encontrado: 336 [M+H].

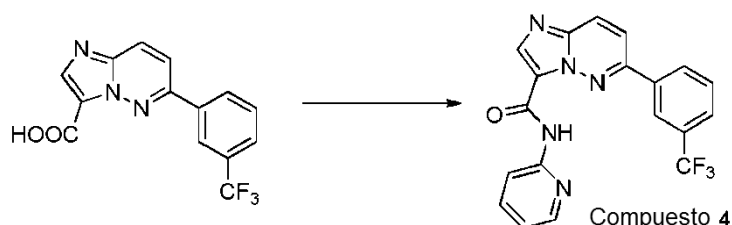
Etapa 5. Síntesis de ácido 6-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



10 Una mezcla que contenía NaOH (0,36 g, 89,5 mmol) y 6-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,47 mmol) dioxano:  $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (5 ml) se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió suficiente HCl acuoso al 2% para ajustar el pH = 5. Los sólidos resultante se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar el ácido 6-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (1,1 g, 81%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 307,06; encontrado: 308 [M+H].

Este procedimiento de acoplamiento general seguido de la hidrólisis del éster se podría usar para preparar una variedad de 6-(3-fenil sustituido) 6-(2,6-fenil disustituido)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilatos sustituyendo el ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por el ácido borónico o éster borónico adecuado.

Etapa 6. Síntesis de N-(piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



20 Se usó el siguiente procedimiento general de acoplamiento de amida:

25 Una mezcla que contenía ácido 6-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (200,0 mg, 0,65 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (495,0 mg, 1,3 mmol), piridin-2-amina (73,0 mg, 0,78 mmol) y *N,N*-Diisopropiletilamina (DIEA) (336,0 mg, 1,3 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se añadió agua. Después de extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la capa orgánica se concentró ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía dio la N-(piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (30,0 mg, 12%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ : 383,10; encontrado: 384 [M+H].

30 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 6-(3-trifluorometilfenil)-, 6-(3-trifluorometoxifenil)-, 6-(3-morfolino)-, 6-(3-(metilsulfonil)fenil)- y 6-(2-fluoro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxiamidas sustituyendo la piridina-2-amina por el resto amina adecuado.

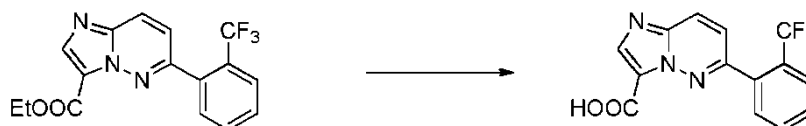
Ejemplo 2. Preparación de N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 19):

Etapas 1. Síntesis de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



- 5 Se añadieron dioxano (anhidro, 30 ml) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (21,4 g, 65,6 mmol) a una mezcla de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (7,4 g, 32,8 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (8,1 g, 42,6 mmol). La mezcla después se añadió a  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (1,9 g, 1,64 mmol), y la reacción se calentó a 130°C en microondas. La mezcla se filtró. Después de enfriar a temperatura ambiente, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (4,3 g, rendimiento: 58%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 335,1.

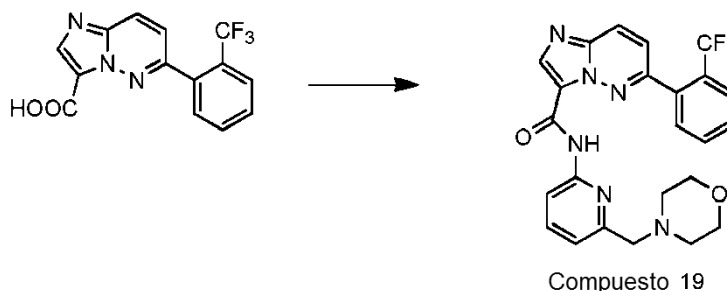
Etapas 2. Síntesis de ácido 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



- 15 A una disolución de compuesto 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (2,25 g, 6,71 mmol) en agua (25 ml) se añadió NaOH (4,29 g, 107 mmol). La disolución se agitó durante 20 min a 70°C y el pH se ajustó a 3 usando HCl concentrado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la filtración dio el ácido 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (1,84 g, 89%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 335,1.

- 20 Este procedimiento general de acoplamiento seguido de hidrólisis del éster se podría usar para preparar una variedad de ácidos 6-(2-fenil sustituido)-, 6-(3-fenil sustituido)-, 6-(2,5-fenil disustituido)-, 6-(2,4-fenil disustituido)-, 6-(3,4-fenil disustituido)-, 6-(3,5-fenil disustituido)-, 6-(2,3-fenil disustituido)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico sustituyendo el ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico por el ácido borónico o éster borónico adecuado.

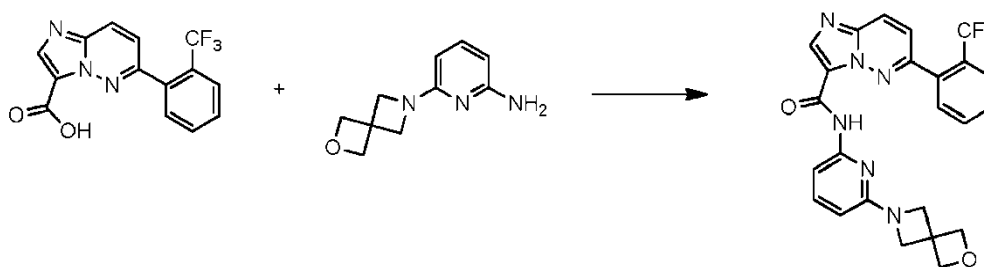
Etapas 3. Síntesis de N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



- 25 A 2 ml de DMF se añadieron 6-(morfolinometil)piridin-2-amina (24,4 mg, 0,24 mmol), ácido 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (50,0 mg, 0,16 mmol), HATU (119,0 mg, 0,32 mmol) y DIEA (41,0 mg, 0,32 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche. Se añadió agua (20 ml) y el producto se recogió por filtración, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secó para dar la N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (62,0 mg, 78,9%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ : 482,1; encontrado: 483,01 [M+H].

- 30 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 6-(2-trifluorometil)fenil)-, 6-(2-trifluorometoxifenil)-, 6-(3-trifluorometilfenil)-, 6-(3-clorofenil)-, 6-(3-fluorofenil)-, 6-(2,5-difluorofenil)-, 6-(2,4-difluorofenil)-, 6-(3,4-difluorofenil)-, 6-(3,5-difluorofenil)-, 6-(2,3-difluorofenil)-, 6-(2-cloro-3-fluorofenil)-, 6-(2-(metilsulfonyl)fenil) y 6-(2-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 6-(morfolinometil)piridin-2-amina por el resto amina adecuado.

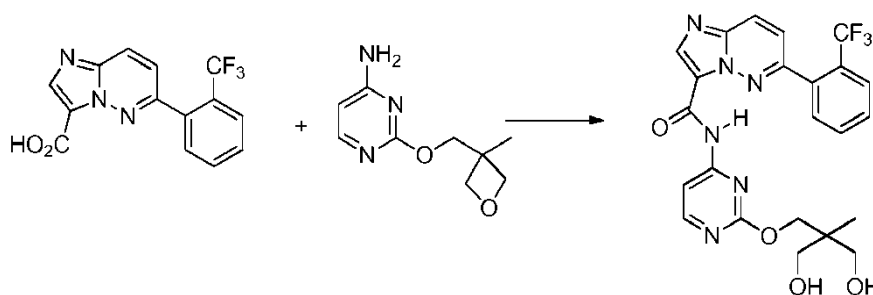
Ejemplo 3. Preparación de N-(6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



5 A una mezcla de ácido 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (100,0 mg, 0,33 mmol) y HATU (245,0 mg, 0,64 mmol) se añadió DMF (2 ml) y se agitó durante 5 min. A esta suspensión se añadieron 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina (93,0 mg, 0,49 mmol) y DIEA (0,12 ml) y la reacción se agitó a 60°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió MeOH (0,3 ml). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 53,0 mg (33%) de N-(6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida. MS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 480,1; encontrado: 481,2 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar N-(2-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida.

Ejemplo 4. Preparación de N-(2-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi)pirimidin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 278):

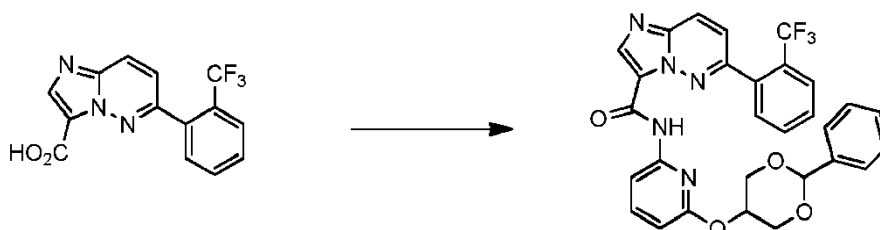


Compuesto 278

15 La N-(2-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi)pirimidin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida se preparó usando el método general de acoplamiento anterior. La apertura del anillo de oxetano en el producto final (N-(2-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi)pirimidin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida) se produjo durante la purificación por HPLC preparativa. MS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 502,1.

Ejemplo 5. Preparación de N-(6-((2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 423):

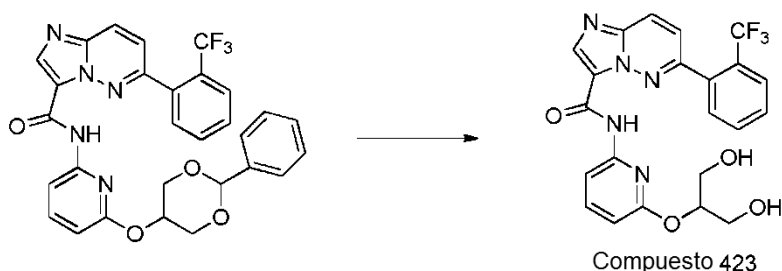
Etapa 1. Síntesis de N-(6-((2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



25 La N-(6-((2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida se obtuvo (40,0 mg, 22%) del acoplamiento mediado por HATU del 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato (100,0 mg, 0,32 mmol) y 6-((2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi)piridin-2-amina siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación del compuesto 19. MS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 561,1.

30

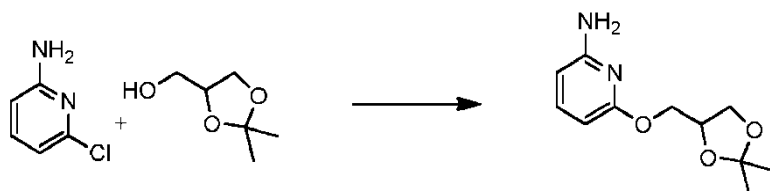
Etapa 2. Síntesis de N-(6-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



5 La N-(6-((2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (40,0 mg, 0,07 mmol) se recogió en EtOH:HCl 3 N (3:1, 7 ml) y se calentó 80°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente y evaporar el disolvente, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar la N-(6-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (12,0 mg, 35%). MS (ESI) calculado para  $C_{22}H_{18}F_3N_5O_4$ : 473,1; encontrado 474,2.

10 Ejemplo 6. Preparación de N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 212):

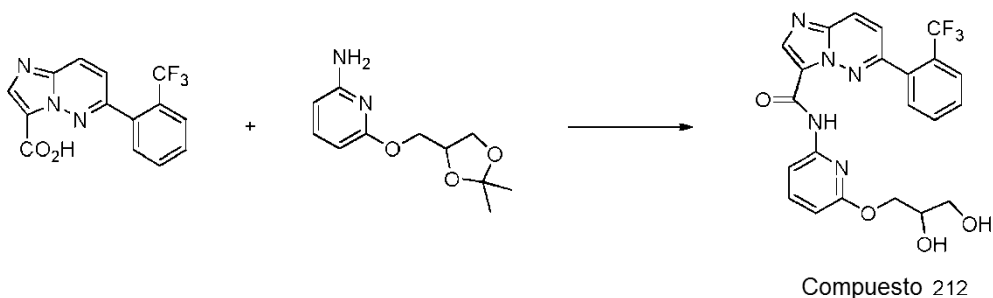
Etapa 1. Preparación de 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina:



15 Se añadió NaH (2,3 g, en aceite mineral al 60%, 57,5 mmol) a la mezcla de 6-cloropiridin-2-amina (2 g, 15,6 mmol) y solketal (6,0 g, 45,4 mmol) en disolución de dioxano (25 ml) a 0°C. La temperatura se elevó a 120°C durante la noche, se filtró el sólido y se concentró, se purificó por cromatografía en columna para dar la 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (1,3 g, rendimiento: 37,4%). MS (ESI) calculado para  $C_{11}H_{16}N_2O_3$ : 224,12.

20 Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar los restos 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina, 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina, 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina, 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina, 5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina, 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-4-amina, 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-6-metilpirimidin-2-amina y 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-6-metilpiridin-4-amina.

Etapa 2. Preparación de N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

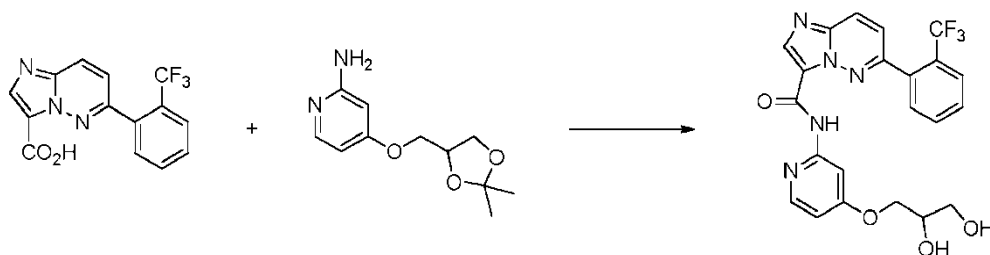


25 La 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (110,0 mg, 0,49 mmol) se recogió en DMF (1 ml) junto con el ácido 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (100,0 mg, 0,33 mmol), HATU (247,0 mg, 0,65 mmol) y DIEA (84,0 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 65°C durante 24 h. Se añadió agua (25 ml) y el sólido se filtró, se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida intermedia en forma de un sólido marrón (80,0 mg). El sólido se recogió en MeOH (10 ml), se añadió HCl conc. (0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron para dar un sólido que se agitó con disolución saturada de  $Na_2CO_3$  para neutralizar el ácido. El sólido resultante se filtró para dar la N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (101,0 mg, 65,6 %). MS (ESI) calculado para  $C_{22}H_{18}F_3N_5O_4$ : 473,1; encontrado: 473,8 [M+H].

30

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(2-(2,3-dihidroxi)propoxi)pirimidin-4-il)-, N-(6-(2,3-dihidroxi)propoxi)pirazin-2-il)-, N-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)pirimidin-2-il)-, N-(6-(2,3-dihidroxi)propoxi)piridin-3-il)-, N-(5-(2,3-dihidroxi)propoxi)pirazin-2-il)- 6-(2-(fenil sustituido)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas, 6-(2-sustituido)-N-(2-(2,3-dihidroxi)propoxi)piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas, 6-(2-sustituido)-N-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)-6-metilpirimidin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas y N-(2-(2,3-dihidroxi)propoxi)-6-metilpiridin-4-il)-6-(2-(fenil sustituido)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas partiendo del ácido 6-(2-(fenil sustituido)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico adecuado.

Ejemplo 7. Preparación de N-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 75):



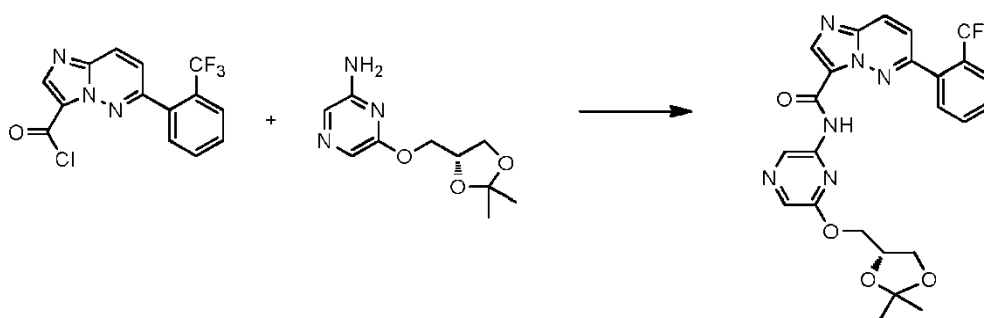
Compuesto 75

Una mezcla de ácido 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (154,0 mg, 0,5 mmol) y carboxidiimidazol (162,0 mg, 1,0 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 70°C durante 1 h. Después se añadió 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (337,0 mg, 1,5 mmol) y se continuó calentando a 100°C durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el residuo se recogió en EtOH:HCl 3 N (3:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después a reflujo durante 1 h. Después de evaporar el disolvente y purificación por HPLC preparativa, se obtuvo la N-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (118,0 mg, 50%). MS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 473,1; encontrado: 473,8 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar N-(4-(2,3-dihidroxi)propoxi)-6-metilpirimidin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida y N-(2-(2,3-dihidroxi)propoxi)piridin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida.

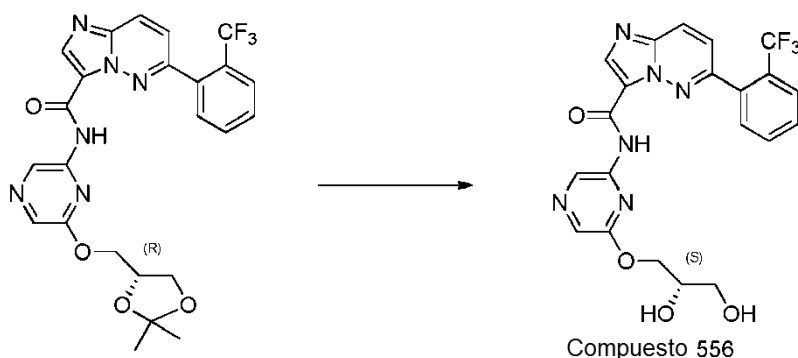
Ejemplo 8. Preparación de (S)-N-(6-(2,3-dihidroxi)propoxi)pirazin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 556):

Etapa 1. Síntesis de (R)-N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



A una disolución de (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina (200,0 mg, 0,89 mmol) en piridina (10 ml), se añadió cloruro de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonilo (320,0 mg, 0,98 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O (50 ml) y la mezcla se agitó. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó y secó para dar la (R)-N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (250,0 mg, rendimiento 54,6 %). MS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 514,4.

Etapa 2. Síntesis de (S)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)pirazin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

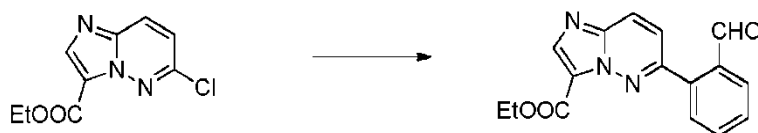


5 A una disolución de (R)-N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (250,0 mg, 0,49 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió HCl conc. (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadieron 50 ml de disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> fría. Se separó un sólido blanco después de agitación y se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar la (S)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)pirazin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (200,0 mg, rendimiento 87%). MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 474,1.

10 Este procedimiento general se podría usar para preparar la (R)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)pirazin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida, (R)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida, (S)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida, (R)-N-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-6-metilpiridin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida y (S)-N-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-6-metilpiridin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida.

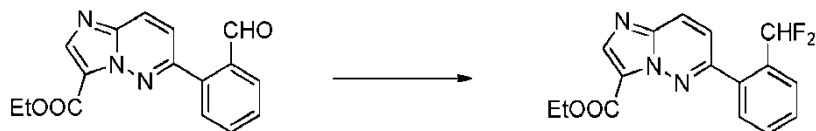
Ejemplo 9. Preparación de 6-(2-(difluorometil)fenil)-N-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 33):

Etapa 1. Síntesis de 6-(2-formilfenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



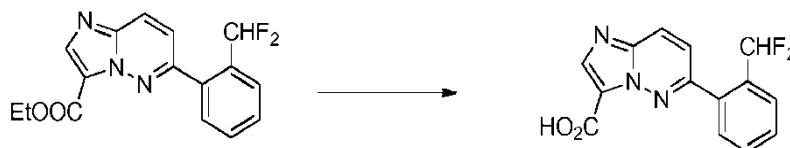
20 El 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (903,0 mg, 4 mmol) se recogió en 5 ml de dioxano/agua (4:1) junto con ácido 2-formilfenilborónico (720,0 mg, 4,8 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (231,0 mg, 0,2 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,02 g, 9,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 120°C durante 20 min en un reactor de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (DCM) (20 ml) y se filtró. El filtrado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía para dar el éster etílico del ácido 6-(2-formil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (700,0 mg, 59%). MS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 295,10; encontrado: 296 [M+H].

Etapa 2. Síntesis de 6-(2-(difluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



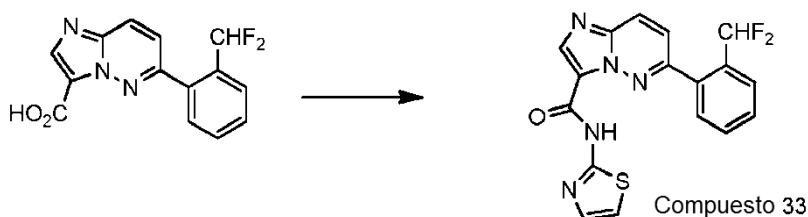
30 A una disolución de éster etílico del ácido 6-(2-formil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (7,40 g, 25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 ml) se añadió una disolución de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (6,05 g, 37,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó con reflujo suave durante 48 h. La mezcla después se vertió en disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía dio el éster etílico del ácido 6-(2-difluorometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (1,0 g, 13%). MS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 317,10; encontrado: 318 [M+H].

Etapa 3. ácido 6-(2-(difluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



5 A una disolución de éster etílico del ácido 6-(2-(difluorometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina -3-carboxílico (1,17 g, 3,69 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió una disolución de hidróxido sódico (6,0 N, 15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 90 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó a pH = 4 y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía para dar el ácido 6-(2-difluorometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (970,0 mg, 90%). MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 289,07; encontrado: 290 [M+H].

Etapa 4. Síntesis de 6-(2-(difluorometil)fenil)-N-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

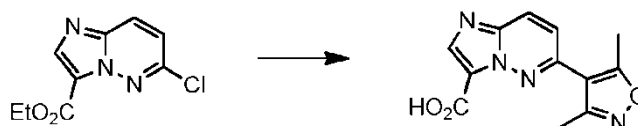


10 El ácido 6-(2-(difluorometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (0,3 mmol) y tiazol-2-amina (0,36 mmol) se sometieron al mismo procedimiento general de acoplamiento de amida descrito antes para preparar la tiazol-2-ilamida del ácido 6-(2-difluorometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (rendimiento 61,3%). MS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS: 371,07; encontrado: 372 [M+H].

15 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 6-(2-(difluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la tiazol-2-amina por el resto de amina adecuado.

Ejemplo 10. Preparación de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 54):

Etapa 1. Síntesis de ácido 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



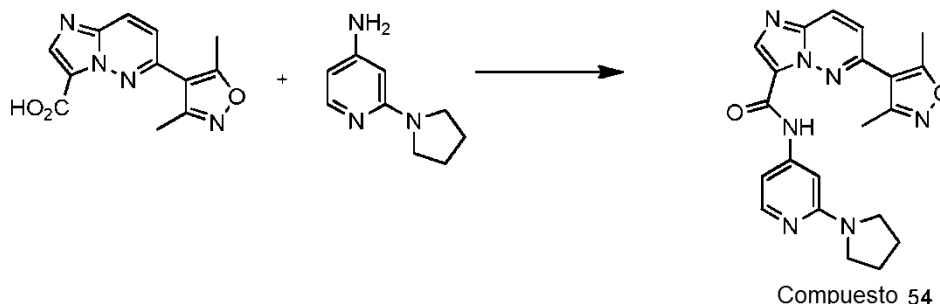
20 A una disolución de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (500,0 mg, 2,21 mmol) en dioxano:EtOH:H<sub>2</sub>O (4:1:3, 9 ml), se añadieron ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (404 mg, 2,87 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,45 g, 4,42 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (127,0 mg, 0,11 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolvente se evaporaron y el sólido se recogió en THF (6 ml). Se añadió una disolución de LiOH (106,0 mg, 4,42 mmol) en H<sub>2</sub>O (3 ml), la mezcla se agitó durante 15 h. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se acidificó a pH 4 con HCl 3 N. Los productos volátiles se evaporaron a presión reducida y el sólido se trituró con MeOH:H<sub>2</sub>O (1:1). Tras filtración se obtuvo el ácido 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (331,0 mg, 58%). MS (ESI) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 258,1; encontrado: 258,9 [M+H].

30 Este procedimiento de acoplamiento general seguido de hidrólisis del éster se podría usar para preparar los ácidos 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-, 6-(2-metilpiridin-3-il)-, 6-(5-(difluorometil)piridin-3-il)-, 6-(2-metilpiridin-3-il)-, 6-(2,4-dimetiltiazol)-, 6-(2,3,4-trifluorometilfenil)-, 6-(2-fluorofenil)-, 6-(2-clorofenil) 6-(2-fluoro-3-clorofenil) y 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico sustituyendo el ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico por el resto de ácido borónico o éster borónico adecuado.

35



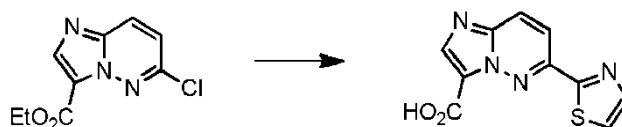
Etapa 2. Síntesis de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



5 Una disolución de ácido 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (75,0 mg, 0,29 mmol), HATU (228,0 mg, 0,6 mmol), 2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina (72,0 mg, 0,44 mmol) y DIEA (0,11 ml) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió H<sub>2</sub>O hasta que precipitó un sólido, que se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para dar la 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (44,0 mg, 38%). MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 403,1; encontrado: 404 [M+H].

10 Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar las 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-, 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-, 6-(2-metilpiridin-3-il)-, 6-(5-(difluorometil)piridin-3-il)-, 6-(2,4-dimetiltiazol)-, 6-(2,3,4-trifluorometilfenil)-, 6-(2-fluorofenil)-, 6-(2-clorofenil)-, 6-(2-fluoro-3-clorofenil) y 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 2-(pirrolidina-1-il)piridin-4-amina por el resto amina adecuado.

Ejemplo 11. Preparación de ácido 6-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:

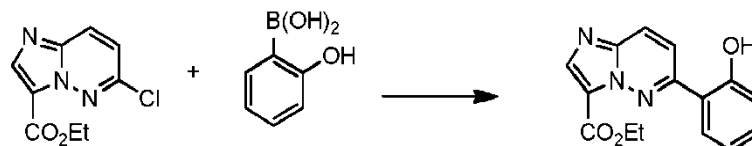


15 A una disolución de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (250,0 mg, 1,1 mmol) y 2-(tributylestannil)tiazol (619,0 mg, 1,65 mmol) en dioxano (5 ml), se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (150,0 mg, 0,17 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió LiOH (53,0 mg, 2,3 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O (3:1) y se agitó enérgicamente durante 4 h. Los disolvente se evaporaron y el ácido 6-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico precipitó del MeOH:H<sub>2</sub>O (164,0 mg, rendimiento 66%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 246,02.

20 El procedimiento general de acoplamiento de amida descrito antes para la 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida se podría usar para preparar la N-(6-morfolinopiridin-2-il)-6-(tiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 64).

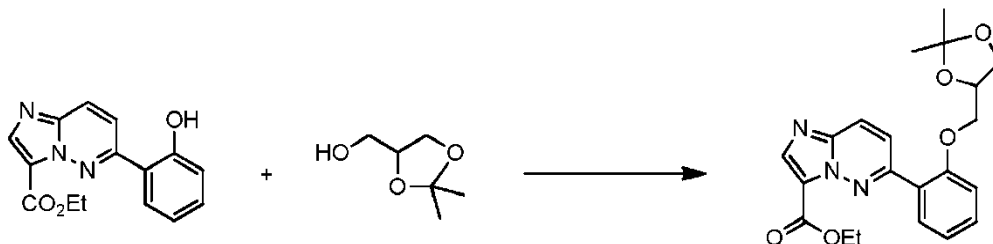
Ejemplo 12. Preparación de 6-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 367):

25 Etapa 1. Síntesis de 6-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



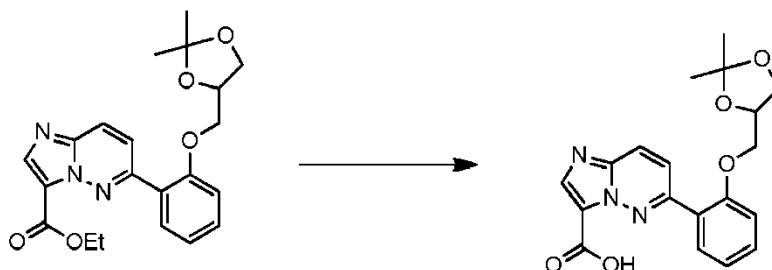
30 Una mezcla de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (200,0 mg, 0,89 mmol), ácido 2-hidroxifenilborónico (183,0 mg, 1,33 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (342,0 mg, 1,77 mmol), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (102,0 mg, 0,09 mmol) se recogió en dioxano (4 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El material bruto se purificó por destilación a vacío para dar el 6-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (120,0 mg, 47,8%). MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 283,1.

Etapa 2. Síntesis de 6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



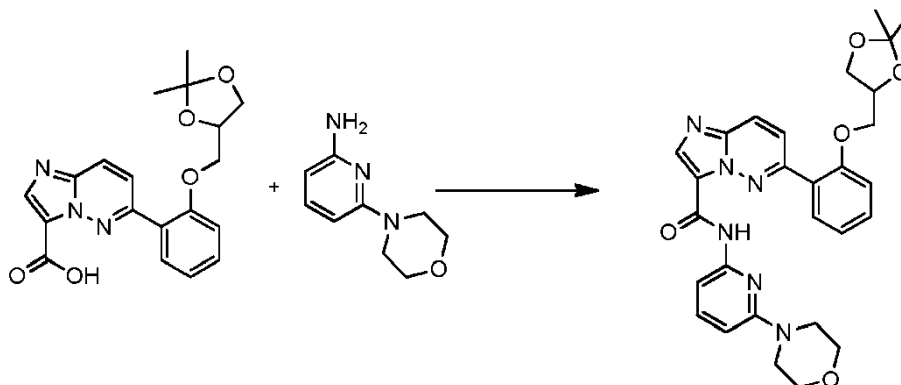
5 A una disolución de 6-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (50,0 mg, 0,18 mmol), y trifenilfosfina (55,6 mg, 0,21 mmol), se añadieron (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (25,7 mg, 0,19 mmol) y DIAD (27,7 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó en THF (2 ml) a 60°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el material bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el 6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo. MS (ESI) calculado para  $C_{21}H_{23}N_3O_5$ : 397,2.

Etapa 3. Síntesis de ácido 6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



10 El 6-(2-((2,2 -dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 5,03 mmol) se hidrolizó al ácido 6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico siguiendo el procedimiento general descrito antes (1,3 g, 69,9 %). MS (ESI) calculado para  $C_{19}H_{19}N_3O_5$ : 369,37.

Etapa 4. Síntesis de 6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

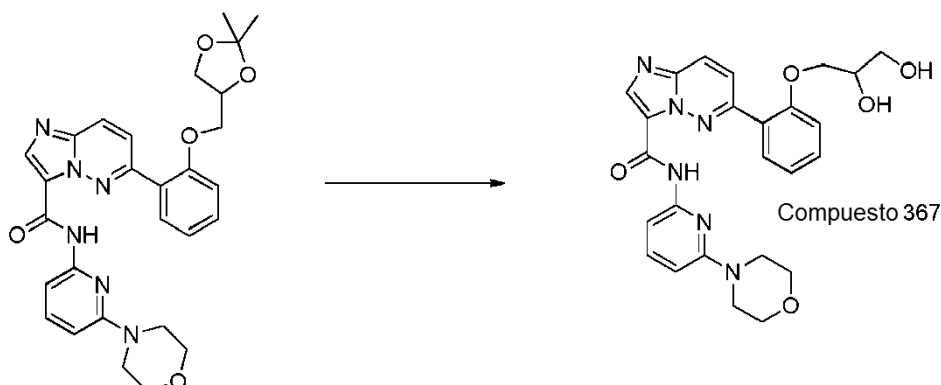


15 El ácido 6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (80,0 mg, 0,22 mmol) y la 6-morfolinopiridin-2-amina se acoplaron usando el procedimiento general de acoplamiento de amida mediado por HATU descrito antes para la preparación del compuesto 19 para dar la 6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (50,0 mg, 43%). MS (ESI) calculado para  $C_{28}H_{30}N_6O_5$ : 530,2.

20 Este procedimiento general se podría usar para preparar ácidos (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-, (R)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-, 6-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil) y 6-(2-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil)-N-(sustituido)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico sustituyendo el ácido 2-hidroxifenilborónico por el ácido borónico adecuado en la etapa 1, y sustituyendo el (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol por el alcohol adecuado en la etapa 2.

25

Etapa 5. Síntesis de 6-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

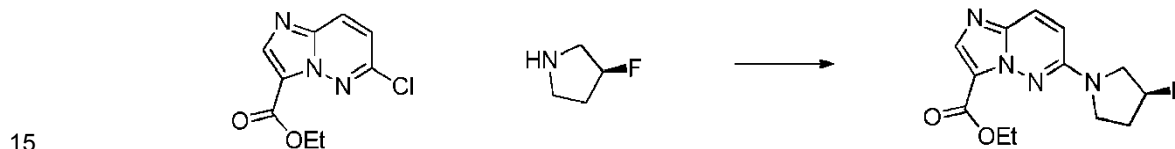


5 La 6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (50,0 mg, 0,09 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml), se añadió HCl (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Los disolvente se evaporaron, la mezcla se lavó, se recogió en disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y los sólidos resultantes se filtraron para dar la 6-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (40,0 mg, 90%). MS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 490,2; encontrado 491,1 [M+H].

10 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 6-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-N-(sustituido)-, 6-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-N-(sustituido)- y 6-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-N-(sustituido)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas.

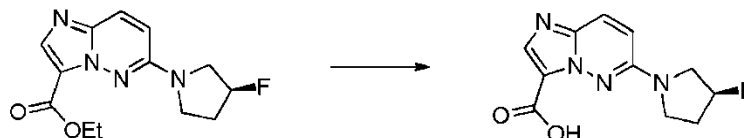
Ejemplo 13. Preparación de (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 487):

Etapa 1. Síntesis de (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



15 Una mezcla de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (500,0 mg, 2,22 mmol), hidrocloreuro de (S)-3-fluoropirrolidina (557,0 mg, 4,43 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,53 g, 11,08 mmol) en DMSO (50 ml) se calentó a 120°C durante 12 h. La mezcla se repartió entre H<sub>2</sub>O y EtOAc y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (300,0 mg, 49% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 278,12.

Etapa 2. Síntesis de ácido (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:

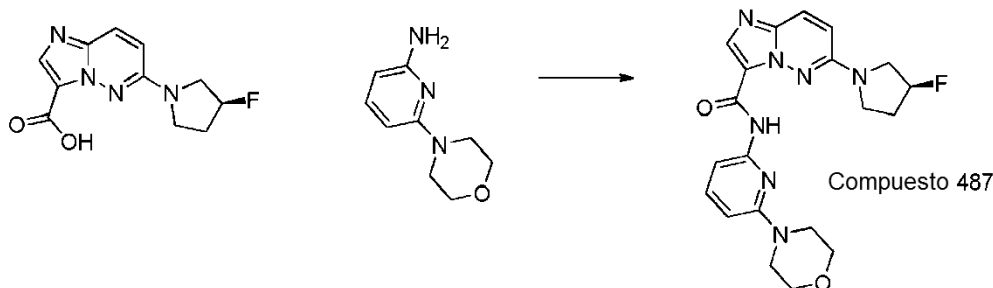


25 Una mezcla de (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (300,0 mg, 1,08 mmol) y NaOH (172,0 mg, 1,08 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (200 ml, 1:1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró y el pH se ajustó a 3 por la adición de HCl ac. al 2%. La mezcla se concentró para dar el ácido (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (240,0 mg, 69% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 250,09.

30 Este procedimiento general de acoplamiento seguido de hidrólisis del éster se podría usar para preparar una variedad de 6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-, 6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-, 6-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)-, 6-(3-dimetilpirrolidin-3-amina), 6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-, 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-, 6-(3-metilpirrolidin-1-il)-, 6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-, 6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-, 6-(3-fluoropiperidin-1-il)-, 6-(morfolín-1-il)-, 6-(3-metilmorfolín-1-il)-, 6-(3,5-dimetilmorfolín-1-il) y 6-(N-metilpiperazin-1-il)-, 6-(3-fluoropiperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilatos sustituyendo el hidrocloreuro de (S)-3-fluoropirrolidina por el resto amina adecuado en la etapa 1. Este procedimiento general se podría usar también para preparar el ácido (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico sustituyendo el 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato etilo por el 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo en la etapa 1.

35

Etapla 3. Síntesis de (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

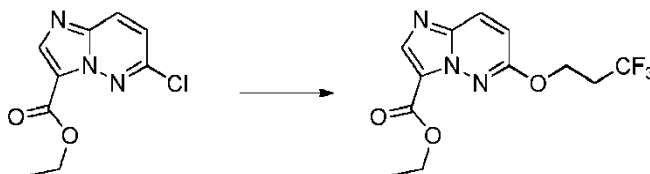


Una disolución de ácido (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (100,0 mg, 0,40 mmol), 6-morfolinopiridin-2-amina (107,0 mg, 0,60 mmol), DIPEA (103,0 mg, 0,80 mmol) y HATU (304,0 mg, 0,80 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 70°C durante 16 h. Se añadió H<sub>2</sub>O y el precipitado resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (45,0 mg, 27% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 411,18; encontrado: 412 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-, 6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-, 6-(3-dimetilpirrolidin-3-amina), 6-(pirrolidin-1-il)-, 6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-, 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-, 6-(3-metilpirrolidin-1-il)-, 6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-, 6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-, 6-(3-fluoropiperidin-1-il)-, 6-(morfolin-1-il)-, 6-(3-metilmorfolin-1-il)-, 6-(3,5-dimetilmorfolin-1-il)-, 6-(N-metilpiperazin-1-il) y 6-(3-fluoropiperidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas, así como 6-(sustituido)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 6-morfolinopiridin-2-amina por el resto amina adecuado y sustituyendo el ácido (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico por el resto ácido carboxílico adecuado. En los casos en los que el resto ácido carboxílico contiene un grupo glicerol protegido, se usa etapa de desprotección adicional como en los ejemplos previos.

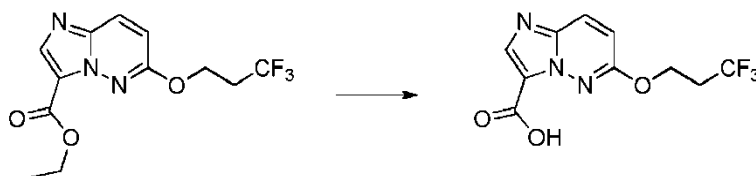
Ejemplo 14. Preparación de N-(piridin-3-il)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

Etapla 1. Síntesis de 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



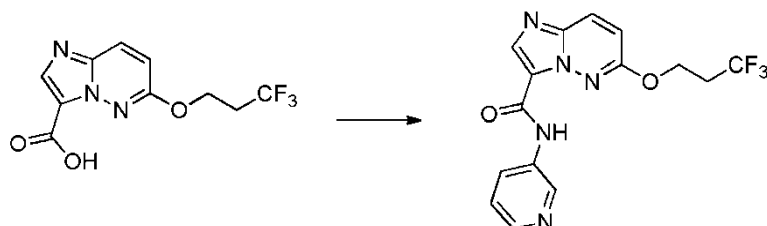
Al 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (19,9 mmol) en DMSO se añadió NaH (19,9 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente en atmósfera inerte durante 1 h. Se añadió 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 13,3 mmol) y la reacción se calentó a 100°C hasta completarse el acoplamiento. Después de purificación se obtuvo el 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,2 g, 45%). MS (ESI) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 303,08.

Etapla 2. Síntesis de ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



A una disolución de 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,96 mmol) en agua/THF (1:1) se añadió LiOH (474,0 mg, 19,79 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta completarse la hidrólisis. Después de purificación se obtuvo el ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (0,9 g, 83%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 275,05.

Etapla 3. Síntesis de N-(piridin-3-il)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

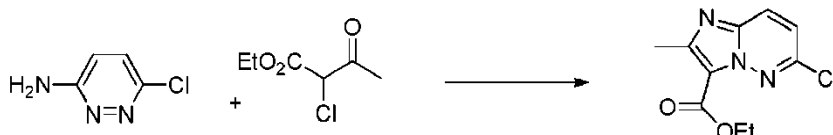


El ácido 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (100,0 mg, 0,36 mmol) se disolvió en DCM. Se añadieron DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo y la mezcla se dejó agitar 1 h o más. Se añadieron 3-aminopiridina y DIEA y tras completarse el acoplamiento la purificación dio la N-(piridin-3-il)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (60,0 mg, 47%). MS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{12}F_3N_5O_2$ : 351,09.

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 3-aminopiridina por la amina adecuada.

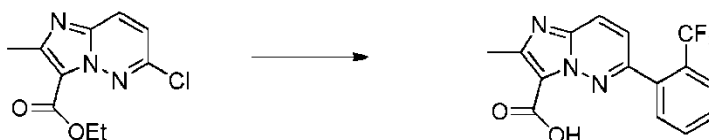
Ejemplo 15. Preparación de 2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 462):

Etapla 1. Síntesis de 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



La 6-cloropiridazin-3-amina (1,0 g, 7,72 mmol), 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (2,53 g, 15,4 mmol) y EtOH (15 ml) se calentaron a reflujo durante 24 h. Tras enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida. El material bruto se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para dar el 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (480,0 mg, 26%). MS (ESI) calculado para  $C_{10}H_{10}ClN_3O_2$ : 239,05.

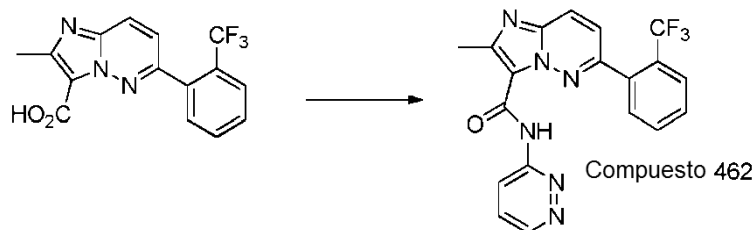
Etapla 2. ácido 2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



A una mezcla de 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato (5,26 g, 22 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (6,26 g, 32,5 mmol) en dioxano:EtOH:H<sub>2</sub>O (8:1:1, 100 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,4 g, 2,1 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,7 g, 42 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (400 ml) y se extrajo con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó, se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + MeOH al 0-10%). Este material se recogió en THF, se añadió LiOH (1,58 g, 66 mmol) en H<sub>2</sub>O y la mezcla se agitó durante 17 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se acidificó con HCl 3 N a pH 3. Esta suspensión acuosa se extrajo con EtOAc (2x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+MeOH al 0-10%) para dar el ácido 2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (4,5 g, 64%). MS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ : 321,1; encontrado 322,1 [M+H].

Este procedimiento general de acoplamiento seguido de hidrólisis del éster se podría usar para preparar una variedad de 2-metil-6-(3-trifluorometilfenil)-, 2-metil-6-(3-trifluorometoxifenil)-, 2-metil-6-(2-trifluorometoxifenil)-, 2-metil-6-(2-difluorometilfenil)-, 2-metil-6-(2-metilfenil)-, 2-metil-6-(3-metilfenil)-, 2-metil-6-(3-fluorofenil)-, 2-metil-6-(2-fluorofenil)-, 2-metil-6-(2-bromofenil)-, y 2-metil-6-(3-cianofenil)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilatos sustituyendo el ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico por el resto de ácido borónico o éster borónico adecuado.

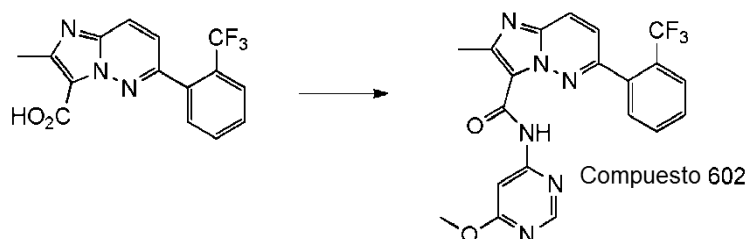
Etapa 3. Síntesis de 2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



5 El ácido 2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (1,1 g, 3,43 mmol), y HATU (2,6 g, 6,8 mmol) se recogieron en DMF (12 ml). Se añadieron piridazina-3-amina (530,0 mg, 5,57 mmol) y DIEA (1,3 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (12 ml) y el sólido se separó por filtración. El sólido se recogió en EtOAc y se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó, se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM + MeOH 0-5%) para dar la 2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (570,0 mg, 42%). MS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 398,1; encontrado: 399,1 [M+H].

10 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 2-metil-6-(3-trifluorometilfenil)-, 2-metil-6-(3-trifluorometoxifenil)-, 2-metil-6-(2-trifluorometoxifenil)-, 2-metil-6-(2-difluorometilfenil)-, 2-metil-6-(2-metilfenil)-, 2-metil-6-(3-metilfenil)-, 2-metil-6-(3-fluorofenil)-, 2-metil-6-(2-fluorofenil)-, 2-metil-6-(2-clorofenil)-, 2-metil-6-(2-bromofenil)-, y 2-metil-6-(3-cianofenil)-imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la piridazina-3-amina por el resto amina adecuado.

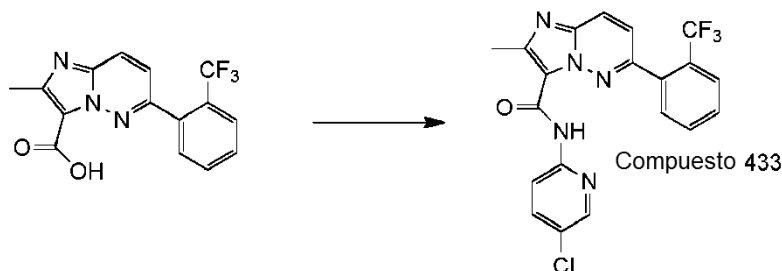
15 Ejemplo 16. Preparación de N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 602):



20 Un tubo de presión se cargó con una disolución de CDI (75,5 mg, 0,47 mmol) en dioxano (2 ml). Se añadió una disolución de ácido 2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (100,0 mg, 0,31 mmol) en dioxano:DMAC (1:1, 2 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 15 h. Después se añadió 6-metoxipirimidin-4-amina (117,0 mg, 0,93 mmol) y el calentamiento se continuó durante 3 d. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O y la suspensión se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+MeOH al 0-5%) para dar la N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (71,0 mg, 53%). MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 428,1; encontrado: 429,1 [M+H].

25 Este procedimiento general se podría usar para preparar la N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida y N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-metil-6-(2-(trifluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida.

Ejemplo 17. Preparación de N-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 433):



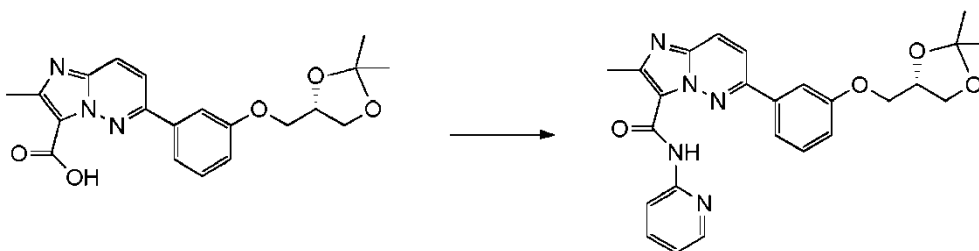
30 El ácido 2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (97,0 mg, 0,3 mmol) y HATU (228,0 mg, 0,6 mmol) se recogieron en ACN (2 ml) en un tubo de presión. Se añadieron 5-cloropiridina-2-amina (57,4 mg, 0,45 mmol) y piridina (0,1 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O y el sólido se separó por filtración para dar la N-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-6-(2-

(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (80,0 mg, 43%). MS (ESI) calculado para  $C_{20}H_{13}ClF_3N_5O$ : 431,08; encontrado: 432,1 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida, N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida y N-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida.

Ejemplo 18. Preparación de (R)-6-(3-(2,3-dihidropropoxi)fenil)-2-metil-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 772):

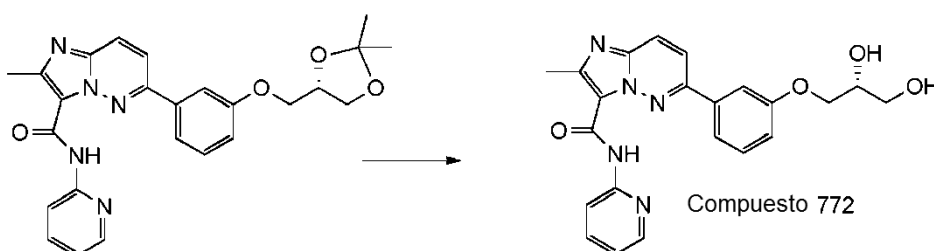
Etapa 1. Síntesis de (S)-6-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metil-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



El ácido (S)-6-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (100,0 mg, 0,261 mmol) y 2-aminopiridina (37,0 mg, 0,392 mmol) se acoplaron usando el procedimiento general de acoplamiento de amida mediado por HATU descrito antes para la preparación del compuesto 19, para dar la (S)-6-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metil-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (50,0 mg, 43%). MS (ESI) calculado para  $C_{25}H_{25}N_5O_4$ : 459,2.

Este procedimiento se podría usar para preparar el ácido (S)-6-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico y ácido (R)-6-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico haciendo reaccionar el 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato con ácido 3-hidroxifenilborónico. MS (ESI) calculado para  $C_{20}H_{21}N_3O_5$  383,15.

Etapa 2. Síntesis de (R)-6-(3-(2,3-dihidropropoxi)fenil)-2-metil-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

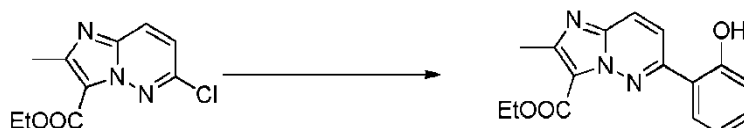


La (S)-6-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metil-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (50,0 mg, 0,108 mmol) se recogió en EtOH:HCl 3 N (3:1,4 ml). Esta disolución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se separó a presión reducida y el producto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la (R)-6-(3-(2,3-dihidropropoxi)fenil)-2-metil-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (20,0 mg, 50 %). MS (ESI) calculado para  $C_{22}H_{21}N_5O_4$ : 419,1; encontrado: 420,2 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 6-(3-(2,3-dihidropropoxi)fenil)-2-metil-N-(substituted)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 2-aminopiridina por la amina adecuada.

Ejemplo 19. Preparación de (R)-6-(2-(2,3-dihidropropoxi)fenil)-2-metil-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 815):

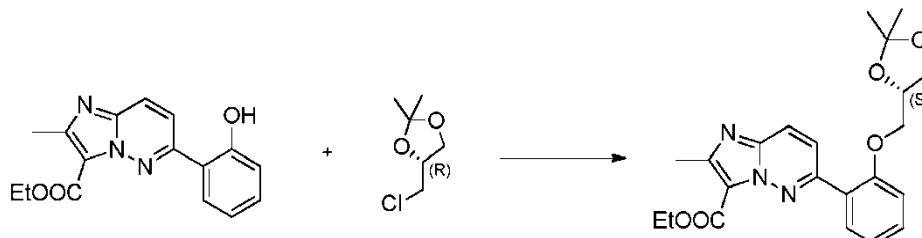
Etapa 1. Síntesis de 6-(2-hidroxifenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



Se añadieron a dimetoxietano desgasificado (DME) (150 ml) 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de

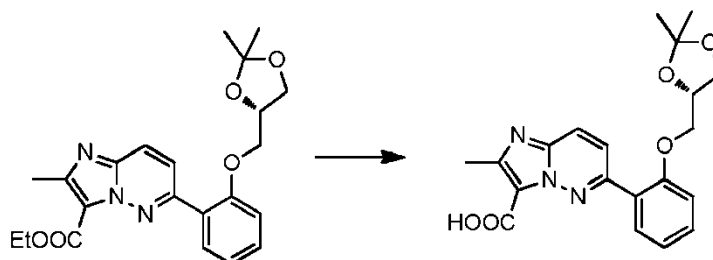
etilo (3,8 g, 15,9 mmol), ácido 2-hidroxifenilborónico (3,28 g, 23,8 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (697,0 mg, 0,95 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,38 g, 31,7 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para dar el 6-(2-hidroxifenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 40% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 297,1.

- 5 Etapa 2. Síntesis de (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



- 10 A una disolución de 6-(2-hidroxifenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 6,7 mmol) y (R)-4-clorometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,5 g, 10 mmol) en DMF (80 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,7 g, 27 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó a vacío y se añadió acetato de etilo:H<sub>2</sub>O (60 ml, 1:1) a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1) para dar el (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 72% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 411,2.

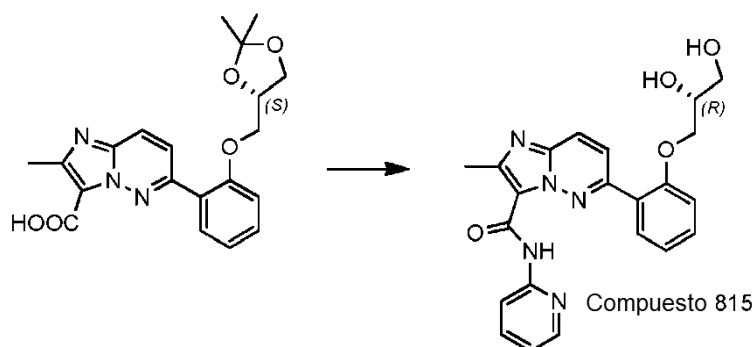
- 15 Etapa 3. Síntesis de ácido (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



- 20 Una disolución de (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,9 g, 4,6 mmol) y LiOH H<sub>2</sub>O (0,97 g, 23 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O (60 ml, 5:1) se agitó a 50°C durante la noche. Se separó el THF a vacío y el pH se ajustó a 4 usando HCl ac. 1 N. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para dar el ácido (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (1,4 g, 80% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 383,1.

- 25 Este procedimiento general se podría usar para preparar el ácido 6-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico sustituyendo el ácido 2-hidroxifenilborónico por el ácido 3-hidroxifenilborónico.

Etapa 4. Síntesis de (R)-6-(2-(2,3-dihidropropoxi)fenil)-2-metil-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



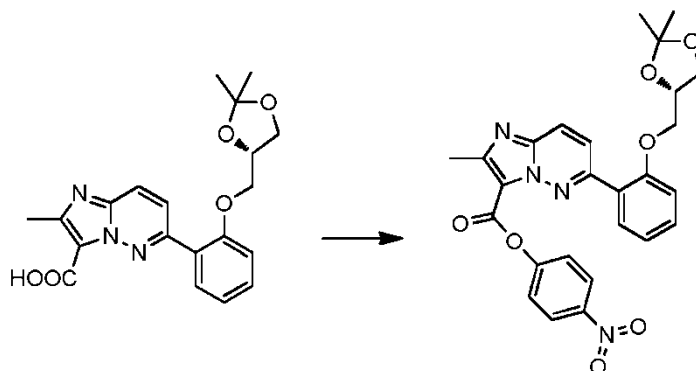
- 30 A una disolución de ácido (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (100,0 mg, 0,26 mmol), 2-aminopiridina (49,0 mg, 0,52 mmol) y HATU (198,0 mg, 0,52 mmol) en DMF



(1,5 ml) se añadió DIEA (0,2 ml), la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se añadió H<sub>2</sub>O y el precipitado resultante se filtró para dar el producto bruto. El producto bruto se recogió en EtOH:HCl 3 N (3:1) y se agitó durante la noche. Los disolvente se evaporaron y la purificación adicional usando HPLC preparativa de fase inversa proporcionó la (R)-6-(2-(2,3-dihidropropoxi)fenil)-2-metil-N-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida como un sólido blanco (16,4 mg, rendimiento 15% a lo largo de las dos etapas). MS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 419,1; encontrado 420,0 [M+H].

Ejemplo 20. Preparación de (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metil-N-(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 774):

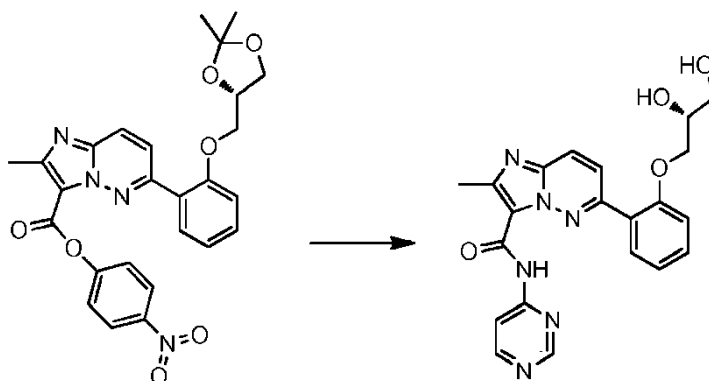
Etapa 1. Síntesis de (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de 4-nitrofenilo:



A una disolución de ácido (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (800,0 mg, 2,09 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (382,0 mg, 3,13 mmol) en 10 ml de DMF se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (600,0 mg, 3,13 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió 4-nitrofenol (294,0 mg, 2,09 mmol) a la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió disolución de carbonato sódico (50 ml) a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 20 ml, hasta que la capa acuosa era incoloro), salmuera y después se concentró a vacío para dar un sólido bruto, que se trituró en éter de petróleo:acetato de etilo (4:1) para dar el (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de 4-nitrofenilo en forma de un sólido blanco (0,15 g, 14% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 504,2.

Este procedimiento general se podría usar para preparar (S)-6-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de 4-nitrofenilo partiendo del ácido 6-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico.

Etapa 2. Síntesis de (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metil-N-(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



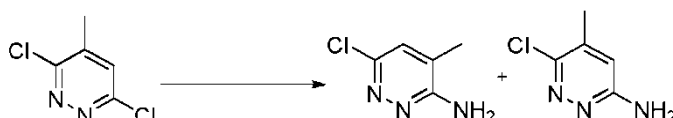
A una disolución de 4-aminopirimidina (17,5 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se añadió NaH (8,4 mg, 0,21 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min. El (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de 4-nitrofenilo (35,0 mg, 0,07 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para dar el producto bruto. La purificación adicional por TLC preparativa dio el (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de 4-nitrofenilo (30,2 mg, rendimiento 87%).

Este material se recogió en EtOH:HCl 3 N (3:1) y se agitó durante la noche. Los disolventes se evaporaron y se lavaron con disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, salmuera, para dar la (S)-6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-2-metil-N-(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida como un sólido blanco (15,0 mg, rendimiento de las dos etapas 50%). MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 420,1; encontrado: 421,2 [M+H].

- 5 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 6-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)- y 6-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-2-metil-N-(sustituido)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 4-aminopirimidina por la amina adecuada.

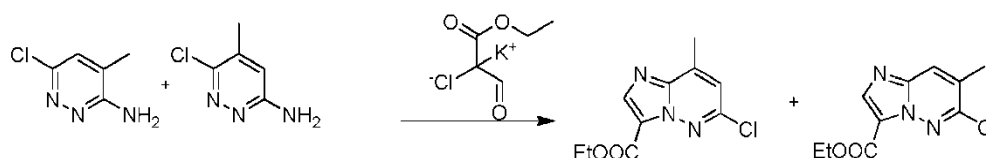
Ejemplo 21. Preparación de 8-metil-N-(piridin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 193):

- 10 Etapa 1. Síntesis de 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina (y 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina):



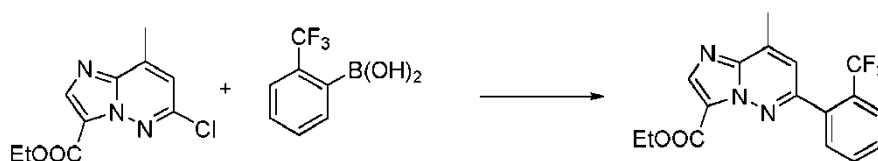
Una disolución del compuesto 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (20,0 g, 122,7 mmol) e hidróxido amónico en agua (86,60 g, 245 mmol) se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 h. La mezcla se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

- 15 Etapa 2. Síntesis de 6-cloro-8-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (y 6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo):



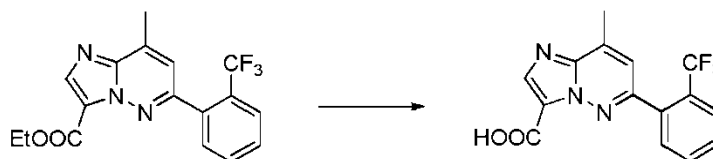
- 20 Una mezcla de la sal de potasio del 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo preparada usando el procedimiento anterior (13,14 g, 69,7 mmol), 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina y 6-cloro-4-metilpiridazina-3-amina (5,0 g, 34,8 mmol) se recogió en ácido sulfúrico concentrado (3,42 g, 34,8 mmol) y EtOH (600 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 h después de los cual se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para separar los regioisómeros 6-cloro-8-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo y 6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo con los que se continuó como regioisómeros individuales.

- 25 Etapa 3. Síntesis de 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



- 30 Una disolución de 6-cloro-8-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 6,26 mmol), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (2,38 g, 12,52 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,362 g, 0,313 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,08 g, 12,52 mmol) en una mezcla de disolventes (dioxano: EtOH:H<sub>2</sub>O) se calentó a 100°C durante aproximadamente 30 h. Se añadió agua y el sólido se purificó por cromatografía en columna para dar el 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo. MS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 349,10.

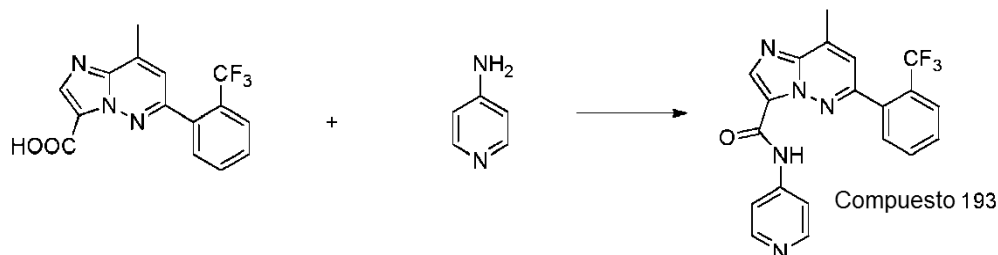
Etapa 4. Síntesis de ácido 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



- 35 A una disolución de 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,29 mmol) en THF (5 ml) y H<sub>2</sub>O (5,00 ml) se añadió NaOH (0,18 g, 4,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h. Los disolventes se separaron a presión reducida y se añadió HCl acuoso al 2% para llegar a pH = 3. El sólido se separó por filtración para dar el ácido 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico. MS (ESI)

calculado para  $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ : 321,1.

Etapla 5. Síntesis de 8-metil-N-(piridin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

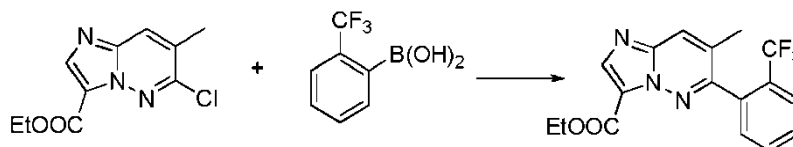


- 5 El ácido 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (40,0 mg, 0,13 mmol) y la 4-amino piridina (16,0 mg, 0,16 mmol) se acoplaron usando la reacción general de acoplamiento de amida descrita antes para el compuesto 19, para dar la 8-metil-N-(piridine-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (18 mg, 36% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{20}H_{14}F_3N_5O$ : 397,1; encontrado: 397,9 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 8-metil-N-(piridine-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 4-amino piridina por la amina adecuada.

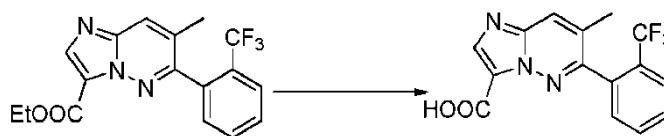
- 10 Ejemplo 22. Preparación de 7-metil-N-(piridin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 223):

Etapla 1. Síntesis de 7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



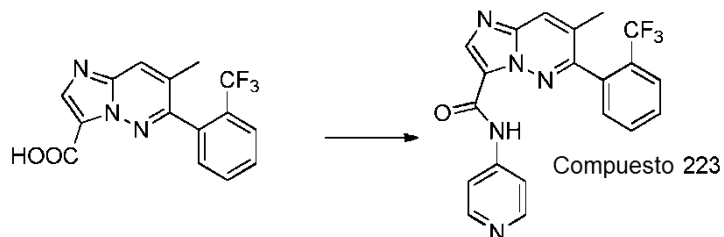
- 15 A una mezcla de 6-cloro-7-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,17 mmol) preparado antes, ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (0,95 g, 5,01 mmol),  $K_3PO_4$  (2,66 g, 12,52 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (0,19 g, 0,21 mmol) y X-Phos (0,2 g, 0,42 mmol) se añadió dioxano (4 ml) y la mezcla se calentó a 120°C durante aproximadamente 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente y concentrar a presión reducida, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el 7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo. MS (ESI) calculado para  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ : 349,10.

- 20 Etapla 2. Síntesis de ácido 7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



- 25 El 7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,429 mmol) se hidrolizó usando el procedimiento general descrito antes para la preparación de ácido 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico para dar el ácido 7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico. MS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ : 321,1.

Etapla 3. Síntesis de 7-metil-N-(piridin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

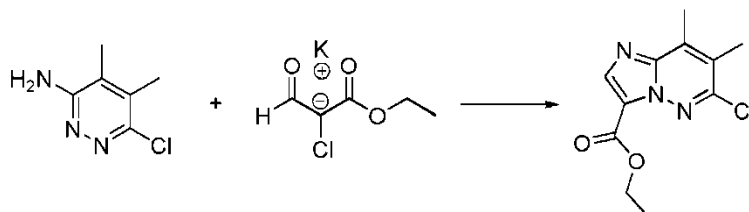


- 30 El ácido 7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (50,0 mg, 0,16 mmol) y la 4-amino piridina (23,0 mg, 0,24 mmol) se acoplaron usando la reacción general de acoplamiento de amina descrita antes para dar la 7-metil-N-(piridin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (45,0 mg, 73% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{20}H_{14}F_3N_5O$ : 397,1; encontrado: 397,9 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 7-metil-N-(substituted)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 4-aminopiridina por la amina adecuada

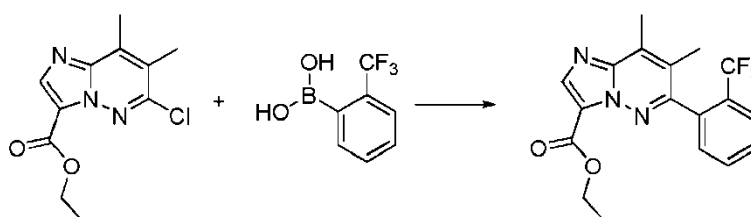
Ejemplo 23. Preparación de (*R*)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 387):

5 Etapa 1. Síntesis de 6-cloro-7,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



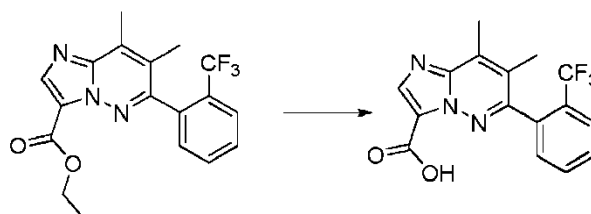
Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,14 ml, 21,4 mmol) a EtOH (39 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió la sal de potasio del 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (7,81 g, 41,4 mmol) seguido de la 6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (2,11 g, 13,4 mmol). La reacción se dejó agitar a 0°C durante 5 min, después se calentó a temperatura ambiente durante 5 min, y después se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. Se añadió agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en pentano 0-100%) dio el 6-cloro-7,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,41 g, 42%). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 253,06; encontrado: 254 [M+H].

15 Etapa 2. Síntesis de 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



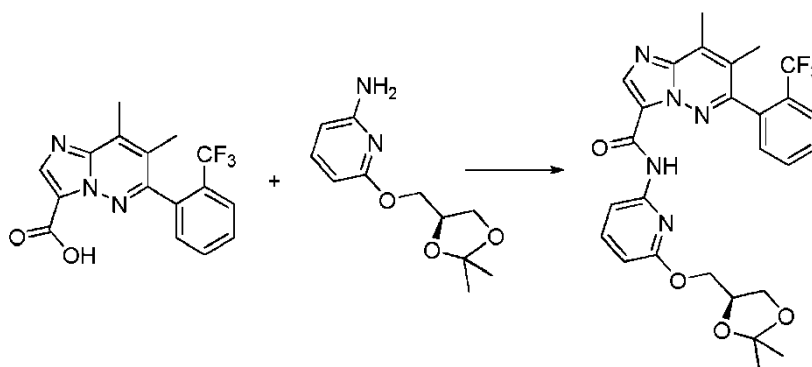
Se pesaron 6-cloro-7,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (750,0 mg, 2,96 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (562,0 mg, 2,96 mmol) en un vial de microondas de 5 ml. Se añadieron dicitohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (97,0 mg, 0,236 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,88 g, 8,87 mmol) y la mezcla se suspendió en dioxano (3,6 ml) y agua (0,36 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min, se añadió tris(dibencilideno)acetona)dipaladio(0) (108,0 mg, 0,118 mmol) y la mezcla se purgó 5 min más con nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 120°C en el microondas durante 1,5 h. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 10 min, y después se extrajo con EtOAc (3x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en pentano al 0-100%) dio el 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (726,0 mg, 68%). MS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 363,12; encontrado: 364 [M+H].

Etapa 3. Síntesis de ácido 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



Se disolvió 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (726,0 mg, 2,0 mmol) en THF (38 ml). Se añadió gva (47 ml), seguido de LiOH (239,0 mg, 9,98 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió HCl acuoso 1,0 N (10,1 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el ácido 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (700,0 mg, cuant.). MS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 335,09; encontrado: 336 [M+H].

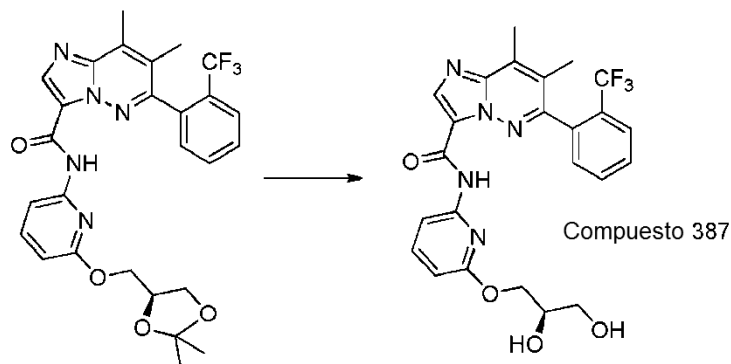
Etapa 4. Síntesis de (S)-N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



5 El ácido 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (150,0 mg, 0,445 mmol) y la (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (82,0 mg, 0,45 mmol) se acoplaron según el procedimiento de acoplamiento general de amida dado antes, para dar le (S)-N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (197,0 mg, 81%). MS (ESI) calculado para  $C_{27}H_{26}F_3N_5O_4$ : 541,19; encontrado: 542 [M+H].

10 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(sustituido)-7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina por la amina adecuada.

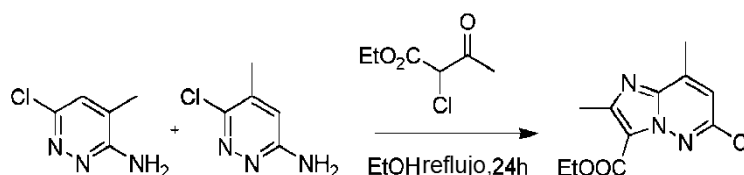
Etapa 5. Síntesis de (R)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



15 La (S)-N-(6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)-7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (197,0 mg, 0,36 mmol) se disolvió en THF (7,8 ml). Se añadió HCl (ac.) concentrado (0,12 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron agua (5 ml) y disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/ $CH_2Cl_2$  al 0-10%) para dar la (R)-N-(6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)-7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (53,0 mg, 29%). MS (ESI) calculado para  $C_{24}H_{22}F_3N_5O_4$ : 501,16; encontrado: 502 [M+H].

Ejemplo 24. Primera preparación de 2,8-dimetil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 428):

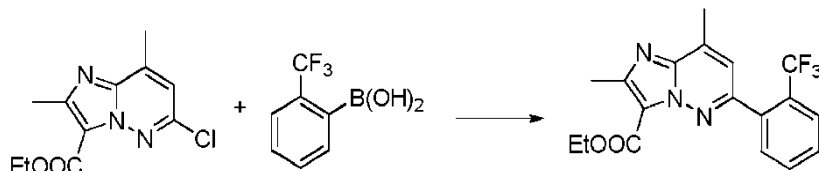
25 Etapa 1. Síntesis de 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (y 6-cloro-2,7-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo):



Una mezcla (50,0 g, 349 mmol) de 6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina y 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina se disolvió en

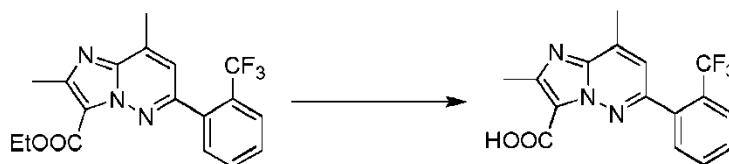
EtOH (600 ml). Se añadió 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (114,0 g, 680 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h, seguido de concentración. Se añadieron agua (500 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para separar los isómeros de metilo, dando el 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo puro (9,4 g, 10%). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 253,06; encontrado: 253,96 [M+H].

Etapa 2. Síntesis de 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



El 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (7,4 g, 29 mmol), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (6,6 g, 35 mmol), carbonato de cesio (19,0 g, 58 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,3 g, 3 mmol) se disolvieron en una mezcla de dioxano: agua (4:1) más 10 gotas de EtOH. La mezcla se calentó a 75°C durante 5 h, y después se concentró. Se añadió agua (200 ml) y esta se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó en gel de sílice para dar el 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (8,0 g, 75%). MS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 363,12.

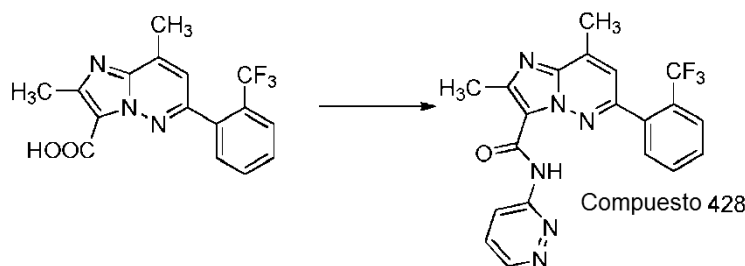
Etapa 3. Síntesis de ácido 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



El 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (8,0 g, 22 mmol) se disolvió en dioxano (100 ml). Se añadió NaOH (1,76 g, 44 mmol) en agua (100 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 h, y después se concentró. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se filtró. El pH se ajustó a 5 con HCl acuoso. La mezcla se filtró de nuevo y el sólido se secó a vacío para dar el ácido 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (6,2 g, 75%). MS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 335,09; encontrado: 335,98 [M+H].

Este procedimiento general de acoplamiento seguido de hidrólisis del éster se podría usar para preparar una variedad de carboxilatos, que incluían 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)- y 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilatos, sustituyendo el ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico por el resto de ácido borónico o éster borónico adecuado.

Etapa 4. Síntesis de 2,8-dimetil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



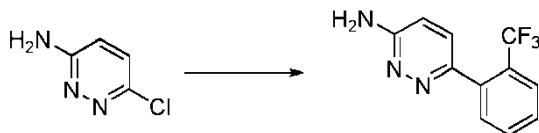
El ácido 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (150,0 mg, 0,45 mmol) se disolvió en DMF (2,4 ml). Se añadió HATU (255,0 mg, 0,67 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,312 ml, 1,79 mmol). Se suspendió 3-aminopiridazina-HCl (59,0 mg, 0,45 mmol) en DMF (2,4 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,45 mmol) a la mezcla de reacción. Esta se calentó a 60°C y se dejó agitar en atmósfera de nitrógeno durante 3,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (6 ml), y después se añadió agua (10 ml). Esta se extrajo con EtOAc (3x20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0 - 10% para dar la 2,8-dimetil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (19,6 mg, 11%). MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 412,13; encontrado: 413,2 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)- y 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 3-aminopiridazina por el

resto amina adecuado.

Ejemplo 25. Preparación de (*R*)-8-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 773):

Etapas 1. Síntesis de 6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-amina:

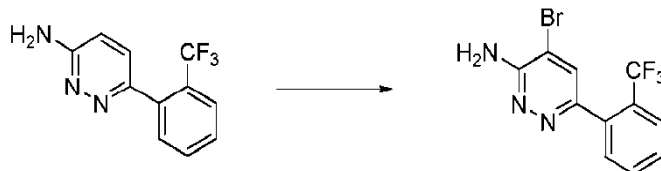


5

Se añadieron 6-cloropiridazin-3-amina (10,0 g, 77,2 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (29,3 g, 154,4 mmol) a un matraz de 250 ml. Se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (50,3 g, 154,4 mol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3,5 g, 3,82 mmol), y XPhos (1,8 g, 3,82 mmol) seguido de dioxano (100 ml) y agua (20 ml). La reacción se calentó a 100°C durante 3 h, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se volvió a suspender en DCM (500 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato (150 ml), y después salmuera (150 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc:PE 2:1) para dar la 6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-amina (14,0 g, 76%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3$ : 239,07.

10

Etapas 2. Síntesis de 4-bromo-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-amina:

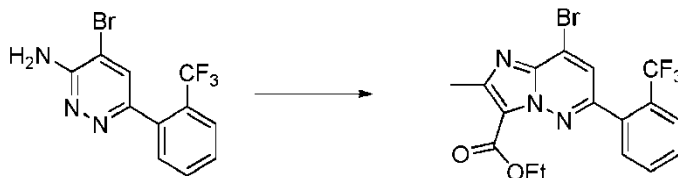


15

Se suspendieron 6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-amina (3,0 g, 12,55 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (2,1 g, 25,1 mmol) en MeOH (30 ml). Se añadió gota a gota  $\text{Br}_2$  (3,0 g, 0,96 ml, 18,8 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente, después se vertió en bicarbonato (300 ml) después de lo cual se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar la 4-bromo-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-amina (3,8 g, 95%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrF}_3\text{N}_3$ : 316,98.

20

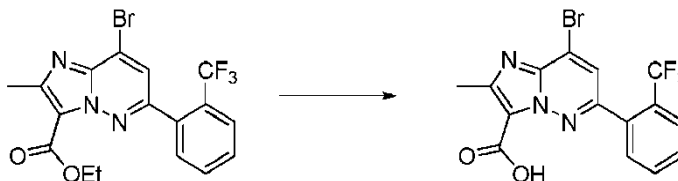
Etapas 3. Síntesis de 8-bromo-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



25

Se disolvió 4-bromo-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-amina (500,0 mg, 1,57 mmol) en EtOH (3,0 ml). Se añadió 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (285,0 mg, 1,73 mmol) y la reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/pentano al 0-100%) para dar el 8-bromo-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (246,0 mg, 36%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 427,01; encontrado: 428 [M+H].

Etapas 4. Síntesis de ácido 8-bromo-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:

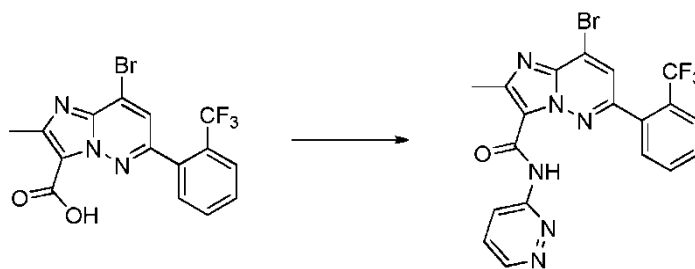


30

Se disolvió 8-bromo-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (246,0 mg, 0,573 mmol) en THF (11,0 ml). Se añadió agua (13,0 ml), seguido de hidróxido de litio (55,0 mg, 2,29 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se añadió HCl acuoso (1,0 N, 2,4 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron a vacío para dar el ácido 8-bromo-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (242,0 mg, cuant.). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : 398,98.

35

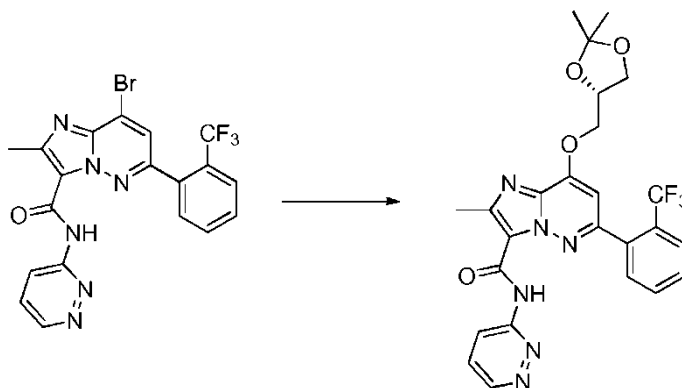
Etapa 5. Síntesis de 8-bromo-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



5 Se disolvió ácido 8-bromo-2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (75,0 mg, 0,187 mmol) en MeCN (2,0 ml) en un vial. Se añadieron HATU (107,0 mg, 0,281 mmol), piridina (44,0 mg, 0,562 mmol), y 3-aminopiridazina (54,0 mg, 0,562 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 50°C durante 1 h, después a 80°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió bicarbonato (4 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH/DCM al 0-10%) para dar la 8-bromo-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (53,0 mg, 60%). MS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 476,02; encontrado: 477 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 8-bromo-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(substituted)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 3-aminopiridazina por la amina adecuada.

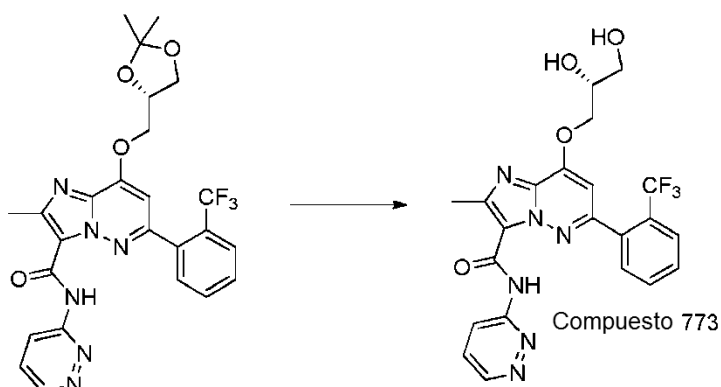
15 Etapa 6. Síntesis de (S)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



20 Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 14,0 mg, 350 mmol) en THF (2,0 ml). Se añadió gota a gota (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (46,0 mg, 0,350 mmol) a lo largo de 5 min. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 8-bromo-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (53,0 mg, 0,111 mmol) en THF (2,0 ml). La reacción se dejó agitar durante 30 min a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 1,5 h, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH/DCM al 0-10%) para dar la (S)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (50,0 mg, 84%). MS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 528,17; encontrado: 529 [M+H].



Etapa 7. Síntesis de (*R*)-8-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

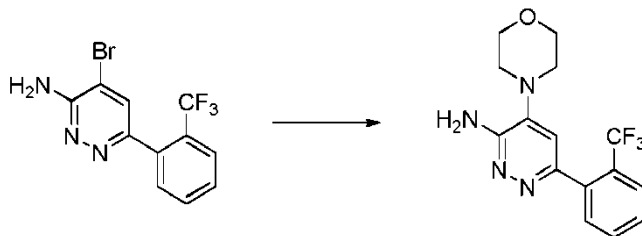


5 Se disolvió (*S*)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (50,0 mg, 0,09 mmol) en THF (2,1 ml). Se añadió HCl concentrado (0,031 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, y durante este tiempo se formó un precipitado naranja. Se añadieron bicarbonato y agua (5 ml de cada uno), y el precipitado se disolvió, seguido de la formación de un nuevo precipitado (blanco). Se añadió más agua (35 ml) y la mezcla se dejó reposar 10 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío. Después el sólido se purificó por trituración con EtOH, se filtró y se lavó con EtOH y después éter dietílico, y se secó a vacío para dar la (*R*)-8-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (6,5 mg, 14%). MS (ESI) calculado para  $C_{22}H_{19}F_3N_6O_4$ : 488,14; encontrado: 489 [M+H].

15 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 8-(2,3-dihidroxiopropoxi)-2-metil-N-(piridazin-3-il)-6-(substituted)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la 3-aminopiridazina por la amina adecuada en la etapa 5 descrita antes.

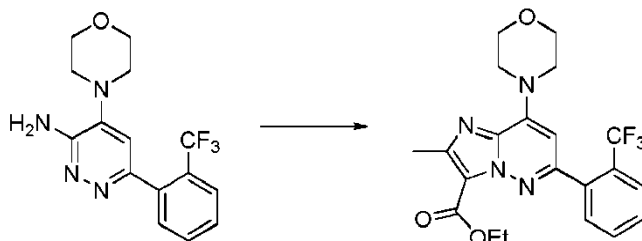
Ejemplo 26. Preparación de 2-metil-8-morfolino-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 738):

Etapa 1. Síntesis de 4-morfolino-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-amina:



20 Se disolvió 4-bromo-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-amina (100,0 mg, 0,314 mmol) en DMSO (2,7 ml). Se añadió morfolina (0,27 ml, 3,14 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de calentamiento a 110°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y concentraron a vacío para dar la 4-morfolino-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-amina (119,0 mg, cuant.) que se usó sin más purificación. MS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{15}F_3N_4O$ : 324,12; encontrado: 325 [M+H].

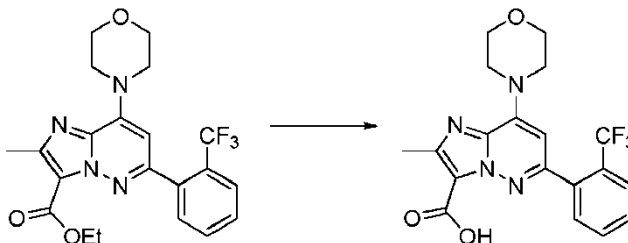
Etapa 2. Síntesis de 2-metil-8-morfolino-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



30 Se disolvieron 4-morfolino-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-amina (59,0 mg, 0,183 mmol) y 2-cloroacetoacetato de etilo (33,0 mg, 0,201 mmol) en EtOH (1,0 ml) y se calentaron a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 26 h. La

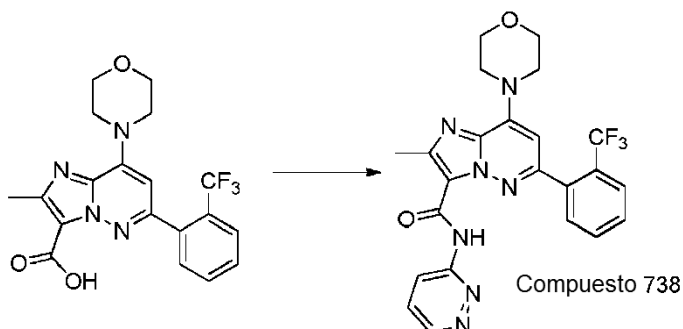
reacción se enfrió a temperatura ambiente, haciendo que se formara un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOH frío, después éter dietílico y se secó a vacío para dar el 2-metil-8-morfolino-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (26,0 mg, 33%). MS (ESI) calculado para  $C_{21}H_{21}F_3N_4O_3$ : 434,16; encontrado: 435 [M+H].

5 Etapa 3. Síntesis de ácido 2-metil-8-morfolino-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



10 Se suspendió 2-metil-8-morfolino-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (26,0 mg, 0,060 mmol) en THF (1,2 ml), agua (2,4 ml) y MeOH (1 ml). Se añadió hidróxido de lito (7,0 mg, 0,300 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Se añadió HCl (1,0 N, 0,35 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el ácido 2-metil-8-morfolino-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (23,0 mg, 95%). MS (ESI) calculado para  $C_{19}H_{17}F_3N_4O_3$ : 406,13; encontrado: 407 [M+H].

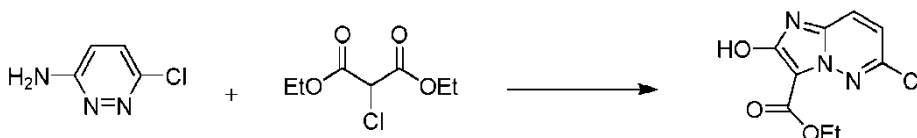
15 Etapa 4. Síntesis de 2-metil-8-morfolino-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:



20 Se disolvieron ácido 2-metil-8-morfolino-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (23,0 mg, 0,057 mmol) y 3-aminopiridazina (16,0 mg, 0,170 mmol) en MeCN (1,2 ml). Se añadieron HATU (32,0 mg, 0,085 mmol) y piridina (0,014 ml, 0,170 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 50°C durante 1 h, después a 80°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron bicarbonato (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x5 ml) pero había precipitado en la capa orgánica. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico, y se secó a vacío para dar la 2-metil-8-morfolino-N-(piridazin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (8,0 mg, 29%). MS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{20}F_3N_7O_2$ : 483,16; encontrado: 484 [M+H].

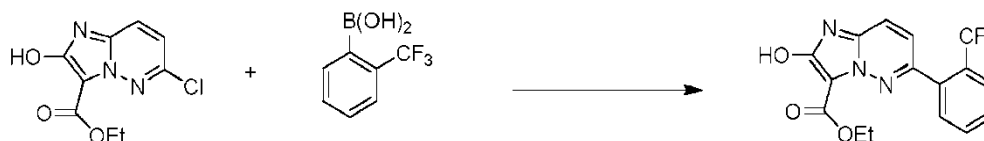
25 Ejemplo 27. Preparación de 2-hidroxi-N-(piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

Etapa 1. Síntesis de 6-cloro-2-hidroxiimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



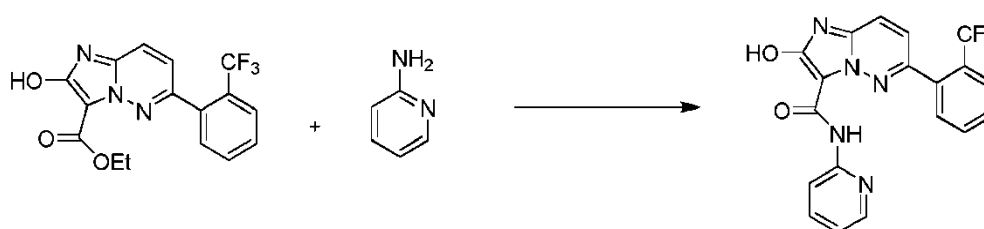
30 Una mezcla de 6-cloropiridazin-3-amina (2,0 g, 15,44 mmol) y 2-cloromalonato de dietilo (4,51 g, 23,16 mmol) en EtOH (30 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar una mezcla 2:1 de 6-cloropiridazin-3-amina y 6-cloro-2-hidroxiimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo que se usó sin más purificación. MS (ESI) calculado para  $C_9H_8ClN_3O_3$ : 241,03.

Etapa 2. Síntesis de 2-hidroxi-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



Una mezcla de 6-cloro-2-hidroxiimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (500,0 mg, 2,069 mmol), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (786,0 mg, 4,14 mmol),  $K_3PO_4$  (878,0 mg, 4,14 mmol),  $Pd_2dba_3$  (189,0 mg, 0,21 mmol), y X-Phos (197,0 mg, 0,41 mmol) se recogió en dioxano (30 ml),  $H_2O$  (8 ml), EtOH (4 ml). La mezcla se calentó a 130°C durante 24 h. Los sólido se filtraron y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el 2-hidroxi-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo. MS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{12}F_3N_3O_3$ : 351,1.

Etapa 3. Síntesis de 2-hidroxi-N-(piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida:

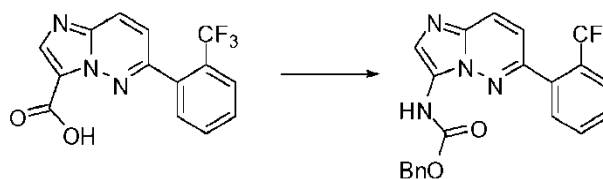


Una mezcla de 2-hidroxi-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (100,0 mg, 0,285 mmol), y piridin-2-amina (54 mg, 0,57 mmol) se calentó a reflujo en tolueno (10 ml) durante 24 h. Después se añadió NaH (14 mg, 0,57 mmol) y se continuó calentando a reflujo durante otras 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar la 2-hidroxi-N-(piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (55 mg, 48%). MS (ESI) calculado para  $C_{19}H_{12}F_3N_5O_2$ : 399,1; encontrado 399,9 [M+H].

Este método general de acoplamiento se podría usar para preparar una variedad de 2-hidroxi-N-(substituted)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la piridina-2-amina por la amina adecuada.

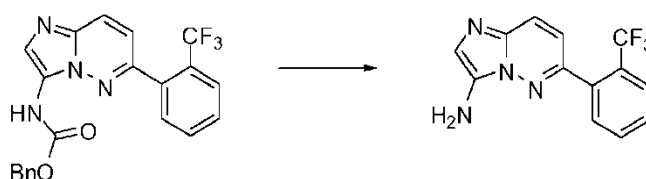
Ejemplo 28. Preparación de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirazina-2-carboxamida:

Etapa 1. Síntesis de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamato de bencilo:



A una disolución de ácido 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (1,70 g, 5,53 mmol) en tolueno (22 ml) se añadieron difenilfosforilamida (1,20 ml, 5,53 mmol), y trietilamina (1,20 ml, 8,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió alcohol bencílico (630  $\mu$ l, 6,08 mmol) y se continuó calentando durante 16 h. La mezcla se vertió en ácido cítrico (al 5% ac.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron. El residuo bruto se purificó por MPLC eluyendo con pentano/EtOAc (0-100%) para dar la 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina. (1,07 g, 47% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$  (m/z): 412,11; encontrado: 413 [M+H].

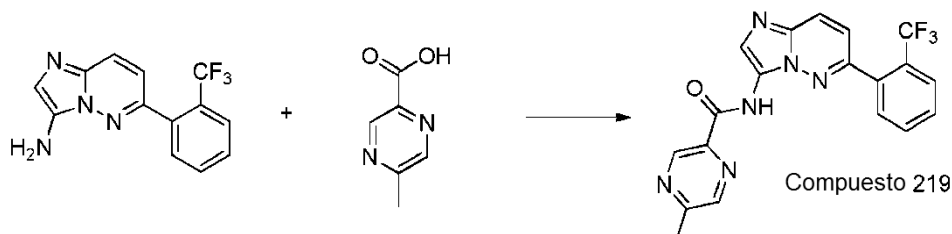
Etapa 2. Síntesis de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina:



Se añadió Pd/C al 10% en peso (200 mg) a una disolución desgasificada de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamato de bencilo (1,07 g, 2,59 mmol) en THF/MeOH (40 ml, 1:1). La mezcla se hidrogenó con

presión de balón a 25°C durante 16 h. El catalizador se separó por filtración y la mezcla se concentró. El residuo bruto se purificó por MPLC eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0-5%) para dar la 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (651 mg, 90% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (m/z): 278,08; encontrado: 279 [M+H].

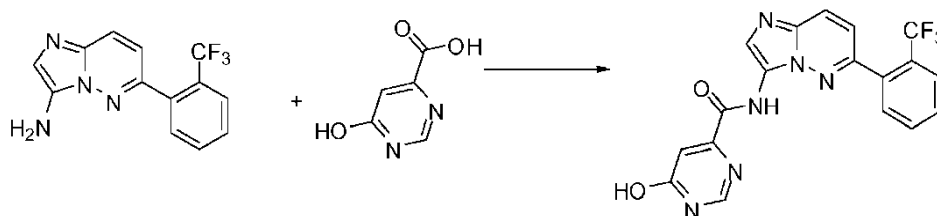
- 5 Etapa 3. Síntesis de 5-metil-N-(6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 219):



- 10 Se añadió HATU (109 mg, 0,029 mmol) a una disolución de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (50,0 mg, 0,18 mmol), ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (37,0 mg, 0,27 mmol), y DIEA (78 µl, 0,44 mmol) en DMAC (7 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (45 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó a vacío. El residuo bruto se purificó por MPLC eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0-5%). El producto se purificó más por recristalización en CH<sub>3</sub>CN para dar la 5-metil-N-(6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirazina-2-carboxamida (55,0 mg, 77% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (m/z): 398,11; encontrado: 399 [M+H].

- 15 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirazina-2-carboxamidas sustituyendo el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico por el resto de carboxílico ácido adecuado.

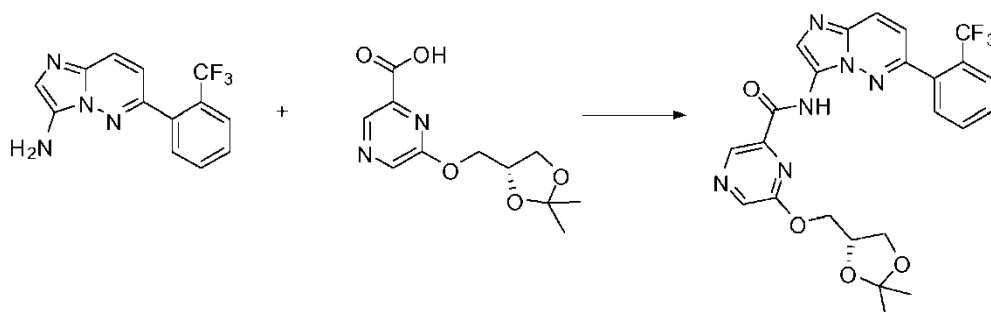
Ejemplo 29. Preparación de 6-hidroxi-N-(6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirimidina-4-carboxamida:



- 20 Se añadió HATU (203,0 mg, 0,53 mmol) a una disolución de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (93,0 mg, 0,33 mmol), ácido 6-hidroxipirimidina-4-carboxílico (70,0 mg, 0,50 mmol), y piridina (81 µl, 1,00 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 h. Se añadió H<sub>2</sub>O y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó a vacío. El residuo bruto se recristalizó en CH<sub>3</sub>CN para dar la 6-hidroxi-N-(6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirimidina-4-carboxamida (73,0 mg, 55% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 400,09; encontrado: 401 [M+H].

Ejemplo 30. Preparación de hidrocloreto de la (S)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-N-(6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirazina-2-carboxamida:

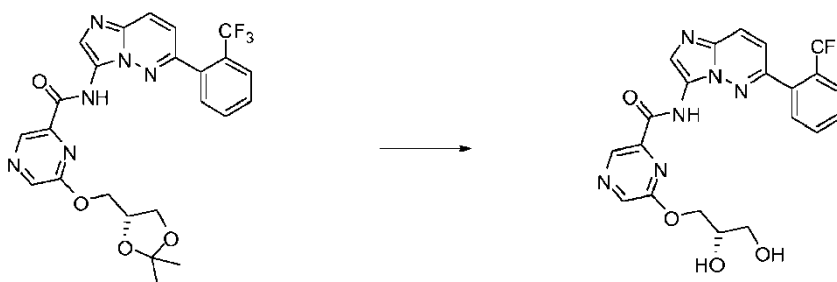
- 30 Etapa 1. Síntesis de (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirazina-2-carboxamida:



Se añadió HATU (200,0 mg, 0,053 mmol) a una disolución de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-

amina (91,0 mg, 0,33 mmol), ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico (125,0 mg, 0,49 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (150  $\mu$ l, 0,82 mmol) en dimetilacetamida (DMAC) (6 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. Se añadió H<sub>2</sub>O y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó a vacío. El residuo bruto se purificó por MPLC eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0-5%) para dar la (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-*N*-(6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)pirazina-2-carboxamida (113,0 mg, 67% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (m/z): 514,16; encontrado: 515 [M+H].

Etapa 2. Síntesis de hidrocloreto de la (*S*)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-*N*-(6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)pirazina-2-carboxamida:

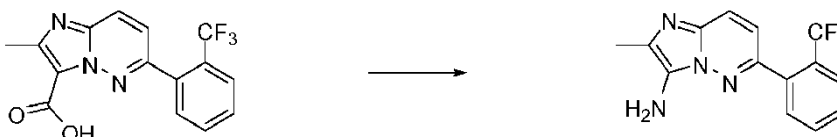


Se añadió HCl 3 N (100 ml, 0,30 mmol) a una suspensión de (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-*N*-(6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)pirazina-2-carboxamida (113,0 mg, 0,22 mmol) en EtOH (10 ml). La mezcla se calentó a 60°C hasta que la mezcla se hizo homogénea y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo bruto se recristalizó en CH<sub>3</sub>CN para dar el hidrocloreto de la (*S*)-6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-*N*-(6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)pirazina-2-carboxamida (87,0 mg, 78% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (m/z): 474,13; encontrado: 475 [M+H].

Este procedimiento general de acoplamiento seguido de la desprotección del ácido se podría usar para preparar una variedad de 6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-carboxamidas sustituidas sustituyendo el ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico por el resto ácido adecuado en la etapa 1.

Ejemplo 31. Preparación de *N*-(2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)picolinamida:

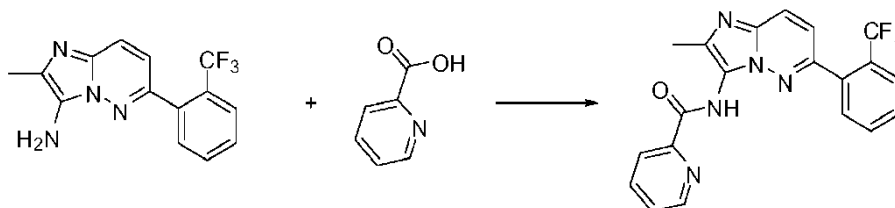
Etapa 1. Síntesis de 2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina:



A una disolución de ácido 2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carboxílico (3,50 g, 10,89 mmol) en DMF (100 ml) se añadió difenilfosforilamida (4,50 g, 16,34 mmol) y trietilamina (2,20 g, 21,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1,5 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (2 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O fría (250 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar la 2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina. (2,0 g, 63% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (m/z): 292,09.

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de *N*-(2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)- y *N*-(2-metil-6-(2-clorofenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-aminas partiendo del resto ácido carboxílico adecuadamente sustituido.

Etapa 2. Síntesis de *N*-(2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)picolinamida:



Una disolución de 2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina (75,0 mg, 0,26 mmol), ácido picolínico (32,0 mg, 0,26 mmol), DIPEA (99,0 mg, 0,77 mmol) y HATU (124,0 mg, 0,51 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 60°C durante 12 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (30 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con MeOH para dar la *N*-(2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)picolinamida (38,0 mg, 37%). MS (ESI)

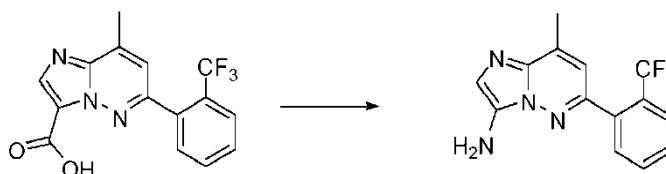
calculado para  $C_{20}H_{14}F_3N_5O$  (m/z): 397,12; encontrado: 398 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(2-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-, N-(2-metil-6-(2-clorofenil)-imidazo[1,2-b]-amidas sustituidas sustituyendo el ácido picolínico por el ácido carboxílico adecuado. En el caso en que incluye un resto de glicerol, se requiere una etapa de desprotección adicional (véase la etapa 2 de la preparación previa).

5

Ejemplo 32. Preparación de N-(8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida (Compuesto 407):

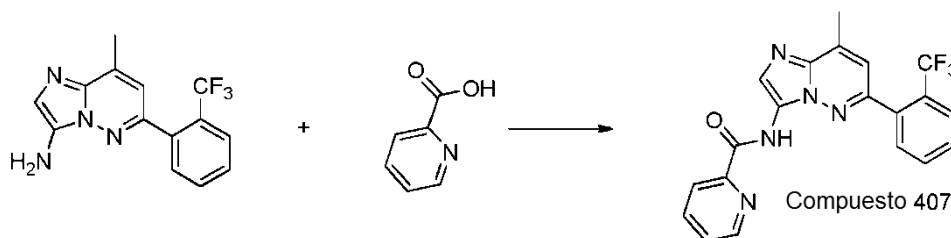
Etapas 1. Síntesis de 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina:



10 A una disolución de ácido 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (3,0 g, 9,34 mmol) en DMF (10 ml) se añadió difenilfosforilamida (3,85 g, 14,01 mmol), y trietilamina (1,42 g, 14,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 10 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (0,2 ml) y se continuó agitando 24 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. al 25% y el precipitado resultante se recogió por filtración. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina. (1,50 g, 55% de rendimiento).

15 MS (ESI) calculado para  $C_{14}H_{11}F_3N_4$ (m/z): 292,09.

Etapas 2. Síntesis de N-(8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida:

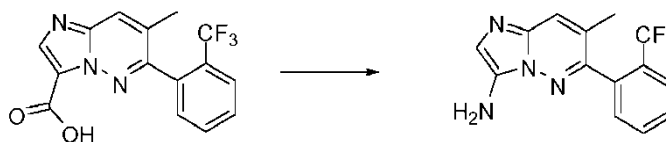


20 Una disolución de 8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (100,0 mg, 0,34 mmol), ácido picolínico (63,0 mg, 0,51 mmol), DIPEA (88,0 mg, 0,68 mmol) y HATU (260,0 mg, 0,68 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 70°C durante 16 h y se añadió H<sub>2</sub>O. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la N-(8-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida (55,0 mg, 41%). MS (ESI) calculado para  $C_{20}H_{14}F_3N_5O$  (m/z): 397,12; encontrado: 398 [M+H].

25 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-sustituido-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)amidas sustituyendo el ácido picolínico por el carboxílico adecuado. En los casos en que este ácido carboxílico incluye un resto de glicerol, se requiere una etapa de desprotección adicional (como se ha mostrado previamente).

Ejemplo 33. Preparación de N-(7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida (Compuesto 441):

Etapas 1. Síntesis de 7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina:

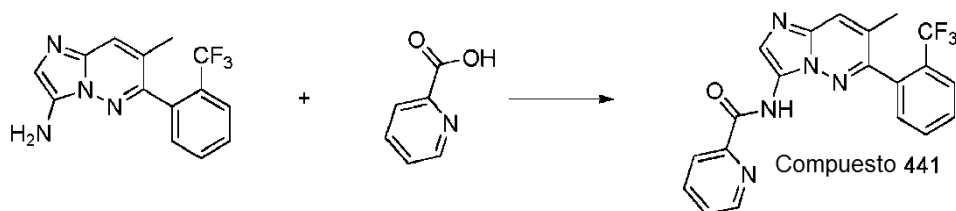


30

A una disolución de ácido 7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (1,5 g, 4,67 mmol) en DMF (10 ml) se añadió difenilfosforilamida (1,93 g, 7,00 mmol), y trietilamina (709,0 mg, 7,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 10 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (0,15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. al 25% y el precipitado resultante se recogió por filtración. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la 7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (650,0 mg, 48% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{14}H_{11}F_3N_4$  (m/z): 292,09.

35

Etapa 2. Síntesis de N-(7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida:

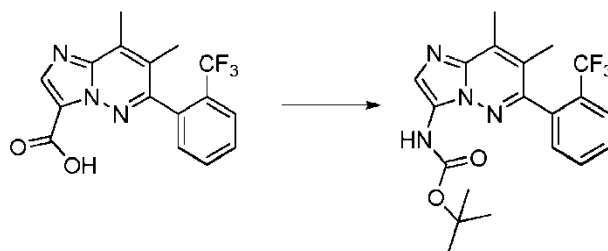


Una disolución de 7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (50,0 mg, 0,17 mmol), ácido picolínico (32,0 mg, 0,26 mmol), DIPEA (44,0 mg, 0,34 mmol) y HATU (130,0 mg, 0,34 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 70°C durante 16 h. Se añadió H<sub>2</sub>O y el precipitado resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la N-(7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida (45,0 mg, 66 %). MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O (m/z): 397,12; encontrado: 398 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(7-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)amidas sustituyendo el ácido picolínico por el ácido carboxílico adecuado.

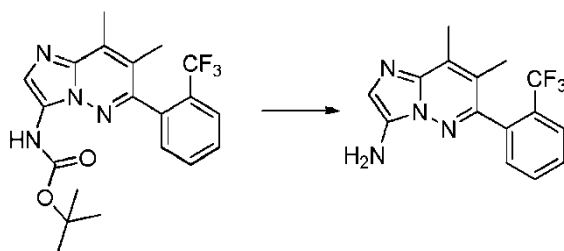
Ejemplo 34. Preparación de 6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-N-(7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida (Compuesto 422):

Etapa 1. Síntesis de 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo:



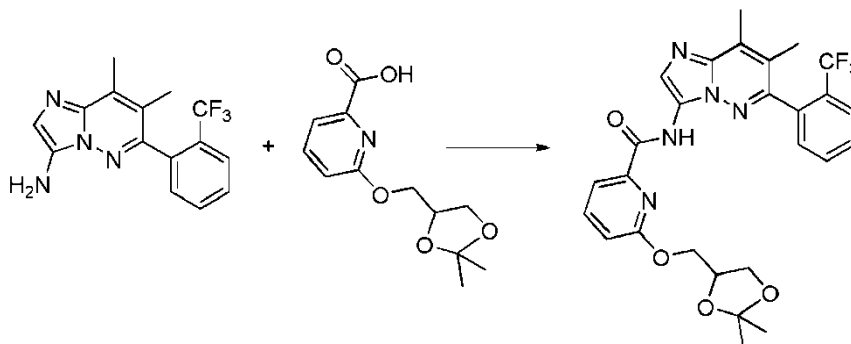
Se suspendió ácido 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (420,0 mg, 1,25 mmol) en *t*-BuOH (2,6 ml) y tolueno (2,6 ml). Se añadió trietilamina (0,58 ml, 4,13 mmol) seguido de la adición gota a gota de difenilfosforilamida (0,45 ml, 2,09 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 1 h, después se calentó a reflujo durante 17 h. La reacción se enfrió y se concentró, y el residuo se suspendió en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/pentano al 0-100%) dio el 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (280,0 mg, 55%). MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 406,16; encontrado: 407 [M+H].

Etapa 2. Síntesis de 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina:



El 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (280,0 mg, 0,69 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la reacción se dejó agitar durante 2 h. La mezcla se concentró y se añadieron agua (5 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El residuo se trituró con pentano, y el sólido se secó con vacío para dar la 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (182,0 mg, 86%). MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>: 306,11; encontrado: 307 [M+H].

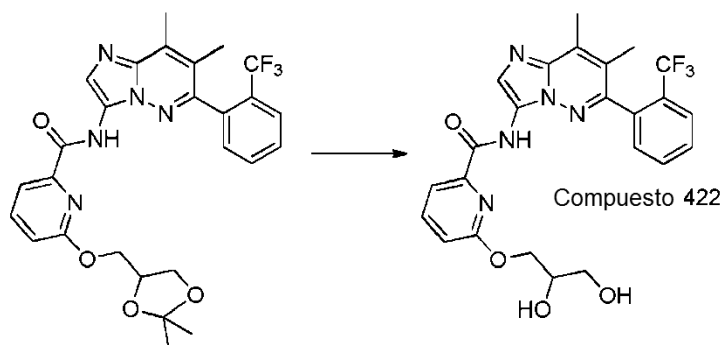
Etapa 3. Síntesis de 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida:



5 La 7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (45,0 mg, 0,15 mmol) y el ácido 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico (38,0 mg, 0,15 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento de amida para dar la 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida (60,0 mg, 75%). MS (ESI) calculado para  $C_{27}H_{26}F_3N_5O_4$ : 541,19; encontrado: 542 [M+H].

10 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de sustituido-(7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)amidas sustituyendo el ácido 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico por el ácido carboxílico adecuado.

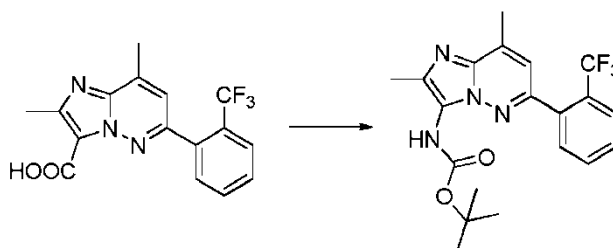
Etapa 4. Síntesis de 6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-N-(7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida:



15 La 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)-fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida (60,0 mg, 0,11 mmol) se disolvió en THF (2,4 ml). Se añadió HCl (ac.) concentrado (0,04 ml, 0,44 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadieron gua (5 ml) y disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y concentraron. El producto bruto se trituró con una cantidad mínima de  $CH_2Cl_2$  en  $Et_2O$ , la suspensión se filtró y el sólido se lavó con  $Et_2O$ . El sólido se secó con vacío para dar la 6-(2,3-dihidroxiopropoxi)-N-(7,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida (30,0 mg, 54%). MS (ESI) calculado para  $C_{24}H_{22}F_3N_5O_4$ : 501,16; encontrado: 502 [M+H].

Ejemplo 35. Preparación de N-(2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxipicolinamida (Compuesto 589):

25 Etapa 1. Síntesis de 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo [1,2-b]piridazin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo:



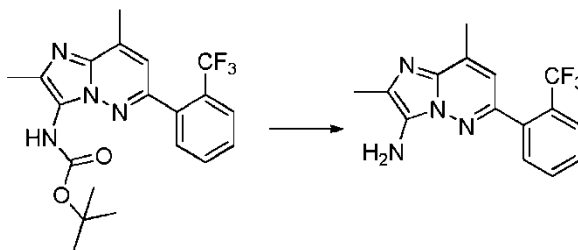
Al ácido 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (500,0 mg, 1,49 mmol) suspendido



en t-BuOH/tolueno 1:1 (6,4 ml) se añadió trietilamina (0,686 ml, 4,92 mmol), seguido de la adición gota a gota de difenilfosforilamida (0,537 ml, 2,49 mmol) a lo largo de 15 min. La mezcla se calentó a 55°C durante 2 h, después se calentó a reflujo durante 19 h, seguido de enfriamiento y concentración, resuspensión en EtOAc y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de EtOAc en pentano 0-100%) dio el 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,22 g, 36%). MS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 406,16.

5

Etapa 2. Síntesis de 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina:

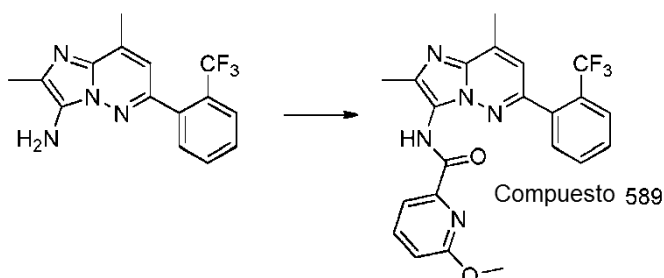


10

El 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (220,0 mg, 0,54 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,6 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,784 ml) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró y se añadió agua (10 ml) así como disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La extracción con EtOAc (3 x 20 ml), lavado con salmuera y secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtración y concentración dio el producto bruto. La trituración con pentano (5x10 ml) y secado con vacío dio la 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (0,158 g, 95%). MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>: 306,11; encontrado: 307,1 [M+H].

15

Etapa 3. Síntesis de N-(2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxipicolinamida:



20

El ácido 6-metoxipicolínico (40,0 mg, 0,26 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió HATU (147,0 mg, 0,39 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,03 mmol). Se disolvió la 2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (79,0 mg, 0,26 mmol) en 2,1 ml de dimetilformamida y se añadió a la mezcla de reacción, la cual después se calentó a 50°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 ml) y agua (4 ml). Se formó un precipitado naranja y la mezcla se filtró a través de una frita de vidrio. El sólido se lavó agua y se secó a vacío, seguido de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0-10%) para dar la N-(2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxipicolinamida (24,0 mg, 21%). MS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 441,14; encontrado: 442,1 [M+H].

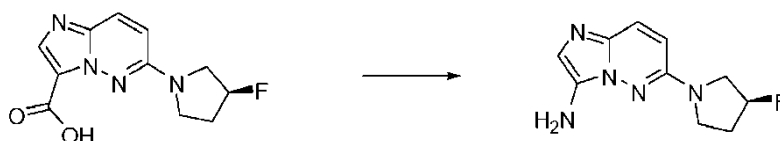
25

Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar la N-(2,8-dimetil-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-hidroxipicolinamida.

30

Ejemplo 36. Preparación de (S)-N-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metilpicolinamida (Compuesto 565):

Etapa 1. Síntesis de (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina:

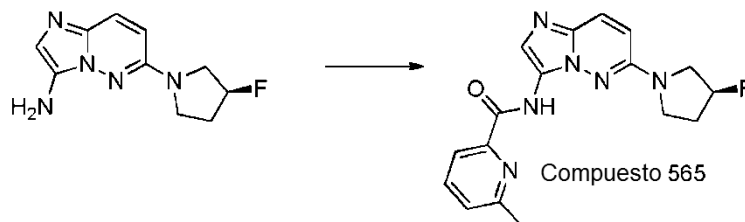


35

A una disolución de ácido (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (600,0 mg, 1,71 mmol) en DMF (20 ml) se añadió difenilfosforilamida (707,0 mg, 2,57 mmol), y trietilamina (346,0 mg, 3,42 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (1 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 1 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. al 25% y el precipitado resultante se recogió por filtración. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (250,0 mg, 66% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub> (m/z): 221,11.

5 Etapa 2. Síntesis de (S)-N-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metilpicolinamida:

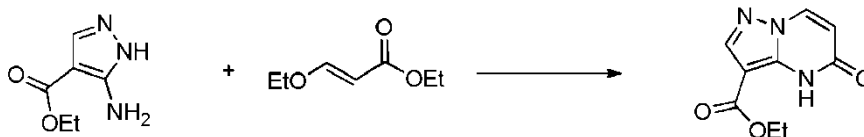


10 Una disolución de (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (44,0 mg, 0,20 mmol), ácido 6-metilpicolínico (33,0 mg, 0,24 mmol), DIPEA (51,0 mg, 0,40 mmol), y HATU en DMF (8 ml) se calentó a 60°C durante 3 h. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la (S)-N-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metilpicolinamida (30 mg, 44% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O (m/z): 340,14; encontrado: 341 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)amidas sustituyendo el ácido 6-metilpicolínico por el resto de ácido carboxílico adecuado.

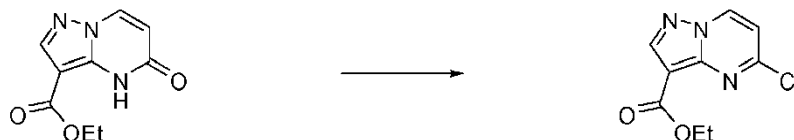
15 Ejemplo 37. Preparación de N-(piridin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 240):

Etapa 1. Síntesis de 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo:



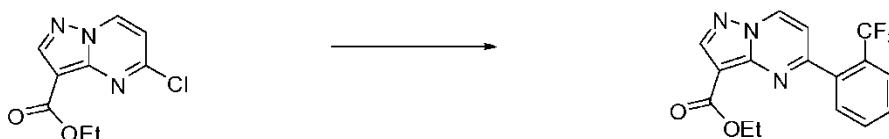
20 Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64,20 g, 197,20 mmol) a una disolución de 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (20,40 g, 131,40 mmol) y 3-etoxiacrilato de etilo (28,6 ml, 197,20 mmol) en DMF (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 4 por adición de AcOH (80 ml). La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (1000 ml, 1:1). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo bruto se suspendió en EtOH (300 ml) y se calentó a ebullición. Después de enfriar a temperatura ambiente el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOH, después Et<sub>2</sub>O y se secó a vacío para dar el 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (25,16 g, 92 %). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (m/z): 207,06; encontrado: 208 [M+H].

Etapa 2. Síntesis de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo:



30 Una mezcla de 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (5,70 g, 27,52 mmol) en tricloruro de fosforilo (50 ml) se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo bruto se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, helada. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (5,40 g, 94% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 225,03.

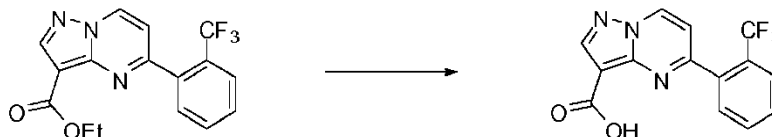
Etapa 3. Síntesis de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo:



35 Se burbujeó nitrógeno a través de una disolución de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (5,40 g,

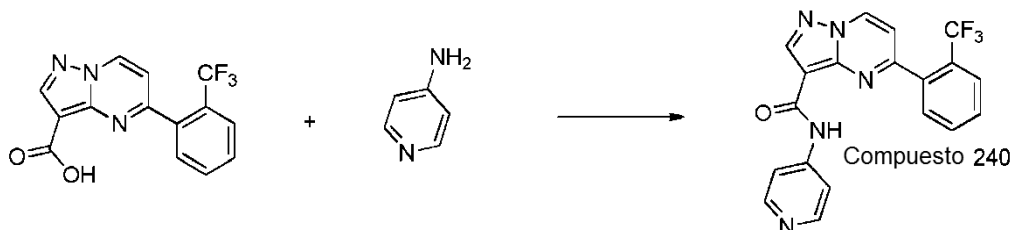
23,94 mmol) en dioxano/EtOH/H<sub>2</sub>O (130 ml, 20:3:3). Se añadieron ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (6,80 g, 35,90 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,80 g, 2,39 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,60 g, 47,88 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en EtOAc (300 ml) se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró. El residuo bruto se purificó por MPLC eluyendo con pentano/EtOAc (0-100%) para dar el 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (6,30 g, 78% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 335,09; encontrado: 336 [M+H].

Etapa 4. Síntesis de ácido 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico:



Se añadió una disolución de LiOH (902,0 mg, 37,60 mmol) en H<sub>2</sub>O (30 ml) a una disolución de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (6,30 g, 18,80 mmol) en THF (75 ml) y MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 h. El pH se ajustó a 3 por adición de HCl 3 N (13 ml). La mezcla se vertió en salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El residuo bruto se recrystalizó en EtOH (70 ml) para dar el ácido 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (4,20 g, 73% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 307,06; encontrado: 308 [M+H].

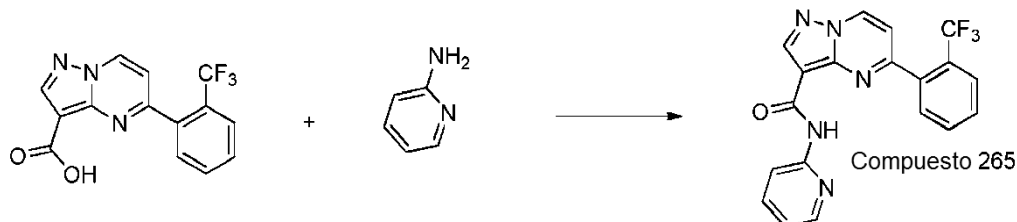
Etapa 5. Síntesis de N-(piridin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida:



Se añadió 4-aminopiridina (122 mg, 1,30 mmol) a una disolución de ácido 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (100,0 mg, 0,33 mmol), piridina (105 µl, 1,30 mmol) y HATU (149,0 mg, 0,39 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante 72 h. Se añadió H<sub>2</sub>O y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó a vacío. El residuo bruto se purificó por recrystalización en CH<sub>3</sub>CN para dar la N-(piridin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (91,0 mg, 73% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O (m/z): 383,10; encontrado: 384 [M+H].

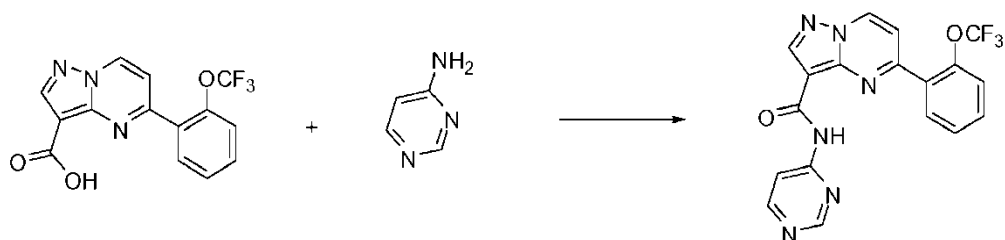
Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar N-(pirazin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(piridazin-3-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida y N-(2-metilpiridin-4-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.

Ejemplo 38. Preparación de N-(piridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 265):



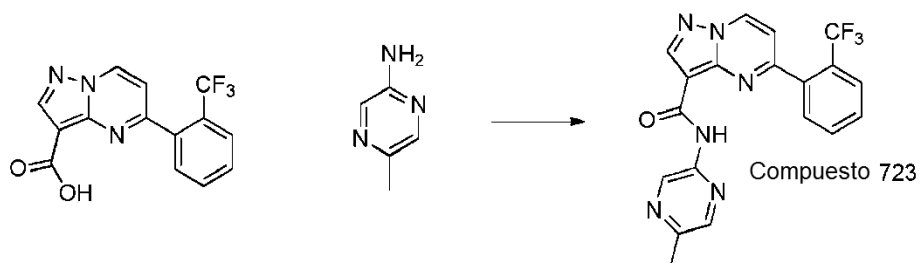
Una disolución de ácido 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (60,0 mg, 0,33 mmol), 2-aminopiridina (40,0 mg, 0,42 mmol), DIEA (84,0 mg, 0,65 mmol) y HATU (186,0 mg, 0,49 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 60°C durante 16 h. Se añadió H<sub>2</sub>O y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la N-(piridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (65,0 mg, 52 %). MS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O (m/z): 383,10; encontrado: 384 [M+H]. Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(sustituido)-5-(2-(trifluorometil)fenil)- y N-(sustituido)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamidas partiendo del ácido carboxílico adecuado y sustituyendo la 2-aminopiridina por la amina adecuada.

Ejemplo 39. Preparación de N-(pirimidin-4-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 533):



Una disolución de 5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (200,0 mg, 0,62 mmol), 4-aminopirimidina (71,0 mg, 0,74 mmol), NaH (15,0 mg, 0,62 mmol) y HATU (235,0 mg, 0,62 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 70°C durante 16 h. Se añadió H<sub>2</sub>O y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la N-(pirimidin-4-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (20,0 mg, 8% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 400,09; encontrado: 401 [M+H].

Ejemplo 40. Preparación de N-(5-metilpirazin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 723):

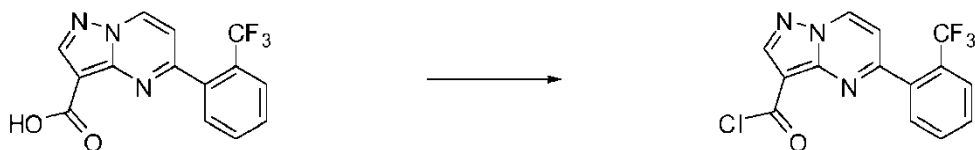


Una disolución de ácido 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (60,0 mg, 0,20 mmol), 5-metilpirazin-2-amina (36,0 mg, 0,24 mmol), B(OH)<sub>3</sub> (36,0 mg, 0,60 mmol) en 1,3,5-trimetilbenceno (3 ml) se agitó a 200°C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con pentano/EtOAc (2:3) para dar la N-(5-metilpirazin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. (13,0 mg, 17% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (m/z): 398,11; encontrado: 399 [M+H].

Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(6-metoxipirimidin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, y N-(3-metilpiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.

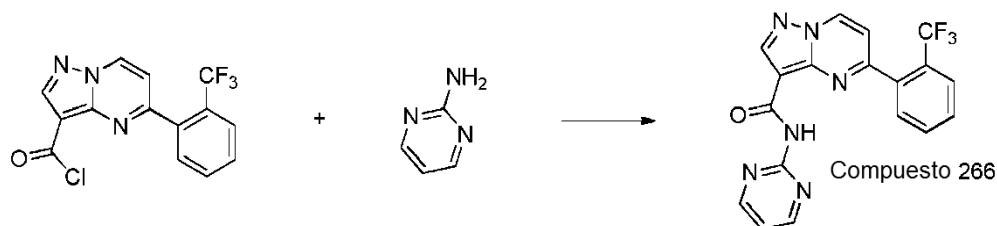
Ejemplo 41. Preparación de N-(pirimidin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 266):

Etapa 1. Síntesis de cloruro de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo:



Se añadió cloruro de oxalilo (186,0 mg, 1,47 mmol) a una disolución de ácido 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (150,0 mg, 0,49 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) seguido de DMF (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 8 h y después se concentró a sequedad para dar el cloruro de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo bruto usado sin más purificación. MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (m/z): 325,02.

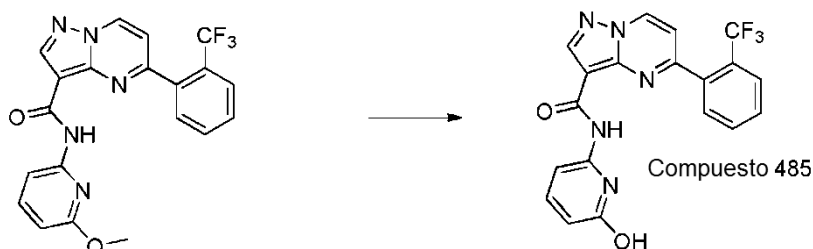
Etapa 2. Síntesis de N-(pirimidin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida:



Una disolución de cloruro de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (160,0 mg, 0,49 mmol) y 2-aminopirimidina (60,0 mg, 0,64 mmol) en piridina (5 ml) se agitó durante 16 h a 25°C. La mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O y la mezcla se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la N-(pirimidin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (40,0 mg, 21% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (m/z): 384,09; encontrado: 385 [M+H].

Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar N-(pirazin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(pirimidin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(6-hidroxipiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(6-metoxipiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(6-metilpiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(4-metilpiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(tiazol-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(5-metiltiazol-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(2-metoxipirimidin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(pirazin-2-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida y N-(pirimidin-2-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.

Ejemplo 42. Preparación de N-(6-hidroxipiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 485):

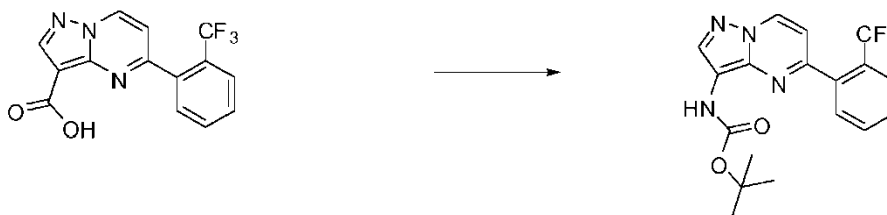


Se añadió clorotrimetilsilano (32,0 mg, 0,29 mmol) a una disolución de N-(6-metoxipiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (60,0 mg, 0,15 mmol) y yoduro potásico (48,0 mg, 0,29 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó para dar la N-(pirimidin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (35,0 mg, 48% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 399,09; encontrado: 400 [M+H].

Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar N-(6-hidroxipiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(6-hidroxipiridin-2-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(6-hidroxipiridin-2-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(6-hidroxipiridin-4-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, 5-hidrox-N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirazina-2-carboxamida y N-(2-hidroxipiridin-4-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.

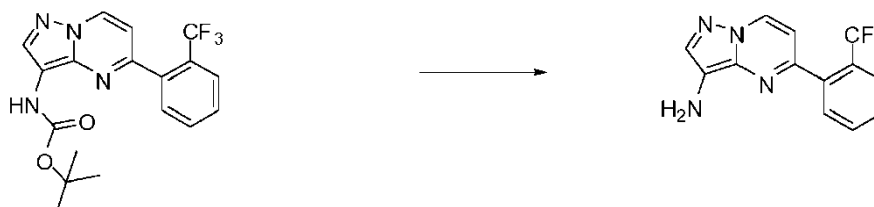
Ejemplo 43. Preparación de N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida:

Etapas 1. Síntesis de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo:



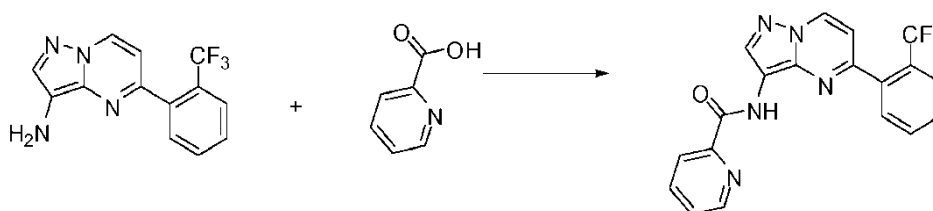
- 5 Se añadió difenilfosforil-azida (674,0 mg, 2,45 mmol) a una disolución de ácido 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (500,0 mg, 1,63 mmol) y trietilamina (329,0 mg, 3,26 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 25°C y después se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió alcohol *tert*-butílico (1,22 g, 16,30 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con pentano/EtOAc (10%) para dar el 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (270,0 mg, 44% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 378,13.

Etapas 2. Síntesis de hidrocloreto de la 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina:



- 15 Se disolvió 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,26 mmol) en HCl/dioxano 3 M (2 ml, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró para dar el hidrocloreto de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (90,0 mg, 100% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (m/z): 278,08.

Etapas 3. Síntesis de N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida:

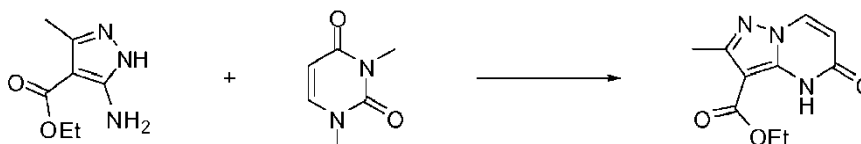


- 20 Una disolución de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (60,0 mg, 0,22 mmol), ácido picolínico (27,0 mg, 0,22 mmol), DIPEA (83,0 mg, 0,65 mmol) y HATU (164,0 mg, 0,43 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 60°C durante 16 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (30 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con MeOH para dar la N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida (60,0 mg, 73%). MS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O (m/z): 383,10; encontrado: 384 [M+H].

- 25 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)- y N-(5-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)amidas sustituyendo el ácido picolínico por el ácido carboxílico adecuado.

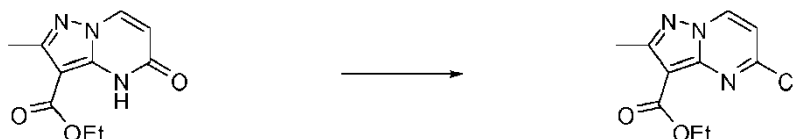
Ejemplo 44. Preparación de N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 551):

- 30 Etapas 1. Síntesis de 2-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo:



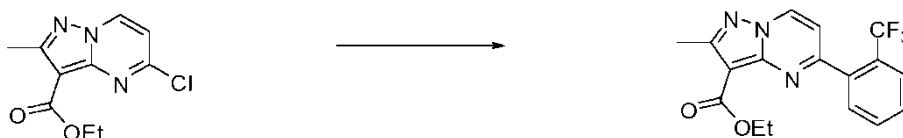
Se añadió etóxido sódico (4,02 g, 59,10 mmol) a una disolución de 5-amino-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (10,0 g, 59,10 mmol) y 1,3-dimetiluracilo (8,28 g, 59,10 mmol) en EtOH (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el sólido se recogió por filtración. El sólido se disolvió en H<sub>2</sub>O (100 ml) y el pH se ajustó a 7. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para dar el 2-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (10,0 g, 76% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (m/z): 221,08.

Etapa 2. Síntesis de 2-metil-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo:



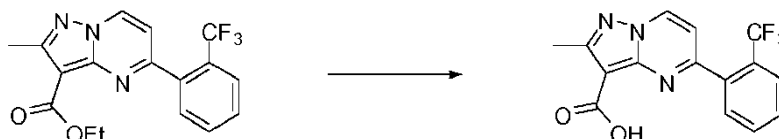
Una mezcla de 2-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (10,0 g, 45,20 mmol) en tricloruro de fosforilo (50 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo bruto se disolvió en H<sub>2</sub>O y el pH se ajustó a 7. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para dar el 2-metil-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (10,00 g, 92% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 239,05.

Etapa 3. Síntesis de 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo:



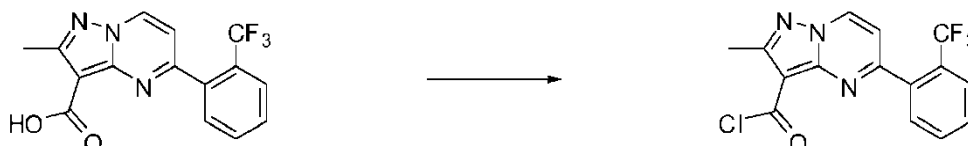
Una disolución de 2-metil-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (9,06 g, 37,70 mmol) ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (14,25 g, 75,00 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,51 g, 2,10 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,35 g, 75,00 mmol) en dimetoxietano desgasificado (120 ml) se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (11,70 g, 90% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 349,10.

Etapa 4. Síntesis de ácido 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico:



Se añadió LiOH (14,30 mg, 340,0 mmol) a una disolución de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (11,70 g, 34,00 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (100 ml, 1:1). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 60 h. La mezcla se concentró y el pH se ajustó a 3 por adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para dar el ácido 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (5,00 g, 46% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 321,07.

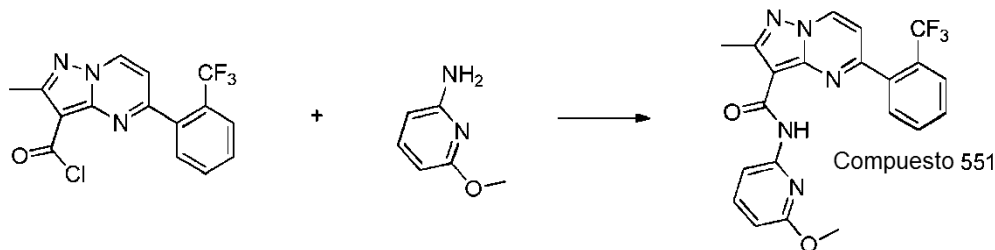
Etapa 5. Síntesis de cloruro de 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo:



Se añadió cloruro de oxalilo (814 µl, 9,34 mmol) a una suspensión de ácido 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (1,0 g, 3,11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) seguido de DMF (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h y después se concentró a sequedad para dar el cloruro de 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo bruto usado sin más purificación (1,10 g, 100% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (m/z): 339,04.

35

Etapa 6. Síntesis de N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida:

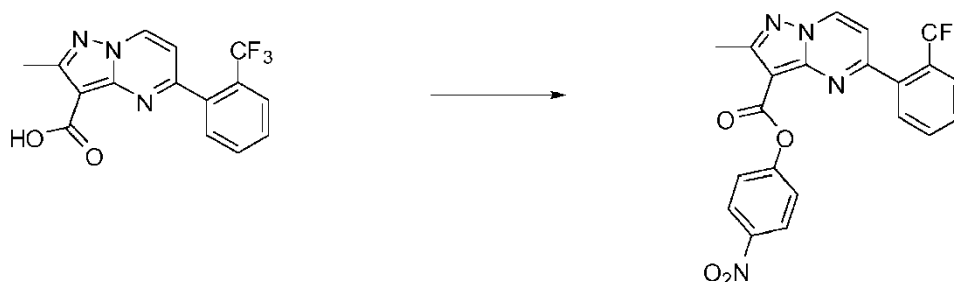


Una disolución de cloruro de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo (254,0 mg, 0,75 mmol) y 6-metoxipiridina-2-amina (136,0 mg, 1,10 mmol) en piridina (10 ml) se agitó durante 2 h a 50°C. La mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O y el sólido se recogió por filtración. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la N-(6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (85,0 mg, 27% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 427,13; encontrado: 428 [M+H].

Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar 2-metil-N-(pirimidin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, 2-metil-N-(piridin-3-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, 2-metil-N-(6-(morfolinometil)piridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, 2-metil-N-(6-morfolinopiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida y 2-metil-N-(piridin-4-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.

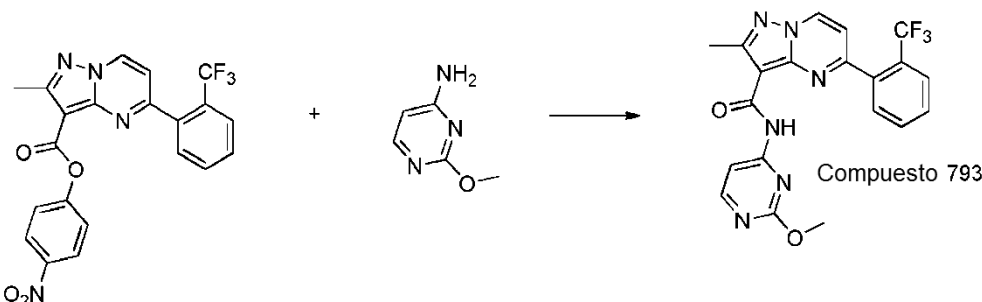
Ejemplo 45. Preparación de N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 793):

Etapa 1. Síntesis de 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de 4-nitrofenilo:



Se añadió EDCI (720,0 mg, 3,75 mmol) a una disolución de ácido 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (800,0 mg, 2,50 mmol) y DMAP (460,0 mg, 3,75 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h, después se añadió 4-nitrofenol (350,0 mg, 2,50 mmol) y se continuó agitando durante 18 h. La mezcla se diluyó con disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 20 ml), salmuera, y se concentraron. El residuo bruto se trituroó con pentano/EtOAc (5:1) para dar el 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de 4-nitrofenilo (960,0 mg, 87% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (m/z): 442,09.

Etapa 2. Síntesis de N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida:



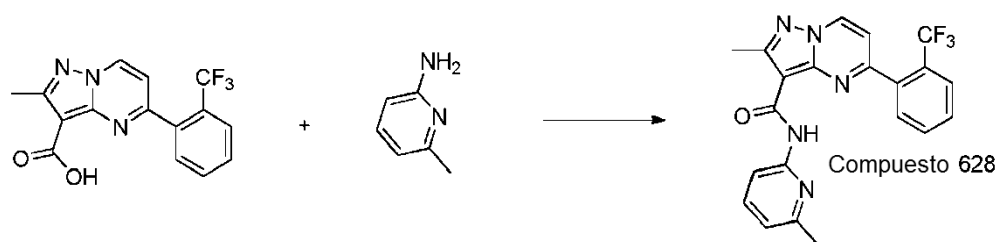
Se añadió hidruro sódico (11,0 mg, 0,42 mmol) a una disolución de 2-metoxipirimidina-4-amina (35,0 mg, 0,28 mmol) en THF (3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió 2-metil-5-(2-



(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de 4-nitrofenilo (60,0 mg, 0,14 mmol) y se continuó agitando durante 30 min. La reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se trituró con pentano/EtOAc (4:1) para dar la N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (21,0 mg, 36% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ (m/z): 428,12; encontrado: 429 [M+H].

Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(6-metoxipirimidin-4-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(2-etoxipirimidin-4-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida y N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.

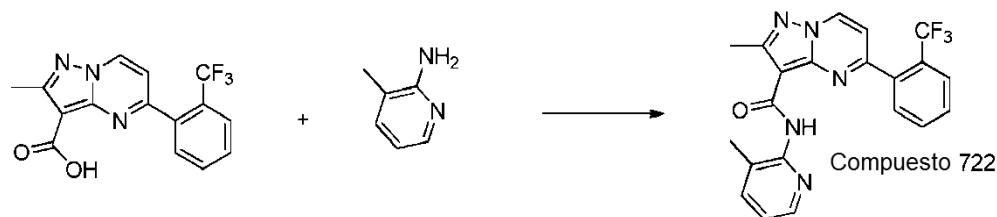
Ejemplo 46. Preparación de 2-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 628):



Una disolución de 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (80,0 mg, 0,25 mmol), 6-metil-2-aminopiridina (54,0 mg, 0,50 mmol), DIEA (223,0 mg, 1,72 mmol) y HATU (189,0 mg, 0,498 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 16 h. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó para dar la 2-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (26,0 mg, 25% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  (m/z): 411,13; encontrado: 412 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 2-metil-N-(sustituido)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamidas sustituyendo la 6-metil-2-aminopiridina por la amina adecuada.

Ejemplo 47. Preparación de 2-metil-N-(3-metilpiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 722):



Se añadió  $\text{B}(\text{OH})_3$  (46,0 mg, 0,74 mmol) a una disolución de 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (80,0 mg, 0,25 mmol), y 3-metil-2-aminopiridina (33,0 mg, 0,30 mmol) en 1,3,5-trimetilbenceno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $200^\circ\text{C}$  durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó por TLC preparativa eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (1:1) para dar la 2-metil-N-(3-metilpiridin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (12,0 mg, 11% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  (m/z): 411,13; encontrado: 412 [M+H].

Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar 2-metil-N-(6-metilpirazin-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida, N-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida y N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.

Ejemplo 48. Preparación de N-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida (Compuesto 567):

Etapas 1. Síntesis de 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-ilcarbamato de bencilo:



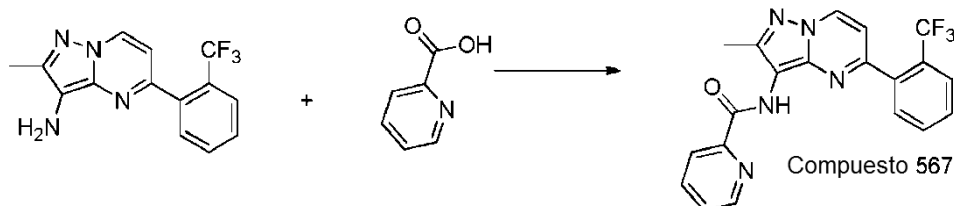
- 5 Se añadió difenilfosforil-azida (1 ml, 4,67 mmol) a una disolución de ácido 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (1,5 g, 4,67 mmol) y trietilamina (967  $\mu$ l, 7,01 mmol) en tolueno (25 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 25°C y después se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió alcohol bencílico (532  $\mu$ l, 5,14 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El residuo bruto se purificó por MPLC eluyendo con pentano/EtOAc (20-100%) para dar el 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,49 g, 75% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$  (m/z): 426,13; encontrado: 427 [M+H].

Etapas 2. Síntesis de hidrocloreto de la 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina:



- 15 Se añadió HCl conc. (15 ml) a una disolución de 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,49 g, 3,49 mmol) en EtOH (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad y se recogió con tolueno para dar el hidrocloreto de la 2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (1,15 g, 100% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4$  (m/z): 292,09; encontrado: 293 [M+H].

Etapas 3. Síntesis de N-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il)picolinamida:

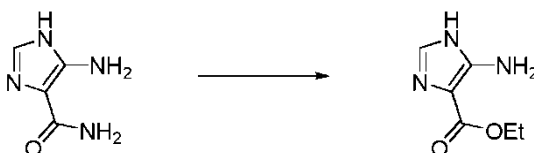


- 25 Una disolución de 5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (50,0 mg, 0,16 mmol), ácido picolínico (32,0 mg, 0,26 mmol), DIPEA (44,0 mg, 0,34 mmol) y HATU (129,0 mg, 0,34 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 50°C durante 2 h. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y el precipitado resultante se recogió por filtración. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar la N-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida (19,0 mg, 30% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  (m/z): 397,12; encontrado: 398 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)amidas sustituyendo el ácido picolínico por el ácido carboxílico adecuado.

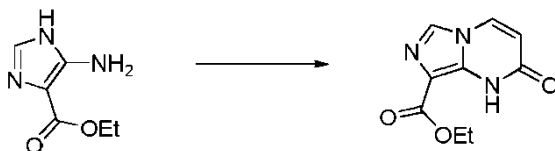
Ejemplo 49. Preparación de N-(piridin-3-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxamida (Compuesto 451):

Etapas 1. Síntesis de 5-amino-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo:



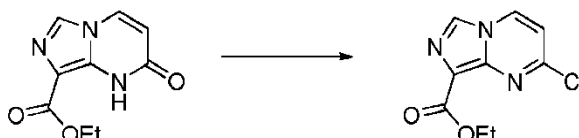
Una mezcla de 5-amino-1H-imidazole-4-carboxamida (30,0 g, 238 mmol) y ácido sulfúrico (70,0 g, 714 mmol) en etanol (300 ml) se calentó a 120°C en un tubo sellado durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el 5-amino-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo (20,0 g, 54%). MS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 155,07.

5 Etapa 2. Síntesis de 2-oxo-1,2-dihidroimidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxilato de etilo:



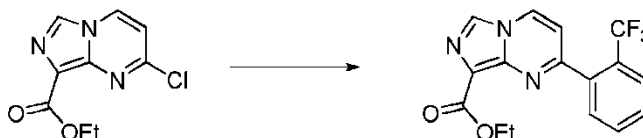
10 Una disolución de 5-amino-1H-imidazole-4-carboxilato de etilo (10,0 g, 64,5 mmol), 2,5-dioxopirrolidin-1-il 3-(2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)acrilato (20,01 g, 70,9 mmol), y trietilamina (13,02 g, 129 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 ml) se calentó a 50°C durante 16 h. Después de concentración a vacío, el residuo se trató con MeOH (100 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH/CHCl<sub>3</sub>, 4:96 v/v) para dar el 2-oxo-1,2-dihidroimidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxilato de etilo (5,0 g, 37,4%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 207,06.

Etapa 3. Síntesis de 2-cloroimidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxilato de etilo:



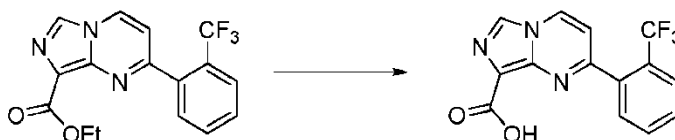
15 Una mezcla de 2-oxo-1,2-dihidroimidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxilato de etilo (8,0 g, 38,6 mmol) y tricloruro de fosforilo (5,92 g, 38,6 mmol) se calentó a 120°C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Después de concentración a vacío, se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La mezcla se concentró y purificó para dar el 2-cloroimidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxilato de etilo (4,5 g, 52%). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 225,03.

20 Etapa 4. Síntesis de 2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxilato de etilo:



25 Una mezcla de 2-cloroimidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxilato de etilo (2,0 g, 8,86 mmol), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (3,03 g, 15,96 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,02 g, 0,89 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,78 g, 17,73 mmol) en dioxano (50 ml), se calentó a 100°C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua fría (200 ml) y se agitó. El precipitado se recogió por filtración para dar el 2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxilato de etilo (0,8 g, 27%). MS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 335,09.

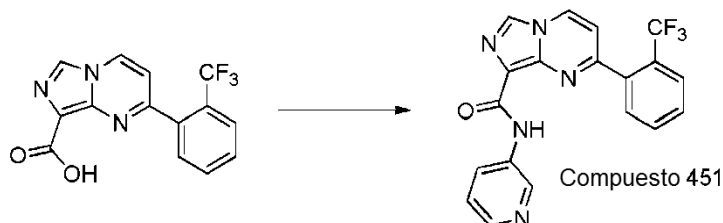
Etapa 5. Síntesis de ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxílico:



30 A una mezcla de 2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,47 mmol) e hidróxido potásico (2,51 g, 44,7 mmol) en agua (50 ml) se añadió MeOH (20 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos se descartaron. La fase acuosa se ajustó a pH 4, después de lo cual se produjo la precipitación. El precipitado se recogió por filtración para dar el ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxílico (1,0 g, 73%). MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 307,06.

35

Etapa 6. Síntesis de N-(piridin-3-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxamida:

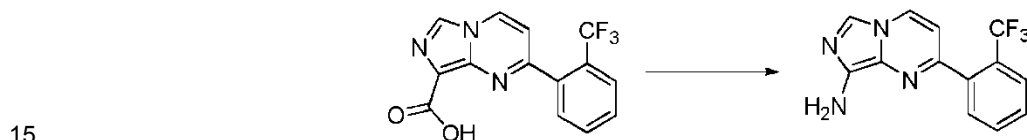


5 A una disolución de ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxílico (70,0 mg, 0,228 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (87,0 mg, 0,684 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h y se concentró a vacío. Al residuo se añadió piridina (8 ml) y piridin-3-amina (32,2 mg, 0,342 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó y se secó para dar la N-(piridin-3-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxamida (24,0 mg, 28%). MS (ESI) calculado para  $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ : 383,10.

10 Este procedimiento general se podría usar para preparar N-(piridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxamida, N-(pirimidin-4-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxamida, N-(pirimidin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxamida y N-(6-morfolinopiridin-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxamida.

Ejemplo 50. Preparación de N-(2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)picolinamida (Compuesto 455):

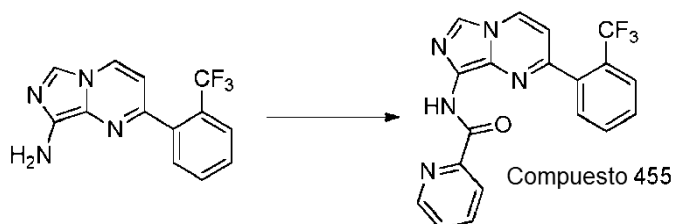
Etapa 1. Síntesis de 2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-amina:



15 A una mezcla de ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidina-8-carboxílico (300,0 mg, 0,976 mmol) y trietilamina (197,0 mg, 1,953 mmol) en DMF (30 ml) se añadió difenilfosforil-azida (DPPA) (537,0 mg, 1,953 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h, después se añadió agua (1 ml) y la mezcla se calentó a 100°C seguido de enfriamiento. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (250 ml) y se agitó. El precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío para dar la 2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-amina (50,0 mg, 18%). MS (ESI) calculado para  $C_{13}H_9F_3N_4$ : 278,08.

20

Etapa 2. Síntesis de N-(2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)picolinamida:

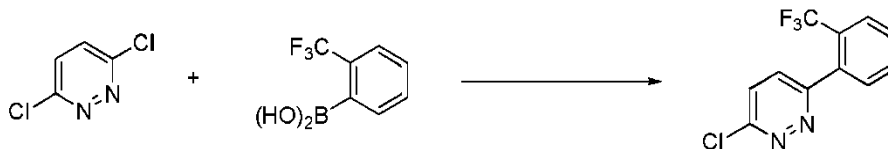


25 Una mezcla de 2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-amina (25,0 mg, 0,90 mmol), ácido picolínico (16,6 mg, 0,135 mmol), HATU (43,3 mg, 0,180 mmol) y DIEA (34,8 mg, 0,270 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua fría (30 ml) y se agitó. El precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con metanol, y se secó a vacío para dar la N-(2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)picolinamida (19,0 mg, 55%). MS (ESI) calculado para  $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ : 383,10; encontrado: 383,98 [M+H].

30 Este procedimiento general de acoplamiento se podría usar para preparar 6-morfolino-N-(2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)picolinamida, N-(2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)nicotinamida y N-(2-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)pirimidina-4-carboxamida.

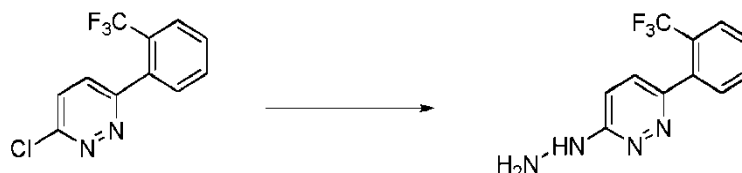
Ejemplo 51. Síntesis de N-(6-(azetidín-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 73):

Etapa 1. Síntesis de 3-cloro-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazina:



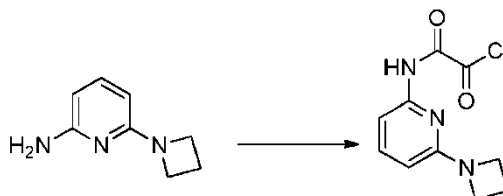
- 5 A una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (6,0 g, 40,3 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)fenil-borónico (9,18 g, 48,3 mmol) se añadió  $K_2CO_3$  (8,35 g, 60,4 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (2,33 g, 2,01 mmol). La mezcla se agitó en dioxano:H<sub>2</sub>O (4:1) a 120°C en un aparato de microondas durante aproximadamente 0,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se secaron hasta sequedad a presión reducida. El material bruto se purificó por destilación a vacío para dar la 3-cloro-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazina (2,8 g, 26,9%). MS (ESI) calculado para  $C_{11}H_6ClF_3N_2$ : 258,02.

Etapa 2. Síntesis de 3-hidrazinil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazina:



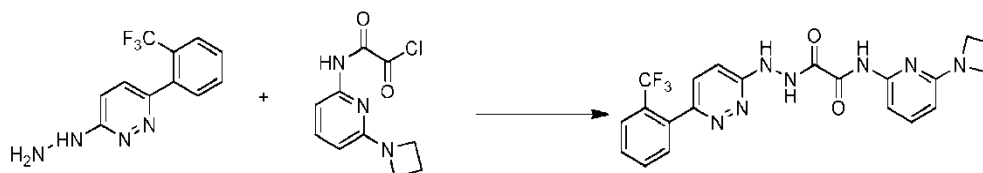
- 15 A una disolución de 3-cloro-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazina (3,0 g, 11,60 mmol) en EtOH se añadió hidrato de hidrazina (13,66 g, 232 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante aproximadamente 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El material bruto se purificó por destilación a vacío para dar la 3-hidrazinil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazina (2,5 g, 85%). MS (ESI) calculado para  $C_{11}H_9F_3N_4$ : 254,1.

Etapa 3. Síntesis de cloruro de 2-(6-(azetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-2-oxoacetilo:



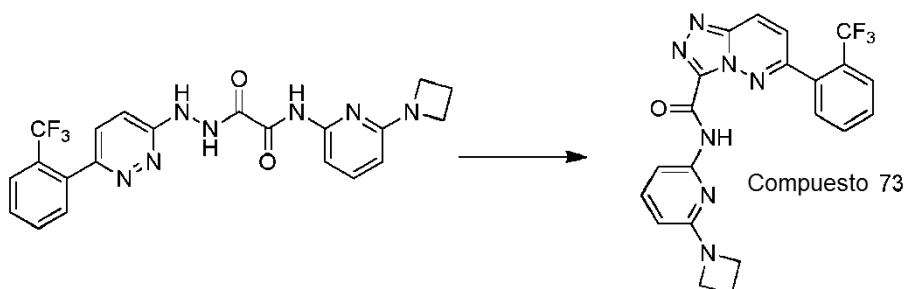
- 20 La 6-(azetidín-1-il)piridin-2-amina (0,1 g, 0,67 mmol) se disolvió en  $(COCl)_2$  (2,55 g, 20,11 mmol). La reacción se calentó a 50°C durante 1 h, y después se enfrió a temperatura ambiente y los productos volátiles se separaron a presión reducida. El sólido que quedaba se secó a vacío para proporcionar el cloruro de 2-(6-(azetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-2-oxoacetilo (0,26 g, 81%). MS (ESI) calculado para  $C_{10}H_{10}ClN_3O_2$ : 239,1.

- 25 Etapa 4. Síntesis de N-(6-(azetidín-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2-(2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)hidrazinil)acetamida:



- 30 El cloruro de 2-(6-(azetidín-1-il)piridin-2-ilamino)-2-oxoacetilo (140,0 mg, 0,58 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (15 ml). Después se añadieron 3-hidrazinil-6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazina (149,0 mg, 0,58 mmol), y trietilamina (70,9 mg, 0,701 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 16 h. Tras completarse la reacción se vertió en disolución de  $NaHCO_3$ , y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron con  $Na_2SO_4$ , se concentraron y se purificaron por cromatografía para dar la N-(6-(azetidín-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2-(2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)hidrazinil)acetamida (180,0 mg, 67,4%). MS (ESI) calculado para  $C_{21}H_{18}F_3N_7O_2$ : 457,2.

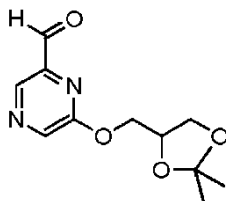
Etapa 5. Síntesis de N-(6-(azetidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-3-carboxamida:



Compuesto 73

- 5 Se disolvió la N-(6-(azetidin-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2-(2-(6-(2-(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)hidrazinil)acetamida (100,0 mg, 0,22 mmol) en xileno (15 ml), y la reacción se calentó en un aparato de microondas a 150°C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en H<sub>2</sub>O, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía para dar la N-(6-(azetidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-3-carboxamida (6,0 mg, 6,25%). MS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O: 439,1; encontrado: 440,0 [M+H].
- 10 Este procedimiento general se podría usar para preparar N-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-3-carboxamida, N-(6-(morfolinopiridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-3-carboxamida y 6-(2-(difluorometil)fenil)-N-(2-morfolinopiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-3-carboxamida.

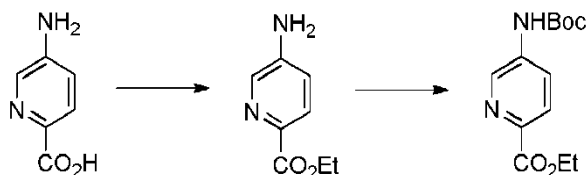
Ejemplo 52. Preparación de 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina-2-carbaldehído:



- 15 El 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina-2-carbaldehído se preparó usando el mismo método descrito antes para la preparación del 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolinaldehído.

Ejemplo 53. Preparación de 6-(morfolinometil)piridin-3-amina:

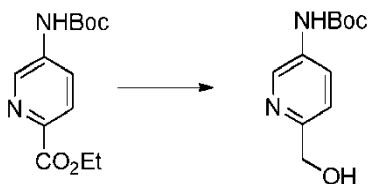
Etapa 1. Síntesis de 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo:



- 20 A una disolución de ácido 5-aminopiridínicarboxílico (8,4 g, 60,8 mmol) en etanol (100 ml) se añadió SOCl<sub>2</sub> (14,5 g, 120 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Se separó el disolvente y se añadió disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para ajustar a pH=9 y se filtró para dar un sólido. El sólido se secó a vacío para dar el 5-aminopicolinato de etilo (7,5 g, 75%). MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 166,18.
- 25 A una disolución de 5-aminopicolinato de etilo (7,5 g, 45 mmol) en t-BuOH (60 ml) y acetona (20 ml) se añadió DMAP (0,10 g, 0,9 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (19,6 g, 90 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolventes se separó y se añadió hexano (150 ml) y se enfrió a -20°C durante 2 h. La mezcla se filtró y el sólido se secó a vacío para dar el 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo (8,9 g, 53%). MS (ESI) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: (m/z) 266,29.

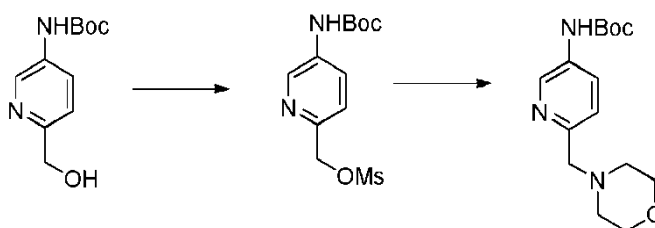
30

Etapa 2. Síntesis de 6-(hidroximetil)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo:



- 5 A una disolución agitada de 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo (8,9 g, 24 mmol) en éter etílico (200 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió LAH (1,8 g, 48 mmol) en éter etílico (100 ml) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se añadió agua (1 ml) y disolución de NaOH al 10% (2 ml) y la mezcla se filtró y el filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 6-(hidroximetil)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (4,2 g, 78%). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (m/z): 224,26.

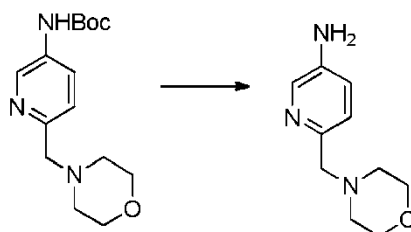
Etapa 3. Síntesis de 6-(morfolinometil)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo:



- 10 A una disolución de 6-(hidroximetil)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (4,2 g, 18,8 mmol) y DIPEA (7,0 g, 56,4 mmol) en THF (20 ml) se añadió MsCl (2,8 g, 24,4 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente orgánico se separó para dar el compuesto metanosulfonato de (5-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo (5,5 g) sin purificación adicional para la siguiente etapa.

- 15 Una mezcla de metanosulfonato de (5-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo (1,70 g), morfolina (1,0 g, 11,3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,30 g, 16,9 mmol), acetonitrilo (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = de 1:1 a 1:3) para dar el 6-(morfolinometil)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,20 g, 71% para dos etapas). MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (m/z): 293,36.

Etapa 4. Síntesis de 6-(morfolinometil)piridin-3-amina:

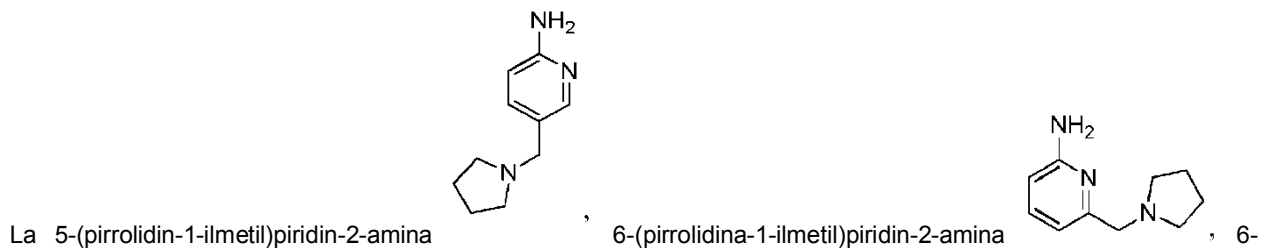


- 25 A una disolución 6-(morfolinometil)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,20 g, 4,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se añadió TFA (6 ml). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El disolvente se separó a vacío y el sólido se hizo básico a pH=9 con disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se concentró hasta sequedad y se acidificó a pH=1, se hizo básico a pH=9 y se concentró hasta sequedad. El residuo se lavó con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar la 6-(morfolinometil)piridin-3-amina (450,0 mg, 56%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (m/z): 193,25; encontrado 194[M+H].

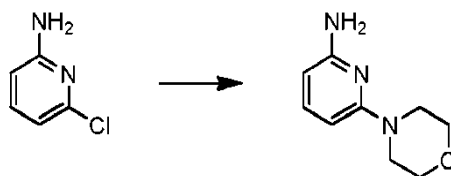


- 30 La 6-(morfolinometil)piridin-2-amina y 2-(morfolinometil)piridin-4-amina se prepararon por

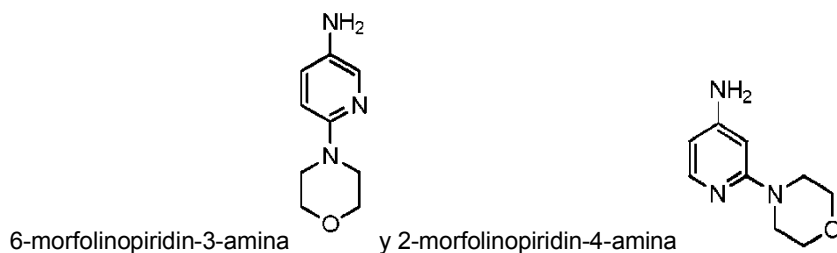
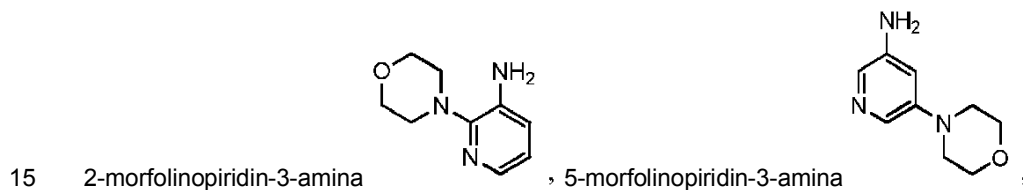
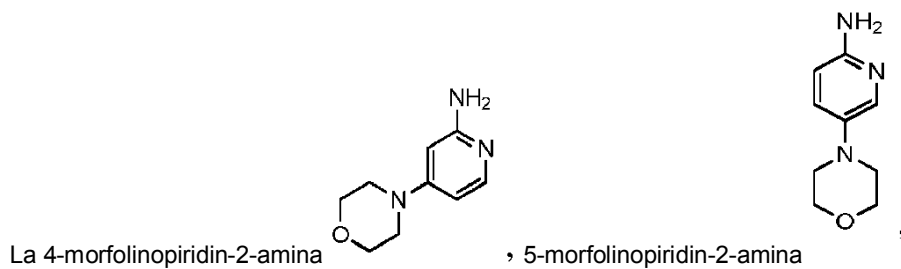
la misma secuencia anterior, partiendo del ácido 6-aminopicolínico y ácido 2-aminopicolínico respectivamente.



Ejemplo 54. Preparación de 6-morfolinopiridin-2-amina:

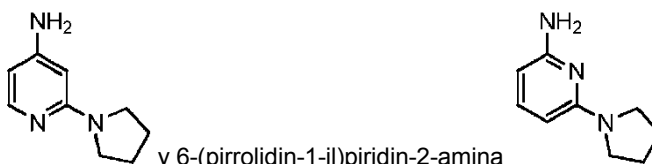


Una mezcla de 6-cloropiridin-2-amina (19,3 g, 150 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,7 g, 0,30 mol) y morfolina (38,9 ml, 450 mmol) en DMSO (150 ml) se agitó a 190°C (baño de aceite) durante 10 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 25 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 10:1) para dar la 6-morfolinopiridin-2-amina en forma de un sólido blanco (9,0 g, 54,8 mmol). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (m/z): 179,11; encontrado 180 [M+H].





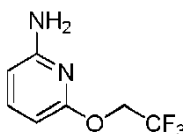
se prepararon por la misma secuencia anterior, partiendo de 4-cloropiridin-2-amina, 5-cloropiridin-2-amina, 2-cloropiridin-3-amina, 5-cloropiridin-3-amina, 6-cloropiridin-3-amina y 2-cloropiridin-4-amina respectivamente.



La 2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina y 6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-amina

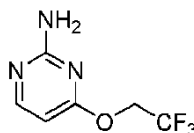
5 se prepararon por la misma secuencia anterior, partiendo de 2-cloropiridin-4-amina y 6-cloropiridin-2-amina respectivamente y se hicieron reaccionar con pirrolidina.

Ejemplo 55. Preparación de 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-amina:



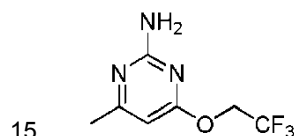
La 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-amina se preparó de forma similar a la 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-amina anterior, usando 6-cloropiridin-2-amina. MS (ESI) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 192,05.

10 Ejemplo 56. Preparación de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-amina:



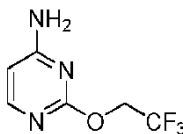
La 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-amina se preparó de la misma forma que antes, usando 4-cloropirimidin-2-amina. MS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 193,05.

Ejemplo 57. Preparación de 4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-amina:



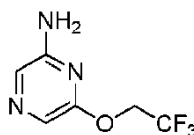
15 La 4-metil-6-(2,2,2-trifluorometoxi)pirimidin-2-amina se preparó de la misma forma que antes, usando 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina. MS (ESI) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 207,06.

Ejemplo 58. Preparación de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina:



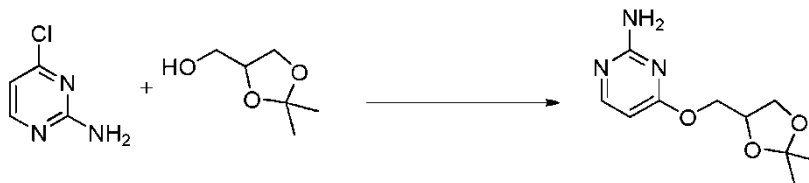
20 La 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina se preparó de la misma forma que antes, usando 2-cloropirimidin-4-amina. MS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 193,05.

Ejemplo 59. Preparación de 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-amina:



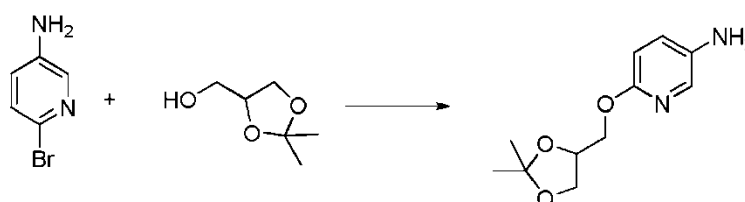
25 Se preparó usando el mismo método que el de la 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-amina. MS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 193,05.

Ejemplo 60. Preparación de 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina:



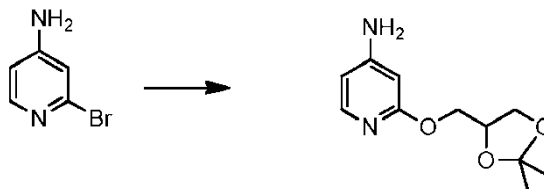
- 5 Se añadió NaH (1,15 g, al 60% en aceite mineral, 28,7 mmol) a la mezcla de 4-cloropirimidin-2-amina (1,0 g, 7,75 mmol) y solketal (3,07 g, 23,25 mmol) en disolución de dioxano (12 ml) a 0°C. La temperatura se elevó a 120°C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar la 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-amina (1,2 g, 69 %). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 225,11.

Ejemplo 61. Preparación de 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina:



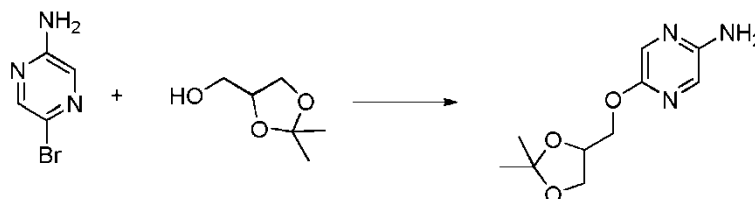
- 10 La 2-bromopiridin-4-amina (650,0 mg, 3,76 mmol) se recogió en dioxano (25 ml) junto con (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (3,97 g, 30,1 mmol) e NaH (451,0 mg, 18,78 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 48 h, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía para dar la 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-3-amina en forma de un sólido amarillo pálido (260,0 mg, 40%). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 224,12; encontrado 224,87 [M+H].

15 Ejemplo 62. Preparación de 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-4-amina:



La 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-4-amina se preparó usando el mismo método descrito antes usando la 2-bromopiridin-4-amina. MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 224,12.

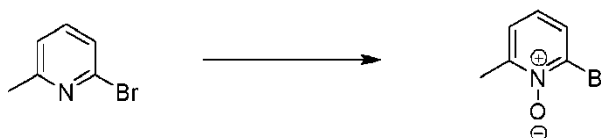
Ejemplo 63. Preparación de 5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina:



- 20 La 5-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina se preparó de la misma forma que antes, usando la 5-bromopirazin-2-amina. MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 225,11.

Ejemplo 64. Preparación de 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)6-metilpiridin-4-amina:

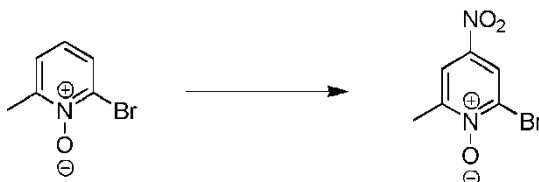
Etapa 1. Síntesis de 1-óxido de 2-bromo-6-metilpiridina:



- 25 A una disolución de 2-bromo-6-metilpiridina (40,0 g, 233 mmol) en ácido acético (50 ml) se añadió CH<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H (175

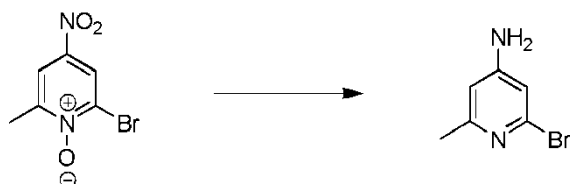
5 ml, 233 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 50°C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a 50°C durante 15 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió hielo triturado y el pH se ajustó a 12 con disolución acuosa de KOH al 40%. Después de extracción con CHCl<sub>3</sub>, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a vacío y el producto bruto se purificó por gel de sílice usando EtOAc: pentano = 1:1, después DCM:MeOH=10:1 para dar el 1-óxido de 2-bromo-6-metilpiridina. MS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrNO: 188,96.

Etapa 2. Síntesis de 1-óxido de 2-bromo-6-metil-4-nitropiridina:



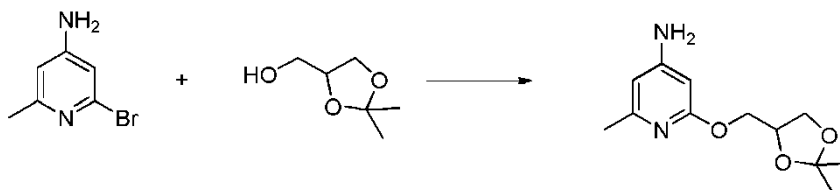
10 Un matraz cargado con 1-óxido de 2-bromo-6-metilpiridina (16,0 g, 85 mmol) se enfrió a 0°C. Se añadió a este ácido nítrico fumante (80 ml) seguido de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%, 30 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 90 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió hielo triturado y el pH se ajustó a 12 con disolución acuosa de NaOH al 30%. El sólido se filtró para dar el 1-óxido de 2-bromo-6-metil-4-nitropiridina (16,0 g, 81%) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 232,0.

Etapa 3. Síntesis de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina:



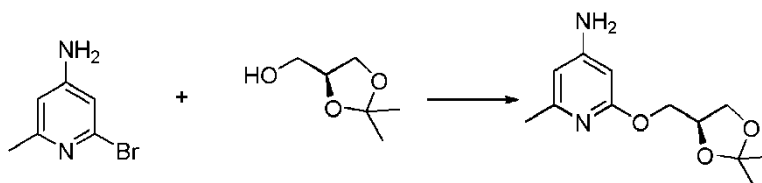
15 Una disolución de 1-óxido de 2-bromo-6-metil-4-nitropiridina (16,0 g, 68,7 mmol) en ácido acético (300 ml) se trató con hierro en polvo (25,8 g, 460 mmol), la mezcla se calentó lentamente a 100°C, se mantuvo durante 2 h a esta temperatura, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Después de evaporación del disolvente, el residuo se purificó por gel de sílice usando EtOAc:éter de petróleo =1:1 para dar la 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. MS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>: 185,98; encontrado: 186,96 [M+H].

Etapa 4. 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)6-metilpiridin-4-amina:

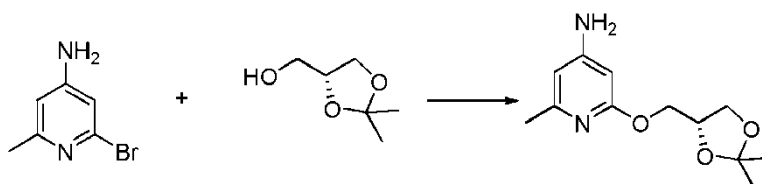


La 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)6-metilpiridin-4-amina se preparó de la misma forma que antes, usando 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. MS (ESI) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 238,13.

25 Cada enantiómero individual se preparó también de la misma forma que antes.

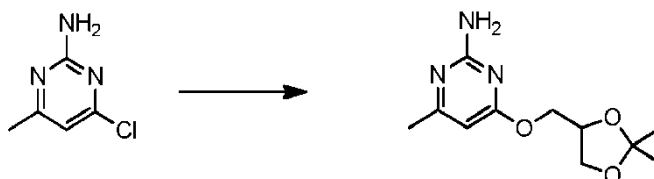


Para hacer la (S)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)6-metilpiridin-4-amina, se usó el (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol.



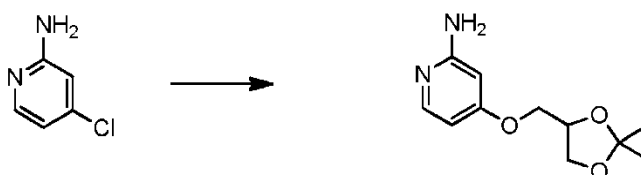
5 Para hacer la (R)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)6-metilpiridin-4-amina, se usó el (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol.

Ejemplo 65. Preparación de 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-6-metilpirimidin-2-amina:



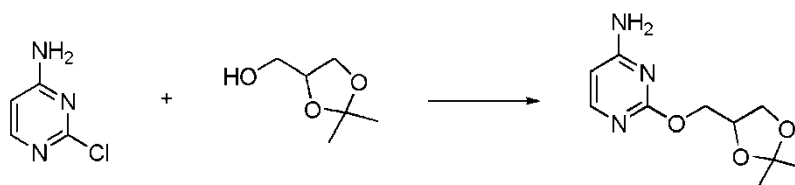
10 Se añadió Solketal (49,5 g, 0,38 mol) a una suspensión de NaH (15,0g, 0,38 mol) en THF a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (18,0 g, 0,125 mol). La reacción se calentó a 70° C durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el producto se lavó con éter dietílico/hexanos (10:1) para dar la 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-6-metilpirimidin-2-amina (19,0 g, 63% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 239,1.

Ejemplo 66. Preparación de 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina



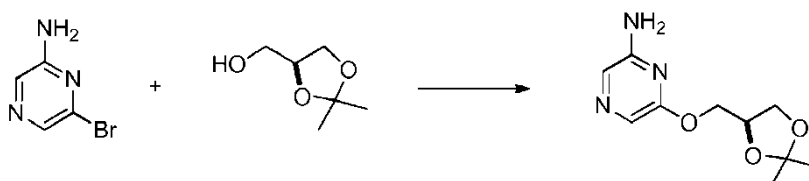
15 Esta se preparó usando el mismo método que para la 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-6-metilpirimidin-2-amina excepto que no se usó disolvente y se calentó a 110°C durante 3 d. MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 224,1.

Ejemplo 67. Preparación de 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina:



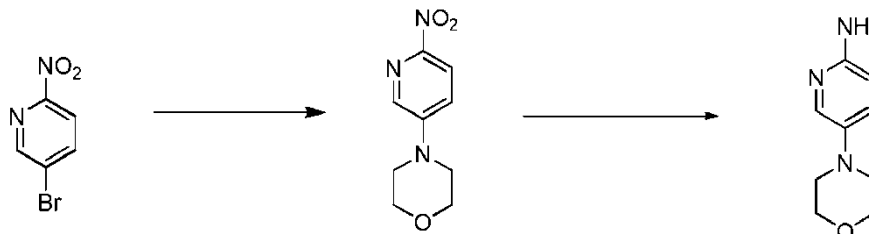
20 A una disolución de solketal (34,4 g, 260 mmol) en THF (150 ml) se añadió NaH (10,4 g, 260 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. Después se añadió 2-cloro-4-aminopirimidina (15,0 g, 115 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 15:1 - 10:1) para dar la 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina (18,2 g, 70% de rendimiento) en forma de un aceite. MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 225,11.

Ejemplo 68. Preparación de (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina:



La (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina se preparó de la misma forma que antes, usando 6-cloropirazin-2-amina y (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol. MS (ESI) calculado para  $C_{10}H_{15}N_3O_3$ : 225,11.

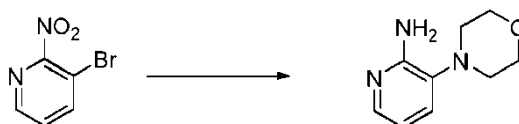
Ejemplo 69. Preparación de 5-morfolinopiridin-2-amina:



- 5 Se agitaron 5-bromo-2-nitropiridina (1,0 g, 4,93 mmol), morfolina (0,47 g, 5,42 mmol),  $Bu_4NI$  (0,09 g, 0,25 mmol),  $K_2CO_3$  (0,75 g, 5,42 mmol) en DMSO (10 ml) a  $80^\circ C$  durante 30 h. Se añadió agua y el sólido separado por filtración se purificó por cromatografía en columna para dar la (4-(6-nitropiridin-3-il)morfolina).

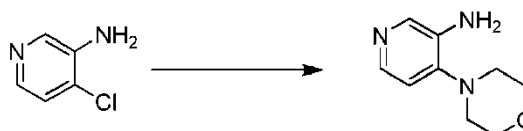
- 10 A una disolución de 4-(6-nitropiridin-3-il)morfolina (0,7 g, 3,35 mmol) en  $CH_3OH$  (10 ml) se añadió níquel Raney (0,20 g, 3,35 mmol) a  $25^\circ C$  y la mezcla se agitó con un balón de  $H_2$  durante aproximadamente 12 h. Después de filtración y concentración del disolvente, se obtuvo la 5-morfolinopiridin-3-amina y se usó sin más purificación. MS (ESI) calculado para  $C_9H_{13}N_3O$ : 179,11.

Ejemplo 70. Preparación de 3-morfolinopiridin-2-amina:



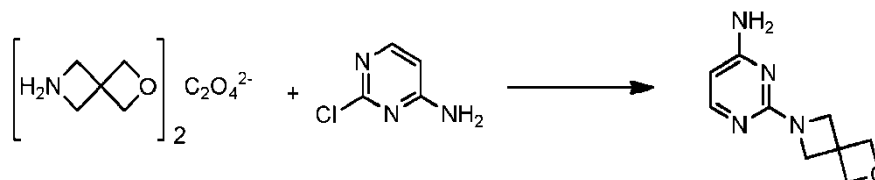
- 15 La 3-morfolinopiridin-2-amina se preparó a partir de 3-bromo-2-nitropiridina usando el mismo procedimiento de dos etapas descritos antes.

Ejemplo 71. Preparación de 4-morfolinopiridin-3-amina:



- 20 Una disolución de 4-cloropiridin-3-amina (0,5 g, 3,89 mmol) y morfolina (0,68 g, 7,78 mmol) en DMAC (10 ml) se calentó a  $200^\circ C$  durante 30 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y el sólido se purificó por cromatografía en columna para dar la 4-morfolinopiridin-3-amina. MS (ESI) calculado para  $C_9H_{13}N_3O$ : 179,11.

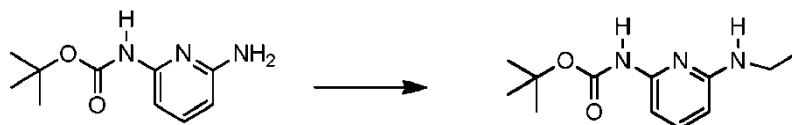
Ejemplo 72. Preparación de 2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-amina:



- 25 A una mezcla de 4-amino-2-cloropirimidina (300,0 mg, 2,3 mmol) en THF (4 ml), se añadió DIEA (0,8 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el sólido se recogió en  $CH_2Cl_2$ . Después de filtración, el sólido se disolvió en  $CH_2Cl_2 + MeOH$  (1:1) y se adsorbió en gel de sílice para la purificación por cromatografía en columna para dar la 2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-amina (160,0 mg, 36%). MS (ESI) calculado para  $C_9H_{12}N_4O$ : 192,1.

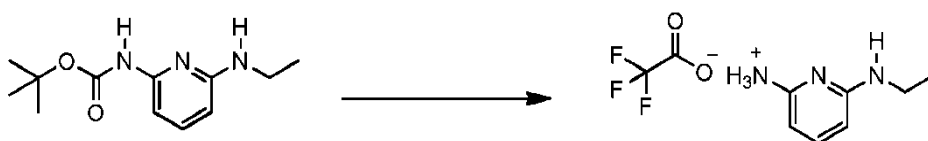
Ejemplo 73. Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(etilamino)piridin-2-amino:

Etapas 1. Síntesis de (6-(etilamino)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



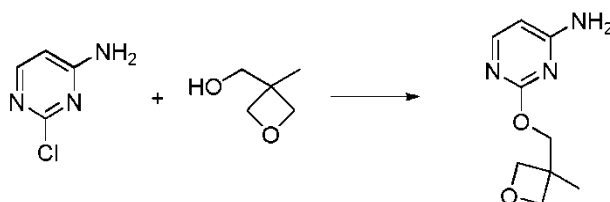
5 A una disolución de (6-aminopiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (209,0 mg, 1,0 mmol) en dicloroetano (3 ml), se añadió una disolución de acetaldehído (0,06 ml, 1,0 mmol) en dicloroetano (0,5 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Después de concentrar las capas orgánicas combinadas, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (pentano:acetato de etilo = 10 - 30%) para dar el (6-(etilamino)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (100,0 mg, 42%). MS (ESI) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 237,2.

10 Etapas 2. Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(etilamino)piridin-2-amino:



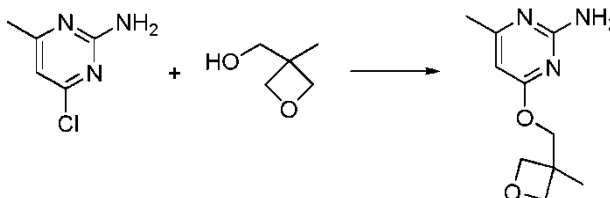
15 Se recogió (6-(etilamino)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,84 mmol) en TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, el residuo se secó en la bomba de alto vacío, tras lo cual se obtuvo el 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(etilamino)piridin-2-amino en forma de un sólido (220,0 mg, rendimiento cuant.). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 251,1.

Ejemplo 74. Preparación de 2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirimidin-4-amina:



20 Se lavó NaH (al 60% en aceite, 2,47 g, 61,8 mmol) dos veces con pentano y se secó a vacío. Se añadió THF (25 ml), seguido gota a gota de (3-metiloxetan-3-il)metanol (6,1 ml, 61,8 mmol). Esto se dejó agitar 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de 15 ml más de TNF y 4-amino-2-cloropirimidina (4,0 g, 30,9 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 17 h, se enfrió y se concentró. Se añadió agua (50 ml), y suficiente disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl para llevar el pH por debajo de 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x75 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10%) para dar la 2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirimidin-4-amina (1,84 g, 30%). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 195,10; encontrado: 196 [M+H].

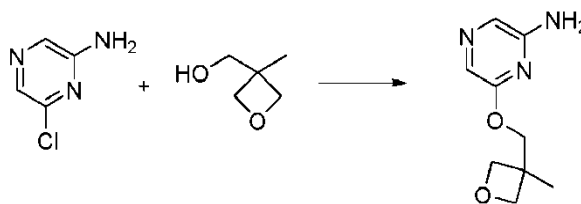
Ejemplo 75. Preparación de 4-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirimidin-2-amina:



30 Se lavó NaH (60% en aceite, 2,23 g, 55,7 mmol) dos veces con pentano y se secó a vacío. Se añadió THF (35 ml), seguido gota a gota de (3-metiloxetan-3-il)metanol (5,5 ml, 55,7 mmol). Esto se dejó agitar 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de 5 ml más de THF y 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (4,0 g, 27,9 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 17 h, se enfrió y se concentró. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x75 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto bruto se trituroó con Et<sub>2</sub>O y el sólido blanco se secó a vacío para dar la 4-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirimidin-2-amina (2,42 g, 41%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 209,12; encontrado: 210 [M+H].

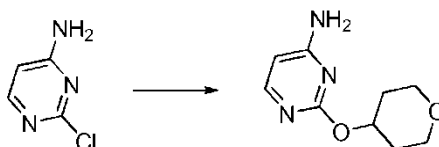
35

Ejemplo 76. Preparación de 6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazin-2-amina:



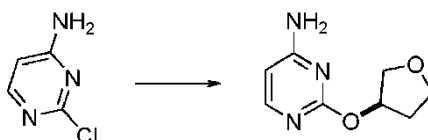
Se lavó NaH (60% en aceite, 1,24 g, 30,9 mmol) dos veces con pentano y se secó a vacío. Se añadió dioxano (50 ml) seguido gota a gota de (3-metiloxetan-3-il)metanol (3,0 ml, 30,9 mmol). Esto se dejó agitar 2 h a temperatura ambiente antes de la adición de 6-cloropirazin-2-amina (2,0 g, 15,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió y se concentró. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x75 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10%) para dar la 6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirazin-2-amina (3,02 g, cuant.). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 195,10; encontrado: 196 [M+H].

Ejemplo 77. Preparación de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-4-amina:



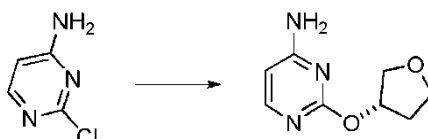
Se lavó NaH (60% en aceite, 126,0 mg, 3,15 mmol) dos veces con pentano y se secó a vacío. Se añadió THF (3,0 ml) seguido gota a gota de tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,3 ml, 3,15 mmol) a lo largo de 5 min. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 2-cloro-4-aminopirimidina (314,0 mg, 2,43 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (5 ml), junto con suficiente disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para llevar el pH a menos de 8. Se añadió una cantidad mínima de EtOAc (2 ml), pero había un precipitado entre capas por lo que la mezcla entera se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se secó a vacío para dar la 2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-4-amina limpia (220,0 mg, 46%). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 195,10; encontrado: 196 [M+H].

Ejemplo 78. Preparación de (*R*)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)pirimidin-4-amina:



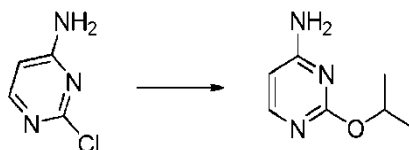
La reacción se llevó a cabo de forma similar a la anterior, con NaH (60% en aceite, 227,0 mg, 5,67 mmol), THF (5,4 ml), (*R*)-tetrahidrofuran-3-ol (0,456 ml, 5,67 mmol), y 2-cloro-4-aminopirimidina (566,0 mg, 4,36 mmol) durante 19 h. Se añadieron agua y EtOAc (10 ml de cada uno), junto con suficiente disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para llevar el pH a menos de 8 (aproximadamente 2 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se lavó dos veces con más EtOAc (2x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 748,0 mg del producto bruto. Este se trituró con Et<sub>2</sub>O y se filtró. El sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó a vacío para dar la (*R*)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)pirimidin-4-amina (419 mg, 53%). MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 181,09; encontrado: 182 [M+H].

Ejemplo 79. Preparación de (*S*)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)pirimidin-4-amina:



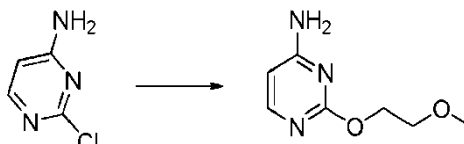
La (*S*)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)pirimidin-4-amina se preparó de la misma forma que antes, usando (*S*)-tetrahidrofuran-3-ol. 53% de rendimiento. MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 181,09; encontrado: 182 [M+H].

Ejemplo 80. Preparación de 2-isopropoxipirimidin-4-amina:



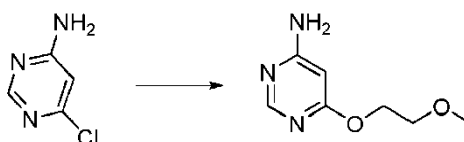
La 2-isopropoxipirimidin-4-amina se preparó de la misma forma que antes, usando isopropanol. 23% de rendimiento. MS (ESI) calculado para  $C_7H_{11}N_3O$ : 153,09; encontrado: 154 [M+H].

5 Ejemplo 81. Preparación de 2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-amina:



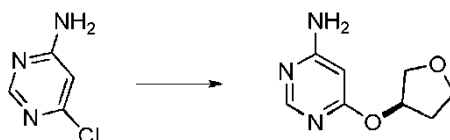
La 2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-amina se preparó de la misma forma que antes, usando 2-metoxietanol. 73% de rendimiento. MS (ESI) calculado para  $C_7H_{11}N_3O_2$ : 169,09; encontrado: 170 [M+H].

Ejemplo 82. Preparación de 6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-amina:



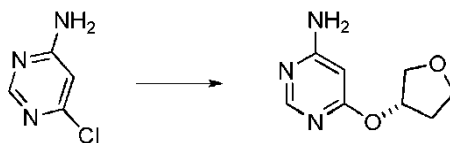
10 La 6-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-amina se preparó de la misma forma que antes, usando 4-amino-6-cloropirimidina. 82% de rendimiento. MS (ESI) calculado para  $C_7H_{11}N_3O_2$ : 169,09; encontrado: 170 [M+H].

Ejemplo 83. Preparación de (R)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)pirimidin-4-amina:



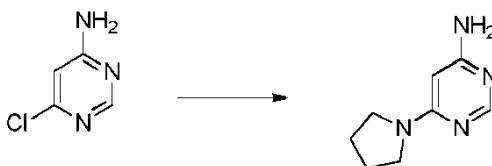
15 La (R)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)pirimidin-4-amina se preparó de la misma forma que antes, usando (R)-tetrahidrofuran-3-ol. 45% de rendimiento. MS (ESI) calculado para  $C_8H_{11}N_3O_2$ : 181,09; encontrado: 182 [M+H].

Ejemplo 84. Preparación de (S)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)pirimidin-4-amina:



20 La (S)-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)pirimidin-4-amina se preparó de la misma forma que antes, usando (S)-tetrahidrofuran-3-ol. 68% de rendimiento. MS (ESI) calculado para  $C_8H_{11}N_3O_2$ : 181,09; encontrado: 182 [M+H].

Ejemplo 85. Preparación de 6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina:

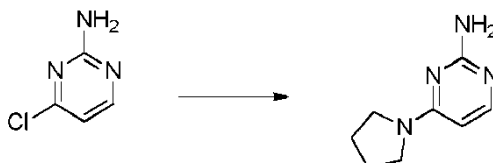


25 Un vial de microondas se cargó con 4-amino-6-cloropirimidina (1,0 g, 7,72 mmol), y se añadió pirrolidina (10 ml). El vial se selló y se calentó en el microondas a 180°C durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se diluyó con metanol (30 ml), y se añadió sílice (15,0 g). Todos los disolventes se separaron a vacío y la suspensión de sílice que quedaba se cargó en una columna de sílice de 40,0 g. La elución con un gradiente de metanol en diclorometano de 0% a 10% dio la 6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina (1,22 g, 96% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_8H_{14}N_4$ :



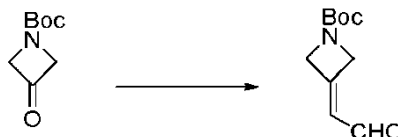
164,11.

Ejemplo 86. Preparación de 4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina:

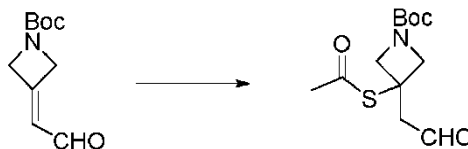


5 Un vial de microondas se cargó con 2-amino-4-cloropirimidina (2,0 g, 15,4 mmol), y se añadió pirrolidina (10 ml). El vial se selló y se calentó en el microondas a 150°C durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se diluyó con metanol (30 ml), y se añadió sílice (15 g). Todos los disolventes se separaron a vacío y la suspensión de sílice que quedaba se cargó en una columna de sílice de 40,0 g. La elución con un gradiente de metanol en diclorometano de 0% a 10% dio la 4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina (1,70 g, 67% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>: 164,11.

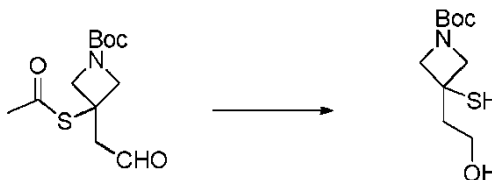
10 Ejemplo 87. Preparación de 2-(1-(dioxotia)-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-amina:

Etapa 1. Síntesis de 3-(2-oxoetilidene)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

15 A una disolución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 g, 117 mmol) en DCM (400 ml) se añadió (formilmetil)trifenilfosforano (40 g, 129 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 6 h, seguido de concentración a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexanos:EtOAc 5:1) para dar el 3-(2-oxoetilidene)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite amarillo (23,0 g, cuant.). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: 197,11.

Etapa 2. Síntesis de 3-(acetiltio)-3-(2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

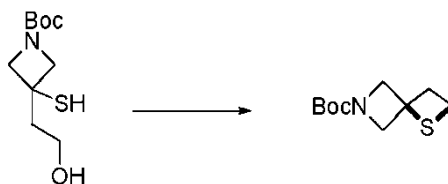
20 A una disolución de 3-(2-oxoetilidene)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (985,0 mg, 5 mmol) en THF (4 ml) se añadió piperidina (0,035 ml, 0,35 mmol). Se añadió ácido tioacético (0,535 ml, 7,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla después se purificó directamente por cromatografía en columna en gel de sílice (hexanos:EtOAc 2:1) para dar el 3-(acetiltio)-3-(2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite amarillo (1,2 g, 88%). MS (ESI) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S: 273,10.

25 Etapa 3. Síntesis de 3-(2-hidroxi)etil-3-mercaptoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:

30 A una disolución de 3-(acetiltio)-3-(2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 7,3 mmol) en Et<sub>2</sub>O (8 ml) se añadió gota a gota LiAlH<sub>4</sub> (4 M en Et<sub>2</sub>O; 8,4 ml, 8,4 mmol), tras lo cual la mezcla se volvió inmediatamente una suspensión incolora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, después se diluyó con Et<sub>2</sub>O (20 ml) y se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml). La fase orgánica se diluyó con EtOAc (40 ml) y a la fase acuosa se añadió una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (40 ml), y se separaron las fases. La fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el 3-(2-hidroxi)etil-3-mercaptoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite amarillo (1,1 g, 65%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S: 233,11.

35

Etapa 4. Síntesis de 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo:



5 A una disolución de dietoxitrietilfosforano (3,1 g, 5,2 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió a  $-30^{\circ}\text{C}$  una disolución de 3-(2-hidroxietil)-3-mercaptoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,3 mmol) en tolueno (8 ml), y la mezcla se agitó a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar durante 13 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se inactivó con salmuera (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexanos:EtOAc 6:1) dio el 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite amarillo (420,0 mg, 46%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ : 215,10.

10 Etapa 5. Síntesis de 1-(dioxotia)-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo:



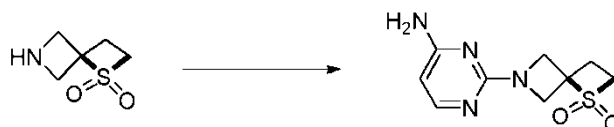
15 A una disolución de 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (420,0 mg, 1,96 mmol) en DCM (5 ml) se añadió a  $0^{\circ}\text{C}$  m-CPBA (85%, 836,0 mg, 4,12 mmol), y la mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 15 min, seguido de calentamiento a temperatura ambiente, y se continuó agitando durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se añadió bicarbonato (30 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexanos:EtOAc 2:1) para dar el 1-(dioxotia)-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro (500,0mg, 100%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ : 247,09.

Etapa 6. Síntesis de 1-(dioxotia)-6-azaspiro[3.3]heptano:



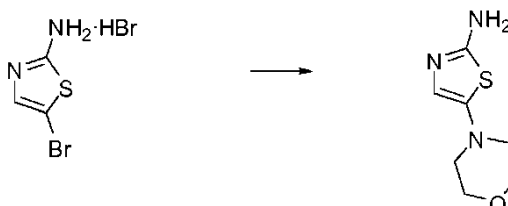
20 Al 1-(dioxotia)-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (500,0 mg, 1,96 mmol) se añadió HCl/dioxano (4 M, 8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró a vacío para dar el 1-(dioxotia)-6-azaspiro[3.3]heptano en forma de un sólido blanco (424,0 mg, ~100%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ : 147,04; encontrado: 148,0 [M+H].

25 Etapa 7. Síntesis de 2-(1-(dioxotia)-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-amina:



30 A una disolución de 1-(dioxotia)-6-azaspiro[3.3]heptano (1,7 g, 8,6 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 2-cloropirimidina-4-ilamina (1,5g, 11,2 mmol) y  $\text{CsCO}_3$  (11,2 g, 34,4 mmol), y la mezcla se agitó a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 18 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DCM/MeOH 2:1. Esta disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. La purificación por TLC preparativa (DCM/MeOH 15:1) dio la 2-(1-(dioxotia)-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-amina en forma de un sólido blanco (903,0 mg, 43%). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 240,07; encontrado: 241,0 [M+H].

Ejemplo 88. Preparación de 5-morfolinotiazol-2-amina:



35 Una mezcla de hidrobromuro de 5-bromotiazol-2-amina (7,8 g, 30,0 mmol), morfolina (10,5 g, 120 mmol), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$

(48,9 g, 150 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml), se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar la 5-morfolinotiazol-2-amina (2,0 g, 36% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (m/z): 185,06.

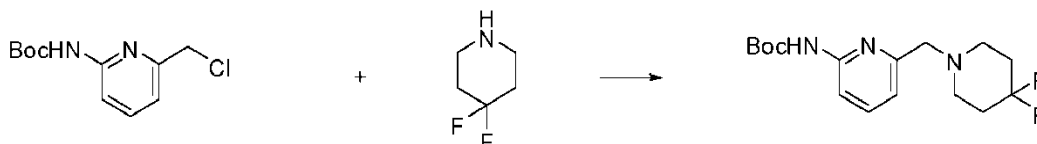
5 Ejemplo 89. Preparación de 6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-amina:

Etapa 1. Síntesis de 6-(clorometil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo:



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (19,0 g, 165,9 mmol) a una disolución de 6-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (30,0 g, 133,4 mmol) y diisopropiltilamina (50,0 g, 387,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadió H<sub>2</sub>O (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con pentano/EtOAc para dar el 6-(clorometil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (29,5 g, 91% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 242,08.

15 Etapa 2. Síntesis de 6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo:



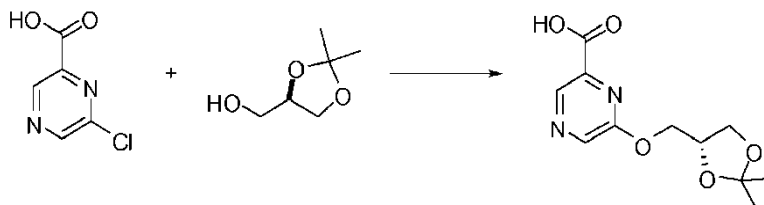
Una mezcla de 6-(clorometil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (7,0 g, 28,9 mmol), hidrocloreuro de 4,4-difluoropiperidina (5,2 g, 43,1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,4 g, 75,4 mmol) y yoduro potásico (800,0 mg, 4,8 mmol) en DMF (70 ml) se agitó a 60°C durante 16 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc y después se lavó con H<sub>2</sub>O. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/pentano (1:2) para dar el 6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (8,0 g, 85% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 327,18.

Etapa 3. Síntesis de 6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-amina:



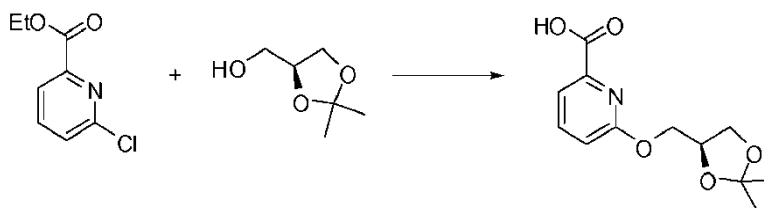
Se burbujeó HCl (g) a través de una disolución de 6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (8,0 g, 24,4 mmol) en MeOH (100 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona para formar un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se repitió tres veces para dar el hidrocloreuro de 6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-amina (6,0 g, 93% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (m/z): 227,12.

Ejemplo 90. Preparación de ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico:



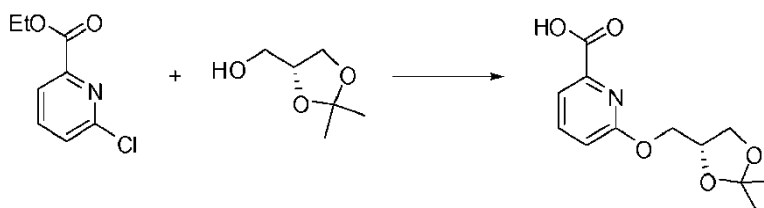
Se añadió (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (2,50 g, 18,93 mmol) a una suspensión a temperatura ambiente de NaH 60% en peso (833,0 mg, 20,82 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió una disolución de ácido 6-cloropirazina-2-carboxílico (1,0 g, 6,31 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 3 por adición de HCl 3 N (4 ml). La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron. El producto bruto se recrystalizó en pentano/EtOAc para dar el ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico (764,0 mg, 48% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (m/z): 254,09; encontrado: 255 [M+H].

Ejemplo 91. Preparación de ácido (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico:



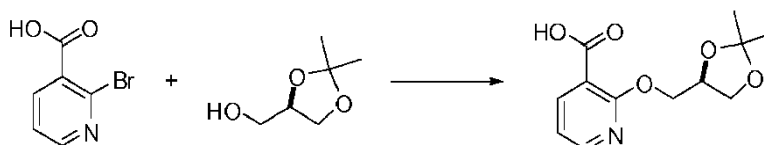
5 Se añadió (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (4,98 g, 37,72 mmol) a una suspensión a temperatura ambiente de NaH al 60% en peso (1,7 g, 41,5 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió una disolución de 6-cloropicolinato de etilo (1,40 g, 7,54 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 4 por adición de HCl 3 N. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto bruto se recrystalizó en pentano/EtOAc para dar el ácido (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico (1,30 g, 68% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{11}H_{15}NO_5$  (m/z): 253,10.

10 Ejemplo 92. Preparación de ácido (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico:



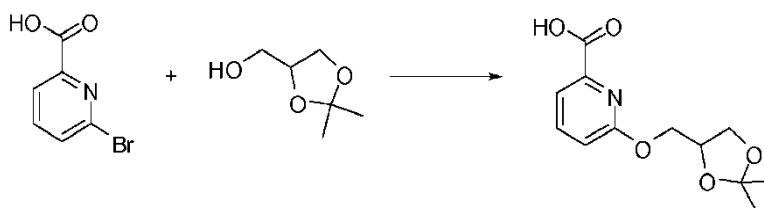
15 Se añadió (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (1,07 g, 8,07 mmol) a una suspensión a temperatura ambiente de NaH al 60% en peso (385,0 mg, 8,89 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió una disolución de 6-cloropicolinato de etilo (500,0 mg, 2,69 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 4 por adición de HCl 3 N. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto bruto se recrystalizó en pentano/EtOAc para dar el ácido (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico (500,0 mg, 74% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{12}H_{15}NO_5$  (m/z): 253,10.

20 Ejemplo 93. Preparación de ácido (R)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)nicotínico:



25 Se añadió (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (1,80 ml, 14,95 mmol) a una suspensión a temperatura ambiente de NaH al 60% en peso (653,0 mg, 16,34 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió ácido 2-bromo-nicotínico (1,0 g, 4,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 3 por adición de HCl 3 N. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto bruto se recrystalizó en pentano/EtOAc para dar el ácido (R)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)nicotínico (1,16 g, 92% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{12}H_{15}NO_5$  (m/z): 253,10.

Ejemplo 94. Preparación de ácido 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico:

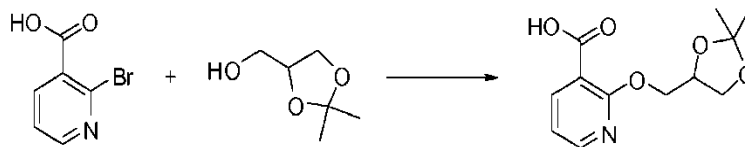


30 Se añadió gota a gota Solketal (23,5 g, 178 mmol) a una suspensión de NaH al 60% en peso (7,1 g, 178 mmol) en THF (400 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25°C y se añadió ácido 6-bromopicolínico (12,0 g, 59,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O y el pH se ajustó a 2-3. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron

con H<sub>2</sub>O, se secaron y se concentraron. El producto bruto se recrystalizó en pentano/EtOAc para dar el ácido 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico (10,0 g, 66% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (m/z): 253,10; encontrado: 254 [M+H].

Ejemplo 95. Preparación de ácido 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)nicotínico:

5



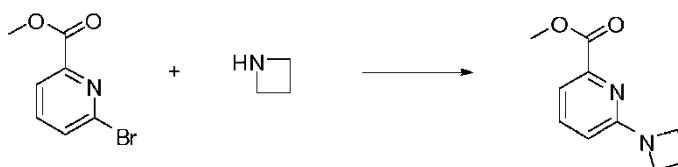
10

Se añadió Solketal (39,1 g, 300 mmol) a una suspensión de NaH al 60% en peso (12,0 g, 300 mmol) a 0°C en 1,4-dioxano (1,5 litros) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25°C y se añadió ácido 2-bromonicotínico (20,0 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O y el pH se ajustó a 2-3. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH/DCM/AcOH (300:60:1) para dar el ácido 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)nicotínico (6,1 g, 24% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (m/z): 253,10; encontrado: 254 [M+H].

Ejemplo 96. Preparación de ácido 6-(azetidín-1-il)picolínico:

Etapla 1. Síntesis de 6-(azetidín-1-il)picolinato de metilo:

15

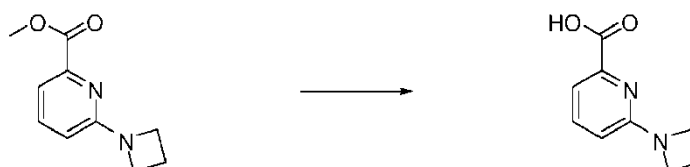


20

Una mezcla de 6-bromopicolinato de metilo (5,0 g, 23,00 mmol), hidrocioruro de azetidina (4,40 g, 46,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,70 g, 70,0 mmol), CuI (880,0 mg, 4,60 mmol) y L-prolina (1,06 g, 9,20 mmol) en DMSO (50 ml) se agitó a 80°C, 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el 6-(azetidín-1-il)picolinato de metilo (2,84 g, 64% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (m/z):192,09.

Etapla 2. Síntesis de ácido 6-(azetidín-1-il) picolínico:

25

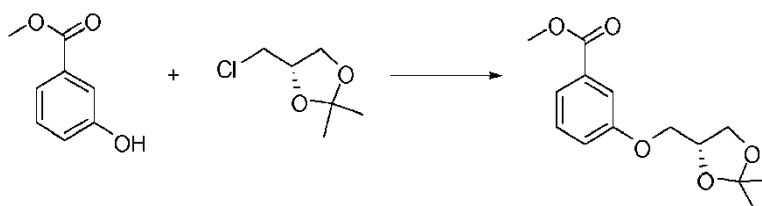


Una mezcla de 6-(azetidina-1-il)picolinato de metilo (5,67 g, 29,50 mmol) y KOH (3,36 g, 60,0 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió HCl conc. (5,00 ml). El precipitado resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los sólidos se separaron por filtración. El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se concentró y el residuo se recrystalizó en iPrOH para dar el ácido 6-(azetidina-1-il)picolínico (4,01 g, 76% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (m/z):178,07; encontrado: 179 [M+H].

Ejemplo 97. Preparación de ácido (R)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoico:

30

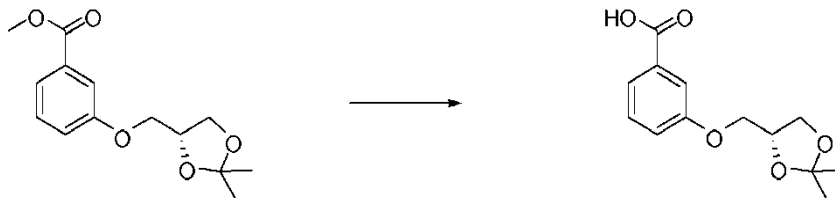
Etapla 1. Síntesis de (R)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoato de metilo:



Una mezcla de 3-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 19,7 mmol), (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (4,5 g, 29,6 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 g, 39,4 mmol) en DMF (50 ml) se agitó durante 18 h a 160°C. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y el pH se ajustó a 6 por adición de HCl 3 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 ml) y las

capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se concentraron a presión reducida para dar el (*R*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoato de metilo (3,0 g, 57% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$  (m/z): 266,12.

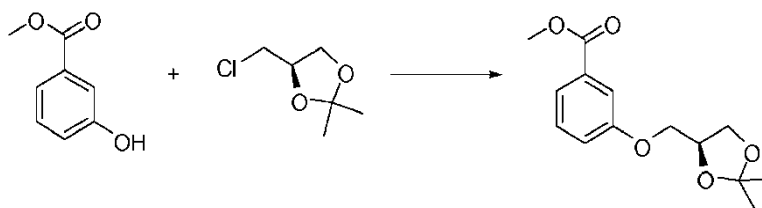
Etapa 2. Síntesis de ácido (*R*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoico:



Una disolución de (*R*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoato de metilo (5,5 g, 20,7 mmol) en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1, 60 ml) se añadió gota a gota a una disolución de LiOH (2,3 g, 95,8 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se agitó durante 8 h a  $40^\circ\text{C}$  y después se concentró y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml). La mezcla se lavó con EtOAc (2 X 50 ml) y la capa acuosa se llevó a pH 4 por adición de HCl 3 N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (5%) para dar el ácido (*R*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoico (3,0 g, 57% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$  (m/z): 252,10; encontrado 251 [M-H].

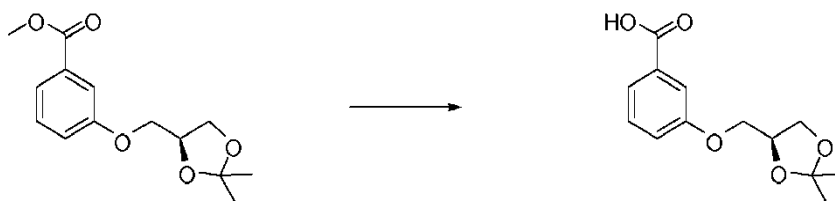
Ejemplo 98. Preparación de ácido (*S*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoico:

Etapa 1. Síntesis de (*S*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoato de metilo:



Una mezcla de 3-hidroxibenzoato de metilo (6,7 g, 44,3 mmol), (*R*)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (10,0 g, 66,4 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,2 g, 88,6 mmol) en DMF (100 ml) se agitó durante 18 h a  $160^\circ\text{C}$ . La mezcla se diluyó con agua (500 ml) y el pH se ajustó a 5 por adición de HCl 3 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se concentraron a presión reducida para dar el (*S*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoato de metilo (10,0 g, 85% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$  (m/z): 266,12.

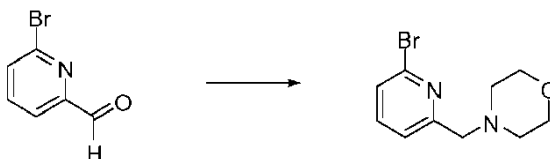
Etapa 2. Síntesis de ácido (*S*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoico:



Se añadió LiOH (5,0 g, 208 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  a una disolución de (*S*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoato de metilo (10,0 g, 37,6 mmol) en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (5:1, 120 ml). La mezcla se agitó durante 15 h a  $40^\circ\text{C}$  y después se concentró y se diluyó con disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100 ml). La mezcla se lavó con EtOAc (2 X 100 ml) y la capa acuosa se llevó a pH 4 por adición de HCl 3 N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con pentano/EtOAc (2:1) para dar el ácido (*S*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)benzoico (4,9 g, 52% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$  (m/z): 252,10; encontrado 251 [M-H].

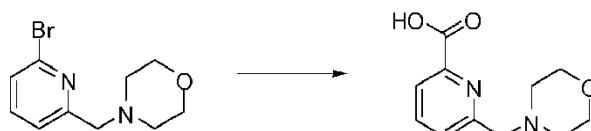
Ejemplo 99. Preparación de ácido 6-(morfolinometil)picolínico:

Etapas 1. Síntesis de 4-((6-bromopiridin-2-il)metil)morfolina:



- 5 Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (68,5 g, 0,323 mol) a una disolución de 6-bromopicolinaldehído (40 g, 0,22 mol) y morfolina (20,9 g, 0,24 mol) en 1,2-dicloroetano (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo (10:1) para dar la 4-((6-bromopiridin-2-il)metil)morfolina (38,0 g, 68% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$  (m/z): 256,02.

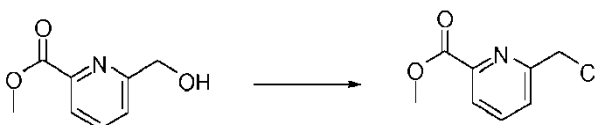
10 Etapas 2. Síntesis de ácido 6-(morfolinometil)picolínico:



- 15 Se añadió n-BuLi (3,7 ml, 9,30 mmol) en THF a una disolución de 4-((6-bromopiridin-2-il)metil)morfolina (2,0 g, 7,78 mol) en THF (20 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 30 min y se burbujeó  $\text{CO}_2$  (gaseoso) a través de la mezcla de reacción durante 30 min. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$ . El pH se ajustó a 5 con HCl 3 N y después a 7 con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1:1), se pasó a través de un filtro y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se pasó a través de un filtro, se concentró y se secó a vacío para dar el ácido 6-(morfolinometil)picolínico (1,0 g, 67% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  (m/z): 222,10; encontrado 223 [M+H].

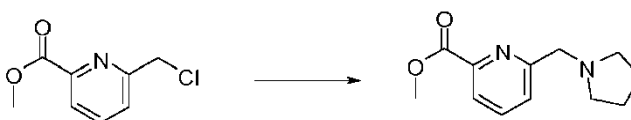
20 Ejemplo 100. Preparación de ácido 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolínico:

Etapas 1. Síntesis de 6-(clorometil)picolinato de metilo:



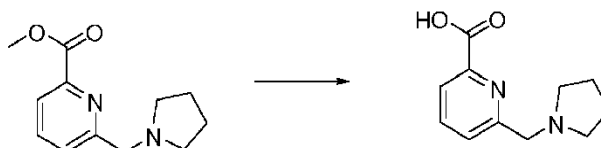
- 25 Se añadió  $\text{SOCl}_2$  (1,4 g, 12,0 mmol) a una disolución de 6-(hidroximetil)picolinato de metilo (1,0 g, 6,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) a  $25^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $40^\circ\text{C}$  durante 1 h y se añadió disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con pentano/EtOAc (3:1) para dar el 6-(clorometil)picolinato de metilo (600,0 mg, 55% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_2$  (m/z): 185,02.

Etapas 2. Síntesis de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolinato de metilo:



- 30 Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (746,0 mg, 5,40 mmol) a una disolución de 6-(clorometil)picolinato de metilo (500,0 mg, 2,70 mmol) y pirrolidina (288,0 mg, 4,05 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $45^\circ\text{C}$  durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10-20%) para dar el 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolinato de metilo (330,0 mg, 56% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (m/z): 220,12.
- 35

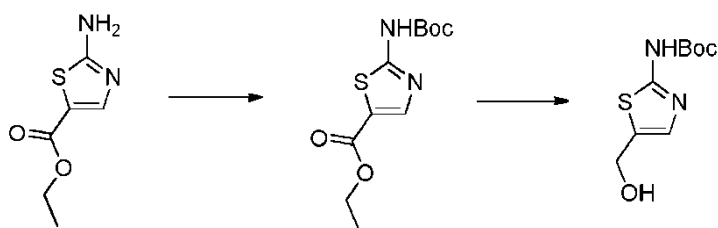
Etapa 3. Síntesis de ácido 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolínico:



5 Una mezcla de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolinato de metilo (200,0 mg, 0,91 mmol) y NaOH (200,0 mg, 4,55 mmol) en etanol/agua (2:1, 30 ml) se agitó a 70°C durante 16 h. El pH se ajustó a 7 con HCl 3 N y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (5:1), se pasó a través de un filtro y se concentró hasta sequedad para dar el ácido 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolínico (187,0 mg, 99% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 206,11; encontrado 207 [M+H].

Ejemplo 101: Preparación de 5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina:

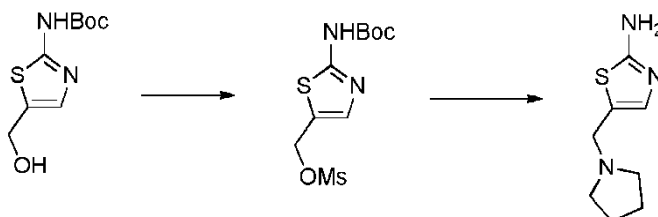
Etapa 1. Síntesis de 5-(hidroximetil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (10):



10 Una suspensión de 2-aminotiazol-5-carboxilato de etilo (8; 145,0 g, 840 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (275,0 g, 1260 mmol) y DMAP (5,0 mg, catalítico) en THF (2175 ml) se agitó a 30°C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se añadió EtOAc (1450 ml). El disolvente orgánico se lavó con agua (2 x 435 ml) y salmuera (2 x 145 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)tiazol-5-carboxilato de etilo (227,0 g, 99,23%) como un producto bruto, que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS (ESI) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (m/z): 272,32.

15 Una disolución agitada de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)tiazol-5-carboxilato de etilo (227,0 g, 830 mmol) en THF anhidro (1512 ml) se enfrió a -45°C. Una disolución de Superhydride en THF (1,0 M, 1877 ml) se añadió a lo largo de 1 h, y después la mezcla de reacción se agitó a -45°C durante 2 h, se calentó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se inactivó con salmuera, y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se recogió en EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para dar el 5-(hidroximetil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (10; 95 g, 49%). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (m/z): 230,28.

Etapa 2. Síntesis de 5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina - sal de hidrocioruro (12):



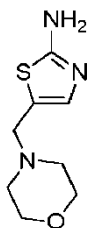
25 Una disolución de 5-(hidroximetil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (37,0 g, 160 mmol), trietilamina (24,2 g, 240 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (231 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de mesilo (23,16 g, 200 mmol) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 93 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar el metanosulfonato de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)tiazol-5-il)metilo (40,0 g, 75%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>(m/z): 308,37.

30 A una disolución agitada de metanosulfonato de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)tiazol-5-il)metilo (40,0 g, 0,13 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 ml) se añadió pirrolidina (37,69 g, 530 mmol) a 0°C y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera (93 ml). El disolvente orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar la 5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina (en forma de la amina libre) (34,0 g, 75%). MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S (m/z): 183,27.

35 Una disolución agitada de 5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina (34,0 g, 190 mmol) en metanol (121 ml) se burbujeó con HCl(gas) y se siguió por TLC hasta que se consumió todo el material. Se separó el disolvente y se añadió EtOAc



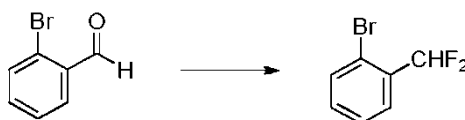
(121 ml) para formar un precipitado. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó sucesivamente con EtOAc para dar la 5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina (como la sal de HCl) (20,6 g, 67%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) calculado para  $C_8H_{13}N_3S$  - HCl (m/z): 219,73; encontrado 184 [M+H].



5 La 5-(morfolinometil)tiazol-2-amina se preparó por el mismo procedimiento anterior, sustituyendo la pirrolidina por morfolina.

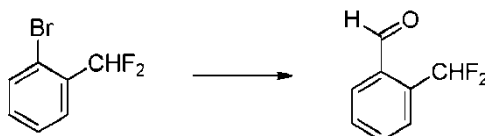
Ejemplo 102. Preparación de 2-(difluorometil)benzaldehído 92:

Etapa 1. Síntesis de 1-bromo-2-(difluorometil)benceno:



10 Se añadió DAST (8,7 g, 54,1 mmol) a una mezcla de 2-bromobenzaldehído (5,0 g, 27,0 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se vertió en disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar el 1-bromo-2-(difluorometil)benceno (5,4 g, 96% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

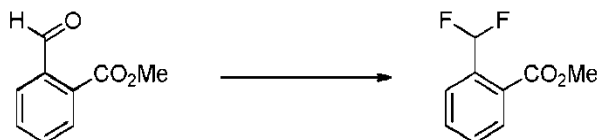
Etapa 2. Síntesis de 2-(difluorometil)benzaldehído:



15 Una disolución de n-BuLi (4,2 ml, 10,6 mmol) en THF se añadió a una disolución de 1-bromo-2-(difluorometil)benceno (2,0 g, 9,7 mmol) en THF (50 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió DMF (1,4 g, 19,3 mmol). Se continuó agitando durante 1 h a -40°C y la reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$ . La mezcla bruta se extrajo con  $Et_2O$ , se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró para dar el 2-(difluorometil)benzaldehído (1,7g, 94% de rendimiento).

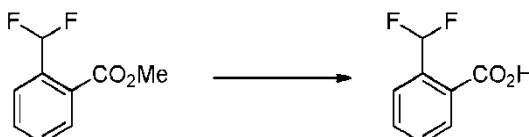
20 Ejemplo 103. Preparación de cloruro de 2-(difluorometil)benzoilo 96:

Etapa 1. Síntesis de 2-(difluorometil)benzoato de metilo:



25 Una disolución de 2-formilbenzoato de metilo (10,0 g, 61 mmol) y trifluoruro de bis-(2-metoxietil)amino-azufre (40,4 g, 183 mmol) en  $CH_2Cl_2$  se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se repartió entre EtOAc (500 ml)/ $H_2O$  (300 ml). Se añadió  $NaHCO_3$  para ajustar el pH a 8. Se separó la fase orgánica, se lavó salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el 2-(difluorometil)benzoato de metilo (7,0g, 62% de rendimiento).

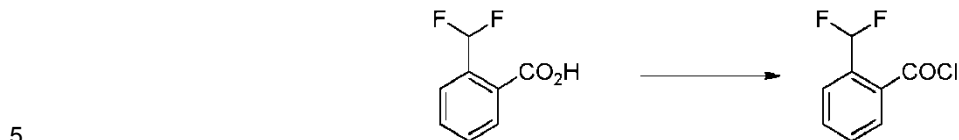
Etapa 2. Síntesis de ácido 2-(difluorometil)benzoico:



30 Una mezcla de 2-(difluorometil)benzoato de metilo (7,0 g, 38 mmol) y disolución acuosa de NaOH al 10% (100 ml)

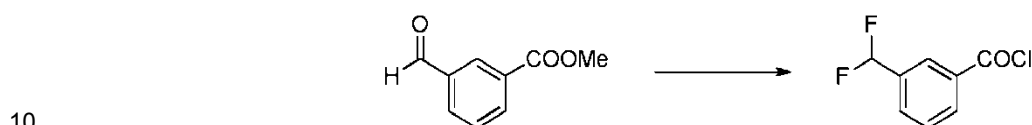
en MeOH (50 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. El pH se ajustó a 4 por adición de HCl 3 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para dar el ácido 2-(difluorometil)benzoico (6,0 g, 93% de rendimiento).

Etapas 3. Síntesis de cloruro de 2-(difluorometil)benzoilo:



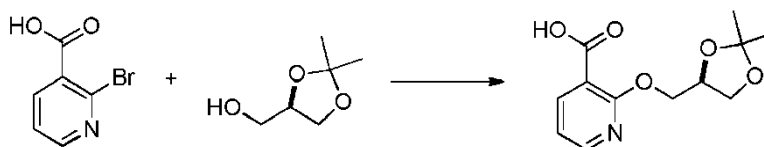
Una disolución de ácido 2-(difluorometil)benzoico (1,8 g, 10 mmol) en cloruro de tionilo (25 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a vacío para dar el cloruro de 2-(difluorometil)benzoilo. El cloruro de ácido bruto se usó sin más purificación.

Ejemplo 104. Preparación de cloruro de 3-(difluorometil)benzoilo:



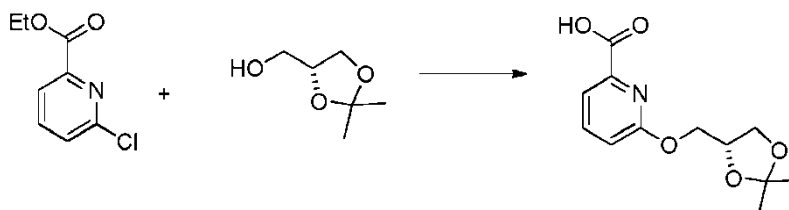
El cloruro de 3-(difluorometil)benzoilo se preparó de forma similar a la descrita para el cloruro de 2-(difluorometil)benzoilo con 32% de rendimiento.

Ejemplo 105. Preparación de ácido (*R*)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)nicotínico:



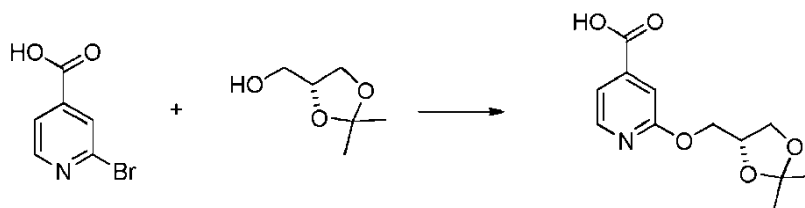
15 Se añadió (*R*)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (1,8 ml, 14,9 mmol) a una suspensión a temperatura ambiente de NaH (392,0 mg, 16,3 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió ácido 2-bromo-nicotínico (1,0 g, 4,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 3 por adición de HCl 3 N. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El producto  
20 bruto se recristalizó en pentano/EtOAc para dar el ácido (*R*)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)nicotínico (1,2 g, 92% de rendimiento).

Ejemplo 106. Preparación de ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico:



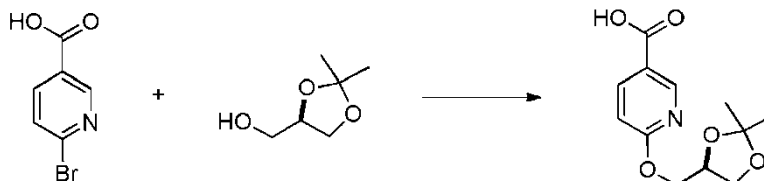
25 El ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico se preparó por un procedimiento similar al descrito para el ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico con 74% de rendimiento.

Ejemplo 107. Preparación de ácido (*R*)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)isonicotínico:



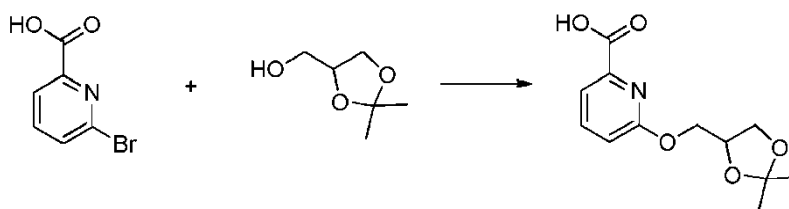
El ácido (*R*)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)isonicotínico se preparó por un procedimiento similar al descrito para el ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico con 72% de rendimiento.

Ejemplo 108. Preparación de ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)nicotínico:



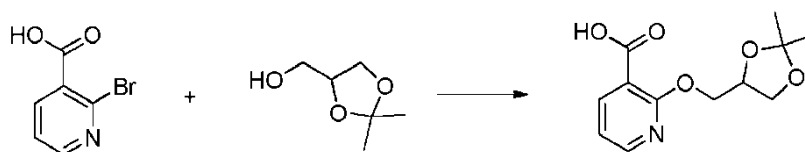
El ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)nicotínico se preparó por un procedimiento similar al descrito para el ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico con 60% de rendimiento.

5 Ejemplo 109. Preparación de ácido 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico:



El ácido 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico se preparó por un procedimiento similar al descrito para el ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico con 66% de rendimiento.

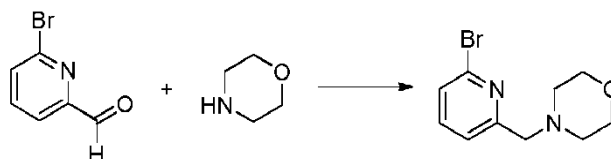
Ejemplo 110. Preparación de ácido 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)nicotínico:



10 El ácido 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)nicotínico se preparó por un procedimiento similar al descrito para el ácido (*R*)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)picolínico con 23% de rendimiento.

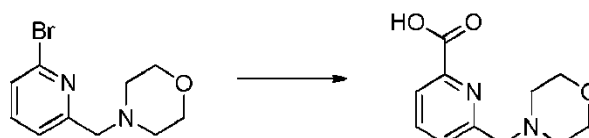
Ejemplo 111. Preparación de ácido 6-(morfolinometil)picolínico:

Etapla 1. Síntesis de 4-((6-bromopiridin-2-il)metil)morfolina:



15 Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (68,5 g, 0,323 mol) a una disolución de 6-bromopicolinaldehído (40,0 g, 0,22 mol) y morfolina (20,9 g, 0,24 mol) en 1,2-dicloroetano (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (500 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo (10:1) para dar la 4-((6-bromopiridin-2-il)metil)morfolina (38,0 g, 68% de rendimiento).

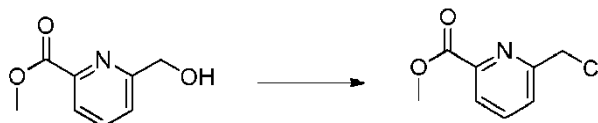
20 Etapla 2. Síntesis de ácido 6-(morfolinometil)picolínico:



25 Se añadió *n*-BuLi (56 ml, 0,140 mol) en THF a una disolución de 4-((6-bromopiridin-2-il)metil)morfolina (30,0 g, 0,12 mol) en THF (500 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 30 min y se burbujeó  $\text{CO}_2$  (gas) a través de la mezcla de reacción durante 30 min. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1:1). El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar el ácido 6-(morfolinometil)picolínico (11,0 g, 42% de rendimiento).

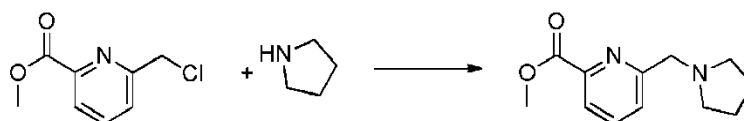
Ejemplo 112. Preparación de ácido 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolínico:

Etapas 1. Síntesis de 6-(clorometil)picolinato de metilo:



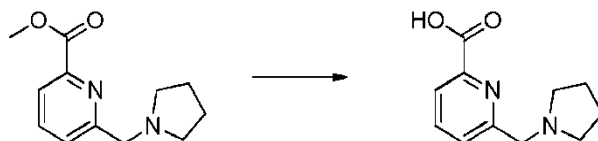
5 Se añadió  $\text{SOCl}_2$  (57,0 g, 0,48 mol) a una disolución de 6-(hidroximetil)picolinato de metilo (40,0 g, 0,239 mol) en diclorometano (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a  $40^\circ\text{C}$  durante 1 h y se añadió disolución acuosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron a vacío para dar el 6-(clorometil)picolinato de metilo (45,0 g).

Etapas 2. Síntesis de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolinato de metilo:



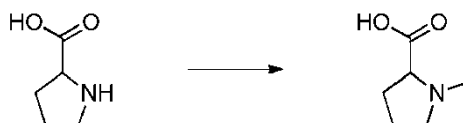
10 Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (66,0 g, 0,48 mol) a una disolución de 6-(clorometil)picolinato de metilo (45,0 g) y pirrolidina (34,0 g, 0,48 mol) en DMF (300 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 12 h. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a vacío para dar el 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolinato de metilo (36,0 g).

15 Etapas 3. Síntesis de ácido 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolínico:



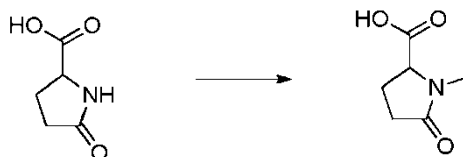
20 Una mezcla de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolinato de metilo (36,0 g) y  $\text{NaOH}$  (40,0 g, 1,0 mol) en etanol/  $\text{H}_2\text{O}$  (320 ml) se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 16 h. El pH se ajustó a 7 con  $\text{HCl}$  3 N y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se concentró hasta sequedad y se extrajo con diclorometano/metanol (v:v=3:1). La capa orgánica se secó para dar el ácido 6-(pirrolidin-1-ilmetil)picolínico (27,0 g, 55% de rendimiento).

Ejemplo 113. Preparación de N-metil-prolina:



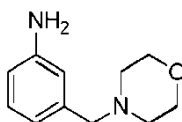
La N-metil-prolina se preparó por un procedimiento similar al descrito en *J. Org. Chem.* **2003**, 66, 2652.

Ejemplo 114. Preparación de ácido 1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico:



25 El ácido 1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico se preparó por un procedimiento similar al descrito en *J. Heterocyclic. Chem.* **1991**, 28, 1143.

Ejemplo 115. Preparación de 3-(morfolinometil)anilina:



30

La 3-(morfolinometil)anilina se preparó por un procedimiento similar al descrito en *J. Med. Chem.* 1990, 33(1), 327-36.

Ejemplo 116. Preparación de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-amina:

Etapa 1. Síntesis de 6-aminopicolinato de etilo:

5



10 A una disolución de ácido 2-amino-6-piridinacarboxílico (6,0 g, 43,5 mmol) en etanol (150 ml) se añadió cloruro de tionilo (12,0 g, 101 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta que el pH de la reacción llegó a 9. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió diclorometano (150 ml) al residuo resultante. La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 30 min y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el 6-aminopicolinato de etilo (5,5 g, 76% de rendimiento).

Etapa 2. Síntesis de 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo:

15 A una disolución de 6-aminopicolinato de etilo (5,5 g, 33 mmol) en *t*-BuOH (120 ml) y acetona (40 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,08 g, 0,66 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (10,8 g, 49,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se separó por concentración a presión reducida y se añadió una mezcla de hexano/diclorometano (180 ml, 3:1). La mezcla resultante se enfrió a -20°C durante 2 h. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar el 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)picolinato de etilo (11,0 g, 91% de rendimiento).

20

Etapa 3. Síntesis de 6-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:

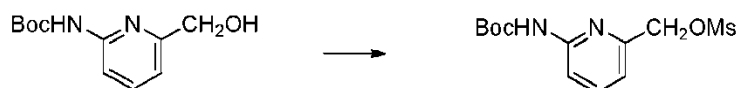


25 A una disolución agitada de 6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)picolinato de etilo (11,0 g, 33 mmol) en THF (120 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió LiAlH<sub>4</sub> (3,80 g, 100 mmol) en THF (60 ml) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h y se inactivó con cuidado por adición de H<sub>2</sub>O (2,0 ml) y disolución de NaOH al 10% (4,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo:acetato de etilo 1:1) para dar el 6-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,0 g, 41% de rendimiento).

25

Etapa 4. Síntesis de metanosulfonato de (6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo:

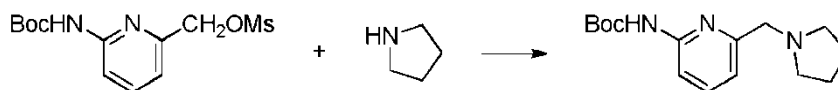
30



35 A una disolución de 6-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,0 g, 13,4 mmol) y diisopropiletilamina (5,0 g, 40 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,0 g, 17,4 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3×60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar el metanosulfonato de (6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo con rendimiento cuantitativo del producto bruto.

35

Etapa 5. Síntesis de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:

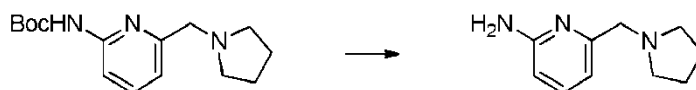


40 Una mezcla que contenía metanosulfonato de (6-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)metilo (1,30 g, 3,2 mmol), pirrolidina (0,46 g, 6,4 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,30 g, 9,6 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se concentró a presión reducida. La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar el 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,75 g, 62% de

40

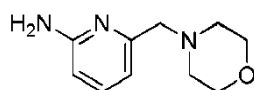
rendimiento).

Etapa 6. Síntesis de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-amina:



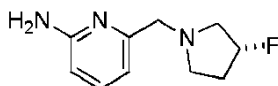
5 A una disolución de 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (750,0 mg, 2,71 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al residuo resultante hasta que la disolución llegó a pH 9. La mezcla después se extrajo con acetato de etilo (3×25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para dar la 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-amina (440,0 mg, 92% de rendimiento).

10 Ejemplo 117. Preparación de 6-(morfolinometil)piridin-2-amina:



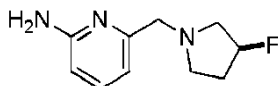
La 6-(morfolinometil)piridin-2-amina se preparó por un método similar al descrito para la 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-amina.

Ejemplo 118: Preparación de (*R*)-6-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina:



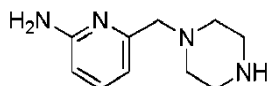
15 La (*R*)-6-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina se preparó por un método similar al descrito para la 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-amina.

Ejemplo 119: Preparación de (*S*)-6-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina:



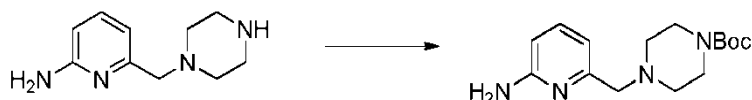
20 La (*S*)-6-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina se preparó por un método similar al descrito para la 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-amina.

Ejemplo 120. Preparación de 6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-amina:



25 La 6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-amina se preparó por un método similar al descrito para la 6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-amina.

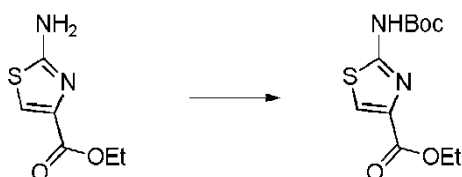
Ejemplo 121. Preparación de 4-((6-aminopiridin-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo:



30 A una disolución de 6-(piperazin-1-ilmetil)piridina-2-amina en THF se añadió carbonato de di-*terc*-butilo (1 eq) y 4-(dimetil)aminopiridina (catalítico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se concentró a presión reducida. Se añadió pentano y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar el 4-((6-aminopiridin-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

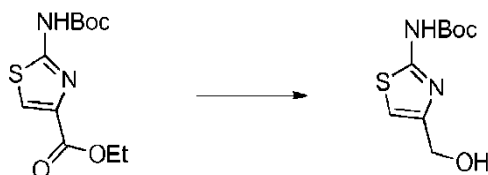
Ejemplo 122. Preparación de trifluoroacetato de la 4-(morfolinometil)tiazol-2-amina:

Etapas 1. Síntesis de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo:



5 El 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (10,0 g, 58,1 mmol) se recogió en 150 ml de THF anhidro junto con carbonato de di-*tert*-butilo (12,67 g, 58,1 mmol) y 4-(dimetil)aminopiridina (DMAP) (10,0 mg, 0,082 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 h y después a temperatura ambiente durante 18 h. Después se concentró a presión reducida para obtener un aceite espeso. Se añadió pentano y los materiales cristalinos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar el 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo (10,5 g, 66% de rendimiento).

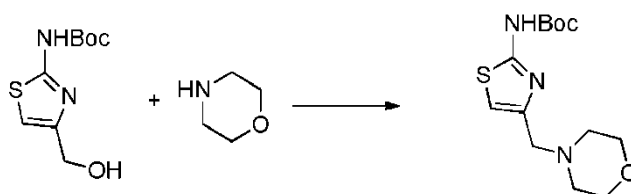
10 Etapas 2. Síntesis de 4-(hidroximetil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:



15 El 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo (10,5 g, 38,6 mmol) se disolvió en 300 ml de THF anhidro y se enfrió en un baño de hielo seco-acetona. Después se añadió una disolución de Super Hydride™ 1 M en THF (85 ml) a lo largo de un periodo de 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a -45°C durante 2 h. Después se añadió otra porción de Super Hydride™ 1 M en THF (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a -45°C. La reacción se inactivó a -45°C por adición de 50 ml de salmuera. Tras calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía para dar el 4-(hidroximetil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (6,39 g, 72% de rendimiento).

20

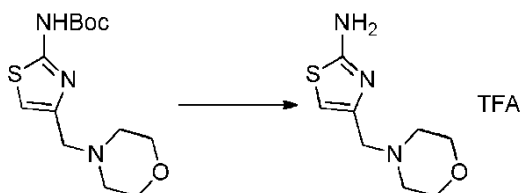
Etapas 3. Síntesis de 4-(morfolinometil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:



25 El 4-(hidroximetil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 8,68 mmol) se recogió en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> junto con Et<sub>3</sub>N (1,82 ml, 13,05 mmol) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,85 ml, 10,88 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 60 min. Después se añadió morfolina (3,0 ml, 35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa diluida de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Este material se purificó por filtración a través de una columna corta de gel de sílice. El filtrado se concentró para dar el 4-(morfolinometil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,88 g, 69% de rendimiento).

30

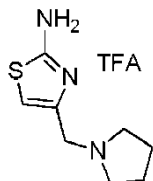
Etapas 4. Síntesis de trifluoroacetato de la 4-(morfolinometil)tiazol-2-amina:



El 4-(morfolinometil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,88 g, 6,28 mmol) se trató con 20 ml de ácido trifluoroacético al 25% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 18 h a temperatura ambiente. Después de separar todo el disolvente por concentración y

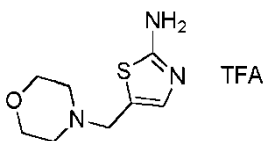
secado con alto vacío, el residuo resultante se trató con una mezcla de pentano/EtOAc para dar el trifluoroacetato de la 4-(morfolinometil)tiazol-2-amina (1,96 g, 100% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 123. Preparación de trifluoroacetato de la 4-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina:



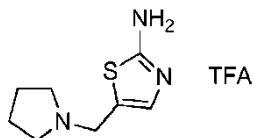
- 5 El trifluoroacetato de la 4-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina se preparó por un procedimiento similar al descrito para el trifluoroacetato de la 4-(morfolinometil)tiazol-2-amina.

Ejemplo 124. Preparación de trifluoroacetato de la 5-(morfolinometil)tiazol-2-amina:



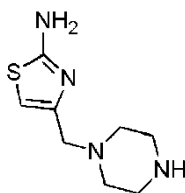
- 10 El trifluoroacetato de la 5-(morfolinometil)tiazol-2-amina se preparó por un procedimiento similar al descrito para el trifluoroacetato de la 4-(morfolinometil)tiazol-2-amina.

Ejemplo 125. Preparación de trifluoroacetato de la 5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina:



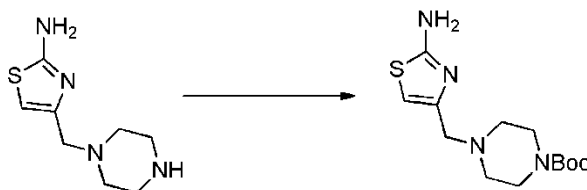
El trifluoroacetato de la 5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina se preparó por un procedimiento similar al descrito para el trifluoroacetato de la 4-(morfolinometil)tiazol-2-amina.

- 15 Ejemplo 126. Preparación de trifluoroacetato de la 4-(piperazin-1-ilmetil)tiazol-2-amina:



El trifluoroacetato de la 4-(piperazin-1-ilmetil)tiazol-2-amina se preparó por un procedimiento similar al descrito para el trifluoroacetato de la 4-(morfolinometil)tiazol-2-amina.

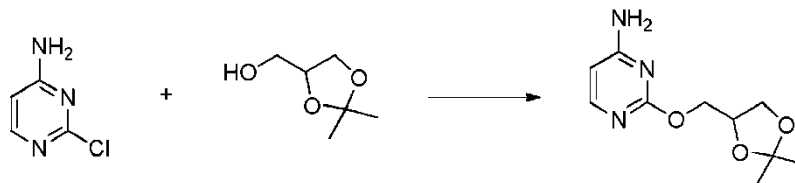
Ejemplo 127. Preparación de 4-((2-aminotiazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo:



- 20 El 4-((2-aminotiazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se preparó por un procedimiento similar al descrito para el 4-((6-aminopiridin-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

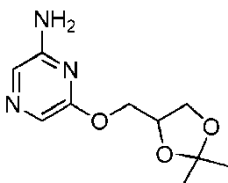


Ejemplo 128. Preparación de 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina:



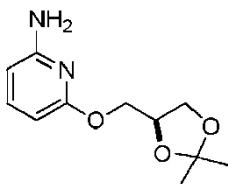
- 5 A una disolución de solketal (34,4 g, 260 mmol) en THF (150 ml) se añadió NaH (10,4 g, 260 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. Después se añadió 2-cloro-4-aminopirimidina (15,0 g, 115 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH = 15:1 - 10:1) para dar la 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina (18,2 g, 70% de rendimiento) en forma de un aceite.

Ejemplo 129. Preparación de 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina:

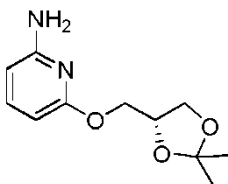


- 10 La 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazin-2-amina se preparó por un método similar al descrito para la 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina.

Ejemplo 130. Preparación de (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-aminopiridina:

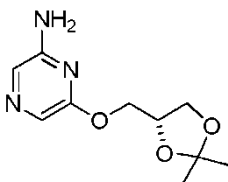


- 15 La (S)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-aminopiridina se preparó por un método similar al descrito para la 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina, usando (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol.



El enantiómero se preparó de la misma forma que antes, usando (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol.

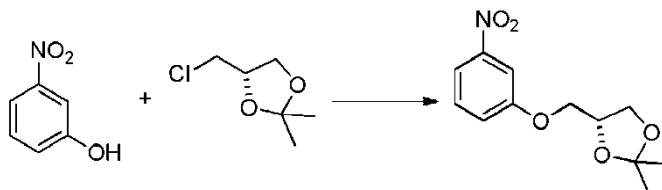
Ejemplo 131. Preparación de (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-aminopiridina:



- 20 La (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-aminopiridina se preparó por un método similar al descrito para la 2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-4-amina.

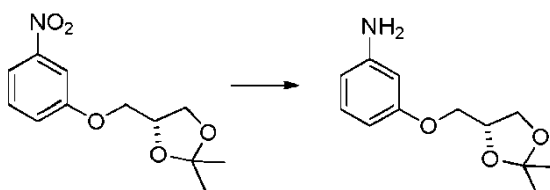
Ejemplo 132. Preparación de (*R*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina:

Etapa 1. Síntesis de (*R*)-2,2-dimetil-4-((3-nitrofenoxi)metil)-1,3-dioxolano:



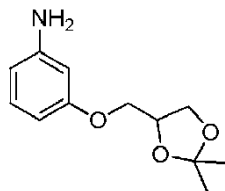
- 5 Una mezcla de 3-nitrofenol (2,0 g, 14,4 mmol), carbonato potásico (4,96 g, 35,9 mmol) y (*S*)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (2,55 ml, 18,7 mmol) en DMF (20 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía usando acetato de etilo para obtener el (*R*)-2,2-dimetil-4-((3-nitrofenoxi)metil)-1,3-dioxolano (1,90 g, 52% de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar.

- 10 Etapa 2. Síntesis de (*R*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina:



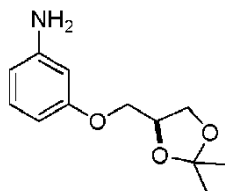
- 15 Una mezcla de Fe en polvo (2,38 g, 42,5 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (2,27 g, 42,5 mmol) y (*R*)-2,2-dimetil-4-((3-nitrofenoxi)metil)-1,3-dioxolano (1,80 g, 7,09 mmol) en isopropanol (30 ml)/ H<sub>2</sub>O (10 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. El material bruto se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida para dar la (*R*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina (1,25 g, 76% de rendimiento).

Ejemplo 133. Preparación de 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina:



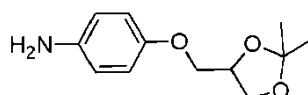
- 20 La 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina se preparó por un método similar al descrito para la (*R*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina.

Ejemplo 134. Preparación de (*S*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina:



- 25 La (*S*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina se preparó por un método similar al descrito para la (*R*)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina.

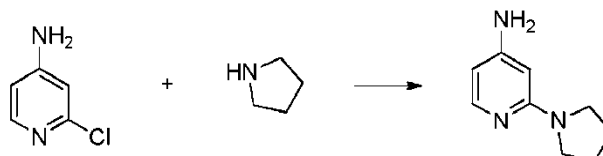
Ejemplo 135. Preparación de 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina:



La 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina se preparó por un método similar al descrito para la (*R*)-3-((2,2-

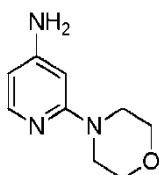
dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)anilina.

Ejemplo 136. Preparación de 2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina:



5 Una mezcla de 2-cloro-4-aminopiridina (2,29 g, 17,8 mmol) y pirrolidina (5,0 ml) se calentó a 200°C en un reactor de microondas durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con diclorometano (10 ml x 3). La torta de filtración se disolvió en disolución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener la 2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina (2,30 g, 79% de rendimiento).

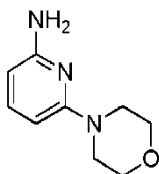
Ejemplo 137. Preparación de 2-morfolinopiridin-4-amina:



10

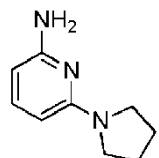
La 2-morfolinopiridin-4-amina se preparó por un método similar al descrito para la 2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina.

Ejemplo 138. Preparación de 6-morfolinopiridin-2-amina:



La 6-morfolinopiridin-2-amina se preparó por un método similar al descrito para la 2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina.

15 Ejemplo 139. Preparación de 6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-amina:



La 6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-amina se preparó por un método similar al descrito para la 2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-amina.

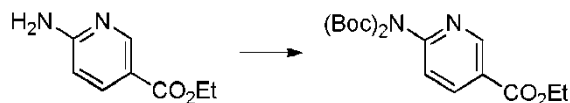
Ejemplo 140. Preparación de (S)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina:

20 Etapa 1. Síntesis de 6-aminonicotinato de etilo:



25 A una disolución de ácido 2-amino-5-piridinacarboxílico (150,0 g, 1,09 mol) en etanol (2 litros) se añadió cloruro de tionilo (259,0 g, 2,18 mol) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se separó a presión reducida. Se añadió disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para ajustar el pH a 9 y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó para dar el 6-aminonicotinato de etilo (160,0 g, 88% de rendimiento).

Etapa 2. Síntesis de 6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)nicotinato de etilo:



5 A una disolución de 6-aminonicotinato de etilo (160,0 g, 963 mmol) en *t*-BuOH (1,7 litros) y acetona (560 ml) se añadió DMAP (2,38 g, 19,1 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (420,0 g, 1,92 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente y se añadió hexano/diclorometano (2,5 litros, 3:1). La mezcla se enfrió a -20°C durante 2 h. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para dar el 6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)nicotinato de etilo (300,0 g, 85% de rendimiento).

Etapa 3. Síntesis de 5-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:



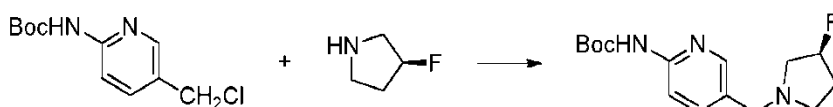
10 A una disolución agitada de 6-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)nicotinato de etilo (300,0 g, 819 mmol) en THF (1,2 litros) se añadió LiAlH<sub>4</sub> (57,6 g, 1,51 mol) en THF (3 litros) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, y se añadieron H<sub>2</sub>O (30,0 ml) y disolución de NaOH al 10% (60,0 ml). Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH = 40:1) para dar el 5-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (85,0 g, 46% de rendimiento).

Etapa 4. Síntesis de 5-(clorometil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:



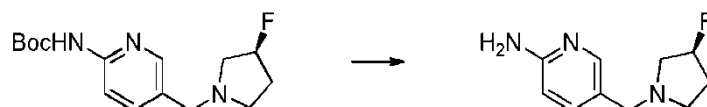
20 A una disolución de 5-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (85,0 g, 379 mmol) y diisopropiletilamina (296,0 g, 2,27 mol) en THF (850 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (130,0 g, 1,14 mol) a lo largo de un periodo de 30 min a 0°C. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y después se lavó con H<sub>2</sub>O (2×100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1) para dar el 5-(clorometil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (30,0 g, 63% de rendimiento).

Etapa 5. Síntesis de (*S*)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo:



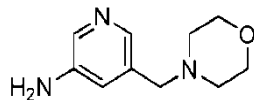
25 Una mezcla de 5-(clorometil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (9,5 g, 39,1 mmol), (*S*)-3-fluoropirrolidina (4,19 g, 47,0 mmol), carbonato potásico (16,2 g, 117 mmol) y yoduro sódico (0,59 g, 3,91 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. Se añadió H<sub>2</sub>O (250 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó para dar el (*S*)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (7,0 g, 61% de rendimiento).

Etapa 6. Síntesis de (*S*)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina:



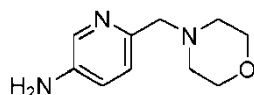
35 A una disolución de (*S*)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (7,0 g, 23,7 mmol) en diclorometano (70 ml) se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (15,5 g, 142 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se separó el disolvente a vacío y se añadió disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con diclorometano, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar la (*S*)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina (4,50 g, 97% de rendimiento).

Ejemplo 141. Preparación de 5-(morfolinometil)piridin-3-amina:



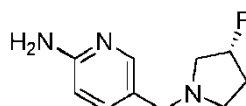
La 5-(morfolinometil)piridin-3-amina se preparó por un método similar al descrito para la (S)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina.

5 Ejemplo 142. Preparación de 6-(morfolinometil)piridin-3-amina:



La 6-(morfolinometil)piridin-3-amina se preparó por un método similar al descrito para la (S)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina.

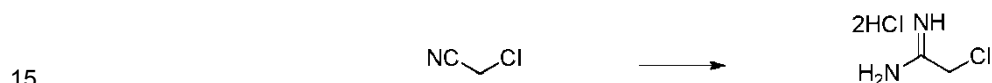
Ejemplo 143. Preparación de (R)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina:



10 La (R)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina se preparó por un método similar al descrito para la (S)-5-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)piridin-2-amina.

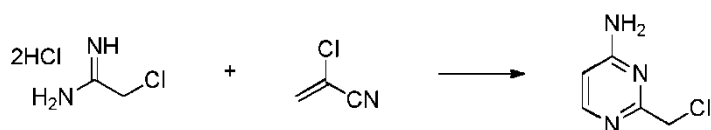
Ejemplo 144. Preparación de 2-(morfolinometil)pirimidin-4-amina:

Etapa 1. Síntesis de dihidrocloruro de 2-cloroacetimidamida:



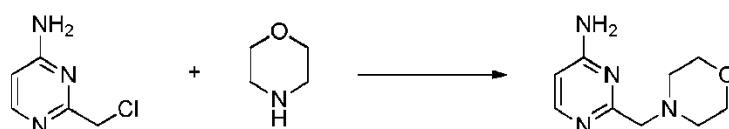
20 Se añadió 2-cloroacetonitrilo (300,0 g, 4,0 mol) a una disolución de sodio (10,0 g, 0,43 mol) en metanol (1000 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl (234,0 g, 4,37 mol) en 5 lotes y se continuó agitando durante otras 2 h. Se separó el disolvente para dar el dihidrocloruro de la 2-cloroacetimidamida (525,0 g, 79% de rendimiento) que se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2. Síntesis de 2-(clorometil)pirimidin-4-amina:



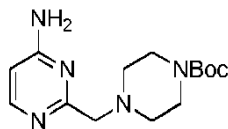
25 Una disolución de dihidrocloruro de 2-cloroacetimidamida (250,0 g, 1,51 mol), 2-cloroacrilonitrilo (171,0 g, 1,95 mol) y trietilamina (490,0 g, 4,8 mol) en etanol anhidro (600 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM MeOH=30:1) para dar la 2-(clorometil)pirimidin-4-amina (39,0 g, 18% de rendimiento).

Etapa 3. Síntesis de 2-(morfolinometil)pirimidin-4-amina:



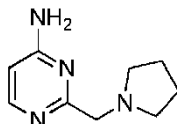
30 Una disolución de 2-(clorometil)pirimidin-4-amina (30,0 g, 209 mmol), morfina (23,7 g, 272 mmol) y trietilamina (42,3 g, 418 mmol) en etanol anhidro (250 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se separó a vacío y se añadieron metanol (400 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml) y bicarbonato sódico (25,0 g). Se continuó agitando durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol:trietilamina=100:8:0,5) para dar la 2-(morfolinometil)pirimidin-4-amina (25,0 g, 62% de rendimiento).

Ejemplo 145. Preparación de 4-((4-aminopirimidin-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo:



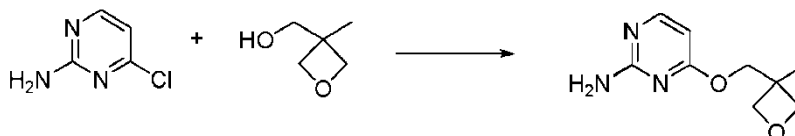
El 4-((4-aminopirimidin-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se preparó por un método similar al descrito para la 2-(morfolinometil)pirimidin-4-amina.

5 Ejemplo 146. Preparación de 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirimidin-4-amina:



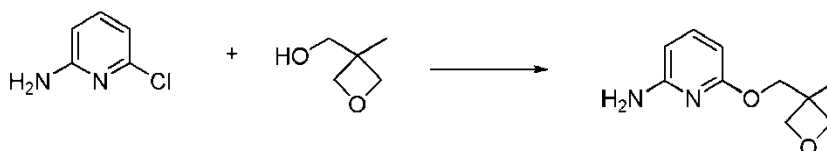
La 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirimidin-4-amina se preparó por un método similar al descrito para la 2-(morfolinometil)pirimidin-4-amina.

Ejemplo 147. Preparación de 4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirimidin-2-amina:



10 Se lavó NaH (1,23 g, 0,03 mol) con pentano y se secó a vacío durante 15 min. Se añadió THF (10 ml) al matraz en atmósfera de N<sub>2</sub> y la mezcla se agitó. A esta se añadió lentamente (3-metiloxetan-3-il)metanol (3,15 g, 0,03 mmol). Se añadieron 10 ml de THF a temperatura ambiente y se rasparon los sólidos para facilitar la agitación. La mezcla  
15 densa se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una suspensión de 4-cloropirimidin-2-amina (2,0 g, 0,02 mol) en THF a la reacción y se calentó a reflujo durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc + pentano al 0-100%). El material recuperado se recogió en éter dietílico y el sólido que se separó se aisló por filtración para dar la 4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)pirimidin-2-amina (1,9 g, 65%). MS (ESI) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 195,1; encontrado 196,0 [M+H].

20 Ejemplo 148. Preparación de 6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-2-amina:



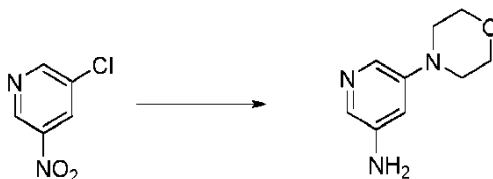
A la 6-cloropiridin-2-amina (2,57 g, 20 mmol), (3-metiloxetan-3-il) metanol (2,04 g, 20,0 mmol) y NaOH (8,0 g, 0,3 mol) se añadió 30 ml de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O (40 ml), se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (15 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de separar el disolvente a vacío, el producto bruto se purificó  
25 por cromatografía en columna para dar la 6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-2-amina (2,1 g, 54%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 194,11; encontrado 195,2 [M+H].

Ejemplo 149. Preparación de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-amina:



30 La 2-bromopiridin-4-amina (680,0 mg, 3,94 mmol) se recogió en 10 ml de dioxano junto con 2,2,2-trifluoroetanol (1,56 g, 15,6 mmol), hidruro sódico (373,0 mg, 15,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó con reflujo durante 15 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (EtOAc:éter de petróleo (1:10)) para dar la 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-amina (500,0 mg, 66,2%). MS (ESI) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O 192,05.

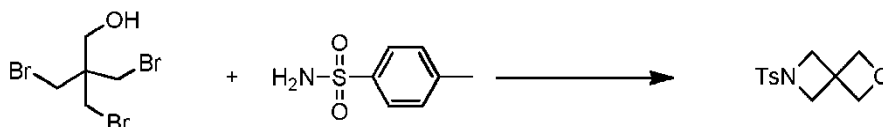
Ejemplo 150. Preparación de 5-morfolinopiridin-3-amina:



La 5-morfolinopiridin-3-amina se preparó a partir de 3-cloro-5-nitropiridina usando el mismo procedimiento de dos etapas descrito antes para la síntesis de la 5-morfolinopiridin-2-amina.

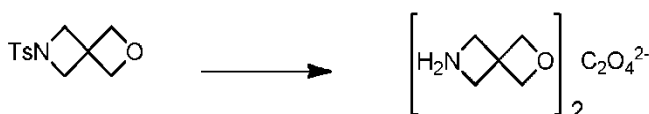
5 Ejemplo 151. Preparación de 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina:

Etapas 1. Síntesis de 6-tosil-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano:



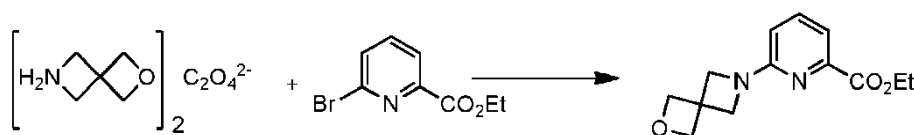
10 A una disolución de KOH (33,2 g, 0,59 mol) y p-tosilamida (37,9 g, 0,22 mol) en 600 ml de etanol, se añadió 3-bromo-2,2-bis(bromometil)propan-1-ol (60,1 g, 0,19 mol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 h. Se separó el disolvente por evaporación, se añadieron 500 ml de KOH 1 M y la suspensión blanca se dejó agitar durante otras 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta de filtración blanca se lavó con agua hasta que el agua de lavado era neutra. La torta de filtración se secó con alto vacío para dar 30,55 g de producto que contenía 10% en moles de tosilamida en forma de un sólido blanco. Se calculó que el rendimiento general del 6-tosil-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano puro era 27,4 g (58%). MS (ESI) calculado para  $C_{12}H_{15}NO_3S$ : 253,3.

15 Etapas 2. Síntesis de oxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano:



20 El 6-tosil-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (7,30 g, 28,8 mol) y magnesio (4,9 g, 0,2 mol) se trataron con ultrasonidos durante 1 h en metanol (500 ml). Se separó casi todo el disolvente de la mezcla de reacción gris en un rotavapor para dar un resto gris viscosos. Se añadieron éter dietílico (500 ml) y sulfato sódico (15,0 g) y la mezcla gris claro resultante se agitó enérgicamente durante 30 min antes de filtración. El filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se añadió ácido oxálico (1,3 g, 14,4 mol) disuelto en etanol (~1 ml) a la fase orgánica. Se formó inmediatamente un precipitado blanco espeso. Se separó por filtración y se secó a vacío para dar el oxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano 3,37 g (81%) en forma de un sólido blanco amorfo.

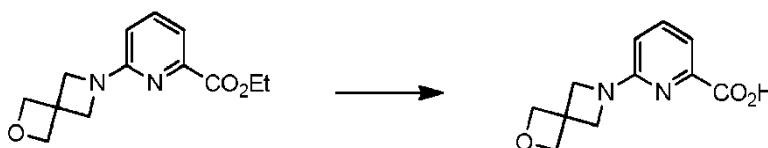
Etapas 3. Síntesis de 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolinato de etilo:



25 El oxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (20 g, 0,23 mol), 6-bromopicolinato de etilo (56,9 g, 0,25 mol) y  $K_2CO_3$  (62 g, 0,454 mol) se disolvieron en DMSO (100 ml). La suspensión se calentó a 140°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad y el producto se purificó en gel de sílice para dar el 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolinato de etilo (7,2 g, 30%). MS (ESI) calculado para  $C_{13}H_{16}N_2O_3$ : 248,1.

30

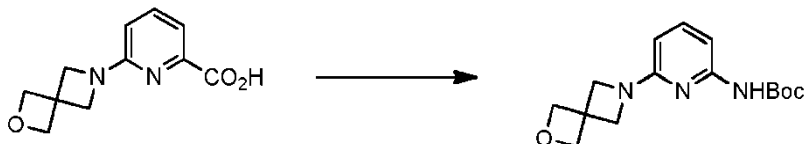
Etapas 4. Síntesis de ácido 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolínico:



El 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolinato de etilo (7,2 g, 0,03 mol) se disolvió en dioxano (50 ml), y se añadió NaOH(2,3 g, 0,06 mol) en agua (50 ml). La suspensión se agitó a 50°C durante aproximadamente 2 h. Se separó el

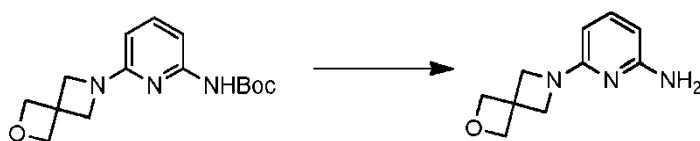
disolvente y se añadió agua (50 ml). El pH se ajustó a 5 para dar el ácido 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolínico (4,5 g, 70%). MS (ESI) calculado para  $C_{11}H_{12}N_2O_3$ : 220,1; encontrado: 221,2 [M+H].

Etapa 5. Síntesis de (6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:



- 5 A una disolución de ácido 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)picolínico (4,4 g, 0,02 mol) en *t*-BuOH (50 ml) se añadió  $Et_3N$  (2,4 g, 0,02 mol) y DPPA (6,6 g, 0,024 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el (6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (4,0 g, 70%).

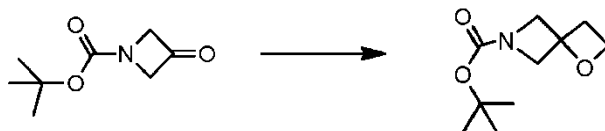
Etapa 6. Síntesis de 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina:



- 10 A una disolución de (6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (4,4 g, 0,015 mol) en DCM (50 ml) se añadió  $CF_3COOH$  (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. Se separó el disolvente y se añadió  $CH_3CN$  (50 ml). El pH se ajustó a 7. Después de evaporar los productos volátiles, se obtuvo la 6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina por purificación en una columna de gel de sílice (2,05 g, 70%). MS (ESI) calculado para  $C_{10}H_{13}N_3O$ : 191,1; encontrado 192,2 [M+H].
- 15

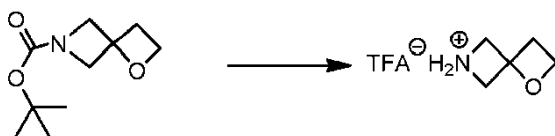
Ejemplo 152. Preparación de N-(6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazina-3-carboxamida

Etapa 1. Síntesis de 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo:



- 20 A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (80 g, 0,37 mol) en *terc*-BuOH seco (1,4 litros) se añadió a 50°C *terc*-butóxido potásico (41,3 g, 0,37 mmol), tras lo cual la mezcla se convirtió en una suspensión turbia. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1,5 h, después de lo cual se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (25,0 g, 0,15 mmol). La suspensión se agitó a 50°C durante 48 h. Se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  (30 ml) y EtOAc (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y concentraron a vacío. El 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo se obtuvo (8,0 g, 28%) después de purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de hexanos:EtOAc 2:1  $\rightarrow$  0:1). MS (ESI) calculado para  $C_{24}H_{19}F_3N_6O_2$ : 199,1.
- 25

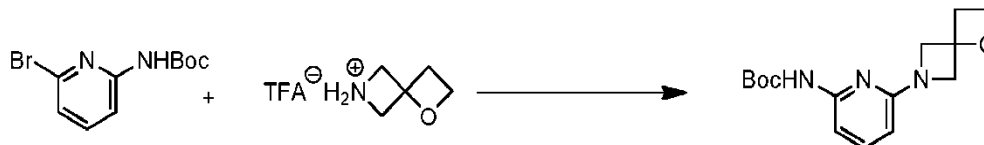
Etapa 2. Síntesis de la sal de TFA de 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano:



- 30 A una disolución de 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 15,06 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (34,3 g, 301 mmol) y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 min. Los productos volátiles se separaron a vacío. El residuo de sal de TGA de 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano se usó son más purificación (2,5 g, 85%).
- 35

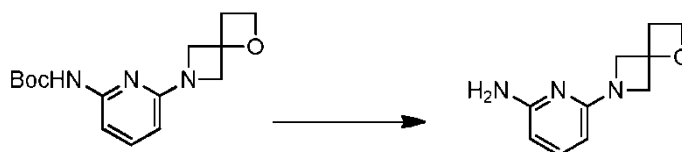


Etapa 3. Síntesis de 6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



5 Una mezcla de 6-bromopiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (8,18 g, 30,0 mmol), 1-oxa-6-azoniaspiro[3.3]heptano (3,0 g, 30,0 mmol), DPPF (1,66 g, 3,00 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,34 g, 1,5 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,5 g, 59,9 mmol) en 50 ml de tolueno se calentó a 120°C durante 5 h en un tubo sellado y se enfrió. Después de evaporación del disolvente se obtuvo el 6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo por cromatografía en columna ultrarrápida (2,7 g, 23%). MS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 291,2.

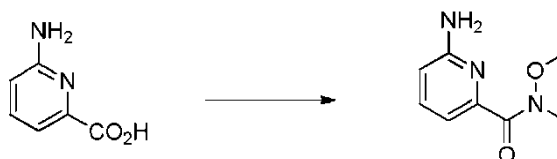
Etapa 4. Síntesis de 6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina:



10 A una disolución de 6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 6,86 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (7,83 g, 68,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h más y se añadieron 50 ml de disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se separó la fase orgánica y se concentró. La 6-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina se obtuvo por cromatografía en columna ultrarrápida (900,0 mg, 69%). MS (ESI) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: 191,1; encontrado: 192,2.

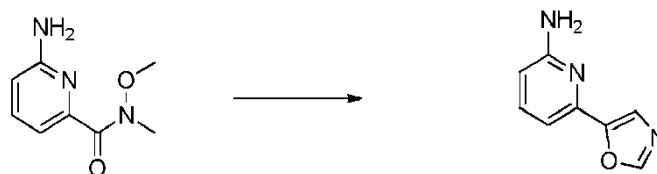
15 Ejemplo 153. Preparación de 6-(oxazol-5-il)piridin-2-amina

Etapa 1: Síntesis de 6-amino-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida



20 A una suspensión de ácido 6-aminopicolínico (10,0 g, 72,5 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se añadió hidrocloreto de la *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (8,52 g, 87,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (11,8 g, 87,0 mmol), hidrocloreto de la *N*-(3-dimetilamino)-*N'*-etilcarbodiimida (16,7 g, 87,0 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (37,7 ml, 217 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se separó a vacío. El residuo se repartió entre NaOH 1 N y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y el disolvente se separó a vacío. El residuo que quedaba se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo con trietilamina al 0,1%) para dar la 6-amino-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida (4,30 g, 23,7 mmol, 33% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O: 181,1

Etapa 2: Síntesis de 6-(oxazol-5-il)piridin-2-amina

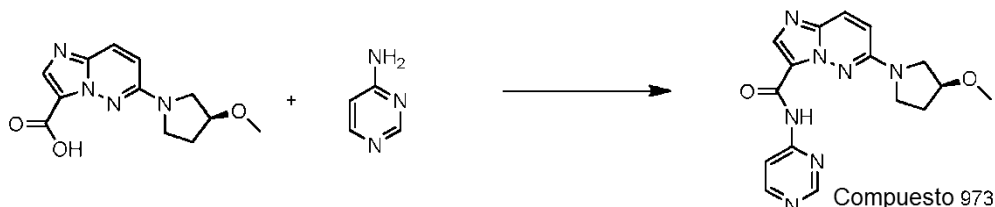


30 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,08 g, 28,5 mmol) a una disolución de 6-amino-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida (4,30 g, 23,7 mmol) en THF (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió lentamente acetato de etilo (30 ml), la reacción se filtró, y el filtrado se recogió y se separaron todos los disolventes a vacío para dar el 6-aminopicolinaldehído, que se llevó a la siguiente etapa en forma bruta.

35 A una disolución del aldehído anterior en metanol (20 ml) se añadió isocianuro de *p*-toluenosulfonilmetilo (13,9 g, 71,2 mmol) y carbonato potásico (19,4 g, 140 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 2 h, después se separaron todos los disolventes a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (70 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y el disolvente se separó a vacío. El residuo que quedaba se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol en diclorometano al 10%) para dar la 6-(oxazol-5-il)piridin-2-amina (2,00 g, 12,4 mmol, 52% de rendimiento en las dos etapas). MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 161,06

La 4-(oxazol-5-il)piridin-2-amina se hizo de acuerdo con el mismo procedimiento descrito antes para la 6-(oxazol-5-il)piridin-2-amina, sustituyendo la 6-amino-N-metoxi-N-metilpicolinamida por ácido 2-aminoisonicotínico.

Ejemplo 154. Preparación de (S)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 973)

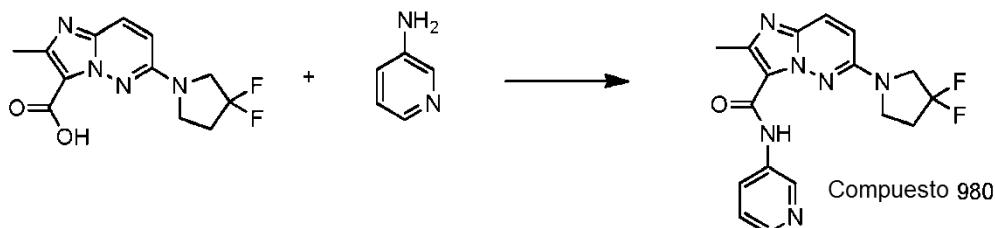


5

Una mezcla de ácido (S)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (100 mg, 0,38 mmol), HATU (290 mg, 0,76 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,82 mmol) en DCM seco (5 ml) se agitó a t.a. durante 2 h, y después se evaporó hasta sequedad a presión reducida, el residuo resultante se usó directamente para la siguiente etapa. En otro matraz, la pirimidin-4-amina (40 mg, 0,42 mmol) se trató con NaH (64 mg, 2,6 mmol) en THF seco (5 ml) durante 30 min, se añadió el éster activo bruto preparado antes, se agitó durante otras 2 h, se añadió agua fría con cuidado, y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH=25:1) para dar la (S)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-N-(pirimidin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (12,6 mg, rendimiento 10%) MS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 339,14.

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de (S)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-N-(substituted)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamidas sustituyendo la pirimidin-4-amina por el resto amina adecuado.

Ejemplo 155. Preparación de 6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-N-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 980)

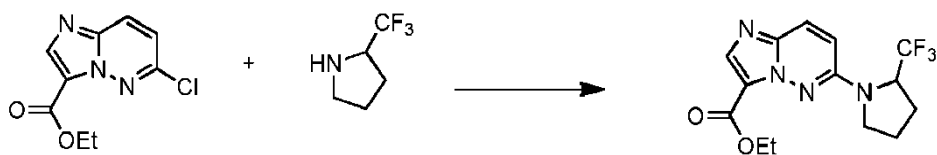


El ácido 6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (100 mg, 0,35 mmol) se recogió en acetonitrilo (2 ml). Se añadió HATU (269 mg, 0,7 mmol). Después de agitar durante 2 min, se añadieron 3-aminopiridina (66 mg, 0,7 mmol) y piridina (0,5 ml). La reacción se calentó en un tubo de presión a 100°C durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el producto bruto se purificó por HPLC o cromatografía en columna en gel de sílice (rendimiento 35 mg, 25%) MS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O (m/z): 358,14; encontrado 359,1 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de 6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-N-(sustituido)imidazo[1,2-b]piridazina-3 carboxamidas sustituyendo la 3-aminopiridina por el resto amina.

Ejemplo 156. Preparación de N-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 966):

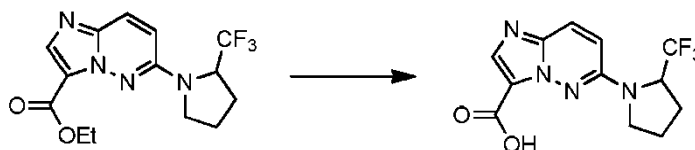
Etapa 1: Síntesis de 6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[2,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo:



El 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (600 mg, 2,66 mmol) y 2-(trifluorometil)pirrolidina (1g, 7,19 mmol) se calentaron en un tubo sellado a 173°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el producto se purificó por cromatografía en columna para dar el 6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (270 mg, 30%). MS (ESI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (m/z): 328,1.

35

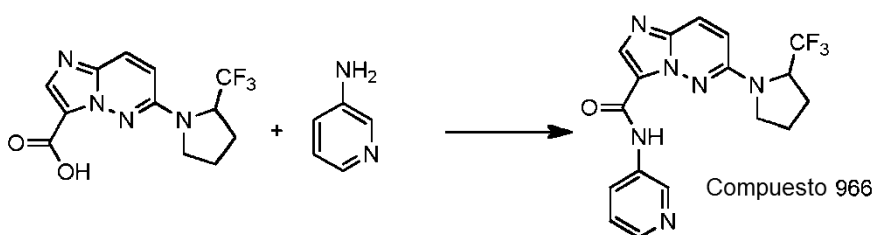
Etapa 2: Síntesis de ácido 6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico:



5 El ácido 6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico se preparó usando el mismo procedimiento que se usó para hacer el ácido (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico descrito antes. (rendimiento 85%) MS (ESI) calculado para  $C_{12}H_{11}F_3N_4O_2$  (m/z): 300,08.

Este procedimiento general, seguido de hidrólisis convencional del éster se podría usar también para preparar el ácido (S)-6-(2-metilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico.

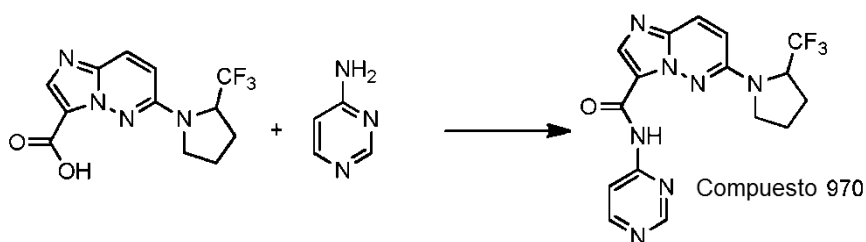
Etapa 3: Síntesis de N-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 966):



10 La N-(piridin-3-il)-6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida se preparó usando el mismo procedimiento que se usó para hacer la (S)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-N-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida descrito antes (rendimiento 89%). MS (ESI) calculado para  $C_{17}H_{15}F_3N_6O$  (m/z): 376,1; encontrado 377,1 [M+H].

15 Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(sustituido)-6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida sustituyendo la 3-aminopiridina por la amina adecuada.

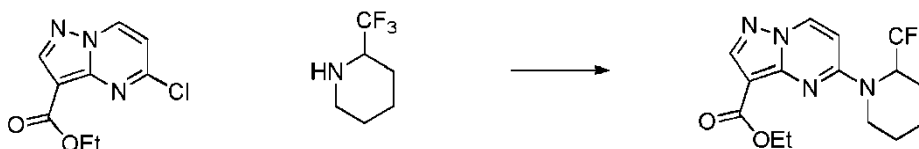
Ejemplo 157. Preparación de N-(pirimidin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 970):



20 Se recogió carboxidiimidazol (33 mg, 0,2 mmol) en un tubo de presión y se disolvió en dioxano (1 ml). Se añadió una disolución de ácido 6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico (50 mg, 0,167 mmol) en DMA (1 ml) y se calentó a 100°C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió 2-aminopirimidina (48 mg, 0,501 mmol). Se continuó calentando a 100°C durante 2 d. Después de volver a enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml) tras lo cual se separó un sólido. El sólido se separó por filtración, se  
25 recogió en MeOH calentado y se filtró de nuevo para dar la N-(pirimidin-4-il)-6-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (29 mg, 46%). MS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{14}F_3N_7O$  (m/z): 377,1; encontrado 378,1 [M+H].

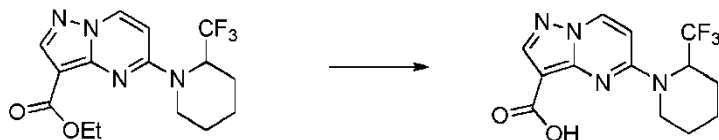
Ejemplo 158. Preparación de N-(piridin-3-il)-5-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 945):

30 Etapa 1) Síntesis de 5-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo:



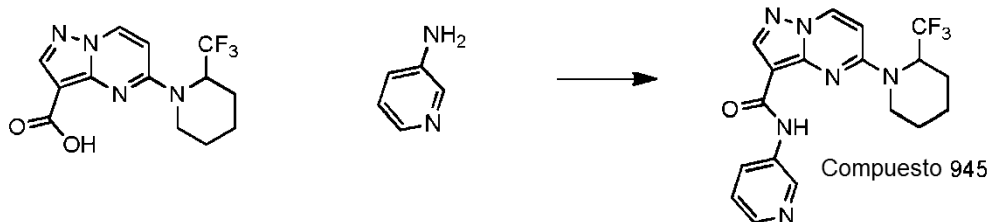
Una suspensión de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (600 mg, 2,66 mmol) en 2-(trifluorometil)piperidina (2,5 ml) se calentó a 125°C durante 12 h en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente el residuo bruto se purificó por MPLC eluyendo con pentano/EtOAc (20 - 100 %) para dar el 5-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (575 mg, 63% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{15}H_{17}F_3N_4O_2$  (m/z): 342,13.

Etapa 2) Síntesis de ácido 5-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico:



Se añadió una disolución de LiOH (81 mg, 3,36 mmol) en  $H_2O$  (1,5 ml) a una disolución de 5-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (575 mg, 1,68 mmol) y LiOH (81 mg, 3,36 mmol) en THF/MeOH (9,5 ml, 1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió  $H_2O$  (3 ml) y la mezcla se calentó a 65°C durante 3 h. La mezcla se concentró, se añadió  $H_2O$  y el pH se ajustó a 2. La mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró. El producto bruto se recristalizó en heptano/EtOAc para dar el ácido 5-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. (429 mg, 81% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{13}H_{13}F_3N_4O_2$  (m/z): 314,10.

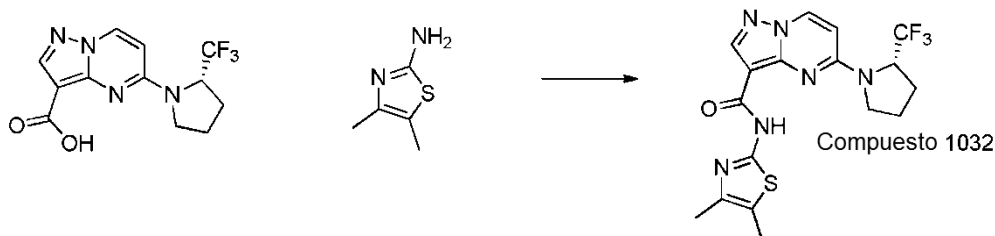
Etapa 3) Síntesis de N-(piridin-3-il)-5-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 945):



Una mezcla de ácido 5-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol), 3-aminopiridina (30 mg, 0,32 mmol), piridina (40  $\mu$ l mg, 0,48 mmol), y HATU (73 mg, 0,19 mmol) en  $CH_3CN$  (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se vertió en salmuera, se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró. El producto bruto se purificó en MPLC eluyendo con  $CH_2Cl_2/MeOH$  (0 - 5%) y después se recristalizó en heptano/EtOAc para dar la N-(piridin-3-il)-5-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. (48 mg, 77% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{18}H_{17}F_3N_6O$  (m/z): 390,14, encontrado: 391,1 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(sustituido)-5-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida sustituyendo la 3-aminopiridina por la amina adecuada.

Ejemplo 159. Preparación de (S)-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Compuesto 1032):



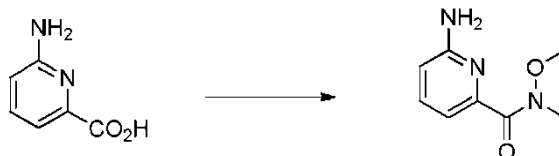
Una mezcla de ácido (S)-5-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (80 mg, 0,27 mmol), HATU (203 mg, 0,53 mmol) y DIEA (0,2 ml) en  $CH_2Cl_2$  (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida a temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente etapa. En otro matraz, la 4,5-dimetiltiazol-2-amina (88 mg, 0,53 mmol) se trató con NaH (>2eq) en THF seco durante 15 min, se añadió el éster activado bruto anterior. Se continuó agitando durante otra 1 h, se añadió hielo-agua con cuidado y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron. El producto bruto se purificó por TLC preparativa ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 25:1) para dar la (S)-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (28 mg, 23% de rendimiento). MS (ESI) calculado para  $C_{17}H_{17}F_3N_6OS$  (m/z): 410,11, encontrado: 411,0 [M+H].

Este procedimiento general se podría usar para preparar una variedad de N-(sustituido)-5-(2-(trifluorometil)pirrolidin-

1-ii)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamidas sustituyendo la 4,5-dimetiltiazol-2-amina por la amina adecuada.

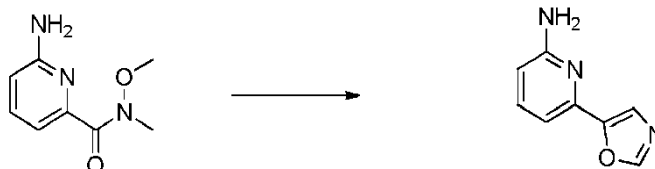
Ejemplo 160 Preparación de 6-(oxazol-5-il)piridin-2-amina:

Etapas 1: Síntesis de 6-amino-N-metoxi-N-metilpicolinamida:

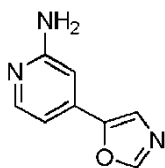


- 5 A una suspensión de ácido 6-aminopicolínico (10,0 g, 72,5 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (8,52 g, 87,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (11,8 g, 87,0 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilamino)-N'-etilcarbodiimida (16,7 g, 87,0 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (37,7 ml, 217 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se separó a vacío. El residuo se repartió entre NaOH 1 N y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y el disolvente se separó a vacío. El residuo que quedaba se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo con trietilamina al 0,1%) para dar la 6-amino-N-metoxi-N-metilpicolinamida (4,30 g, 23,7 mmol, 33% de rendimiento). MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O: 181,1

Etapas 2: Síntesis de 6-(oxazol-5-il)piridin-2-amina:



- 15 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,08 g, 28,5 mmol) a una disolución de 6-amino-N-metoxi-N-metilpicolinamida (4,30 g, 23,7 mmol) en THF (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió acetato de etilo (30 ml) lentamente, la reacción se filtró, y el filtrado se recogió y se separó el disolvente a vacío para dar el 6-aminopicolinaldehído, que se llevó en forma bruta a la siguiente etapa. A una disolución del aldehído anterior en metanol (20 ml) se añadió isocianuro de *p*-toluenosulfonilmetilo (13,9 g, 71,2 mmol) y carbonato potásico (19,4 g, 140 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 2 h, después se separaron todos los disolventes a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (70 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, y los disolventes se separaron a vacío. El residuo que quedaba se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol en diclorometano al 10%) para dar la 6-(oxazol-5-il)piridin-2-amina (2,00 g, 12,4 mmol, 52% de rendimiento en las dos etapas). MS (ESI) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 161,06



- 25 La 4-(oxazol-5-il)piridin-2-amina se preparó según el mismo procedimiento proporcionado antes,

Ejemplo 160. Actividad biológica

- 30 Se usaron ensayos basados en espectrometría de masas para identificar moduladores de la actividad de SIRT1. El ensayo basado en TAMRA usaba un péptido que tenía 20 restos de aminoácidos como sigue: Ac-EE-K(biotina)-GQSTSSHSK(Ac)NleSTEG-K(5TMR)-EE-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 1), en donde K(Ac) es un resto de lisina acetilado y Nle es una norleucina. El péptido se marcó con el fluoróforo 5TMR (excitación 540 nm/emisión 580 nm) en el extremo C. La secuencia del sustrato peptídico se basaba en p53 con varias modificaciones. Además, los restos de metionina presentes de forma natural en la secuencia se sustituyeron por norleucina porque la metionina puede ser susceptible a la oxidación durante la síntesis y purificación. El ensayo basado en Trp usaba un péptido que tiene los siguientes restos de aminoácidos: Ac-R-H-K-K(Ac)-W-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2).

- 35 El ensayo de espectrometría de masas basado en TAMRA se llevó a cabo como sigue: se incubaron sustrato peptídico 0,5 μM y βNAD<sup>+</sup> 120 μM con SIRT1 10 nM durante 25 minutos a 25°C en un tampón de reacción (Tris-acetato 50 mM pH 8, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, DTT 5 mM, BSA 0,05%). La proteína SIRT1 se obtuvo por clonación del gen SirT1 en un vector que contiene el promotor T7, que después se transformó y expresó en células bacterianas BL21(DE3). Se añadió el compuesto de ensayo en diferentes concentraciones a esta mezcla de reacción y se hizo el seguimiento de las reacciones resultantes. Después de la incubación de 25 minutos con SIRT1, se añadieron 10 μl de ácido fórmico al 10% para detener la reacción. Las reacciones resultantes se sellaron y se congelaron para el análisis por espectrometría de masas posterior. La determinación de la cantidad de sustrato

peptídico desacetilado formado (o alternativamente, la cantidad de O-acetil-ADP-ribosa (OAADPR) generada) por la reacción de desacetilación dependiente de NAD mediada por sirtuina, permitió la medición precisa de la actividad relativa de SIRT1 en presencia de diferentes concentraciones del compuesto de ensayo frente a reacciones de control que carecían del compuesto de ensayo.

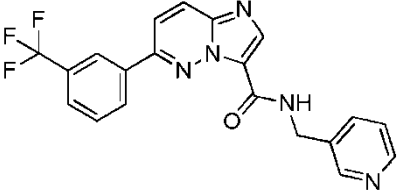
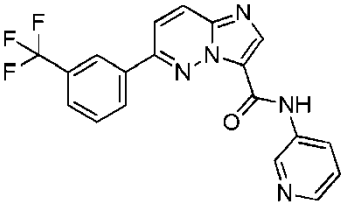
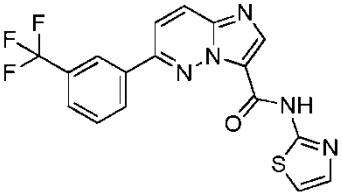
5 El ensayo de espectrometría de masas con Trp se llevó a cabo como sigue: se incubaron sustrato peptídico 0,5  $\mu\text{M}$  y  $\beta\text{NAD}^+$  120  $\mu\text{M}$  con SIRT1 10 nM durante 25 minutos a 25°C en un tampón de reacción (HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 1500 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,05%). La proteína SIRT1 se obtuvo por clonación del gen SirT1 en un vector que contiene el promotor T7, que después se expresó en células bacterianas BL21(DE3) y se purificó como se ha describe con mayor detalle más adelante. Se añadió el compuesto de ensayo en diferentes concentraciones a esta  
10 mezcla de reacción y se hizo el seguimiento de las reacciones resultantes. Después de la incubación de 25 minutos con SIRT1, se añadieron 10  $\mu\text{l}$  de ácido fórmico al 10% para detener la reacción. Las reacciones resultantes se sellaron y se congelaron para el análisis por espectrometría de masas posterior. Después se midió la actividad relativa de SIRT1 midiendo la cantidad de O-acetil-ADP-ribosa (OAADPR) formada (o alternativamente, la cantidad de péptido Trp desacetilado generada) por la reacción de desacetilación de sirtuina dependiente de NAD en  
15 presencia de diferentes concentraciones del compuesto de ensayo frente a reacciones de control que carecían del compuesto de ensayo. El grado con el que el agente de ensayo activaba la desacetilación por la SIRT1 se expresó como la  $\text{CE}_{1,5}$  (es decir, la concentración de compuesto requerida para aumentar la actividad de SIRT1 en 50% frente al control que carecía de compuesto de ensayo) y el porcentaje de activación máxima (es decir, la actividad máxima con respecto al control (100%) obtenida para los compuestos de ensayo).

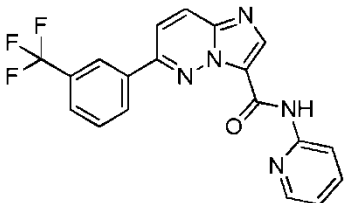
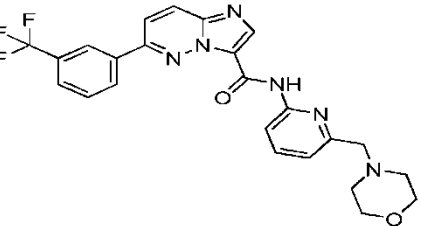
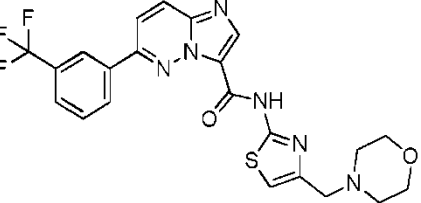
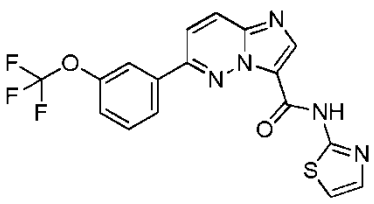
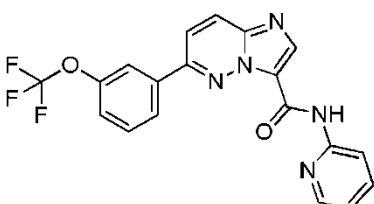
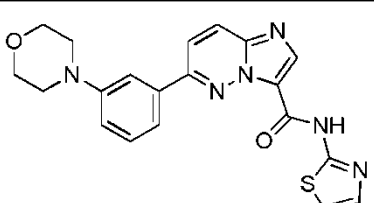
20 Se llevó a cabo un control para la inhibición de la actividad de sirtuina por adición de 1  $\mu\text{l}$  de nicotinamida 500 nM como un control negativo al inicio de la reacción (p. ej., permite la determinación de la inhibición máxima de sirtuina). Se llevó a cabo un control para la activación de la actividad de sirtuina usando proteína sirtuina 10 nM, con 1  $\mu\text{l}$  de DMSO en lugar de compuesto, para determinar la cantidad de desacetilación del sustrato en un determinado tiempo de medición dentro del intervalo lineal del ensayo. Este tiempo de medición era el mismo que el usado para  
25 compuestos de ensayo y, dentro del intervalo lineal, el punto final representa un cambio en la velocidad.

Para el ensayo anterior, la proteína SIRT1 se expresó y purificó como sigue. Se clonó el gen SirT1 en un vector que contenía el promotor T7 y se transformó en BL21(DE3). La proteína se expresó por inducción con IPTG 1 mM como una proteína de fusión marcada con His N-terminal a 18°C durante la noche y se recogió a 30.000xg. Las células se lisaron con lisozina en tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM, Tris[2-carboxietil]fosfina 2 mM (TCEP),  $\text{ZnCl}_2$  10  $\mu\text{M}$ , NaCl 200 mM) y después se trataron por ultrasonidos durante 10 min para la lisis completa. La proteína se purificó en una columna de Ni-NTA (Amersham) y las fracciones que contenían la proteína pura se mezclaron, se concentraron y se llevaron a una columna por tamaños (Sephadex S200 26/60 global). Se recogió el pico que contenía la proteína soluble y se llevó a una columna de intercambio iónico (MonoQ). La elución con gradiente (NaCl 200 mM - 500 mM) dio la proteína pura. Esta proteína se concentró y dializó frente a tampón de diálisis (Tris-HCl 20 mM, TCEP 2 mM)  
30 durante la noche. La proteína se repartió en partes alícuotas y se congeló a -80°C hasta el posterior uso.

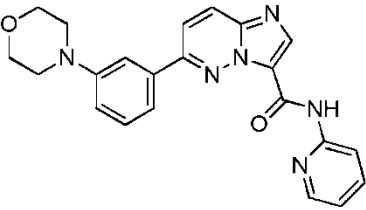
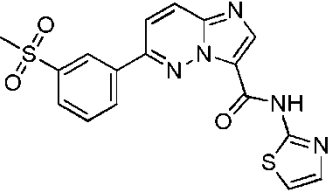
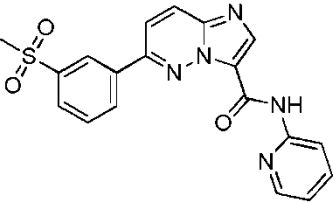
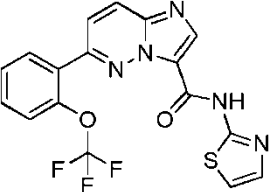
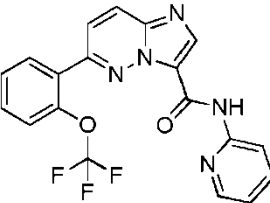
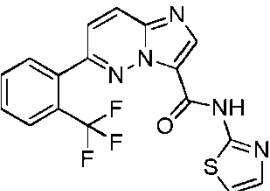
Los compuestos moduladores de sirtuina de fórmula (I) que activaban la SIRT1 se identificaron usando el ensayo descrito antes y se muestran en la siguiente tabla 1. Los valores de  $\text{CE}_{1,5}$  representan la concentración de los compuestos de ensayo que da como resultado activación de 150% de la SIRT1. Los valores de  $\text{CE}_{1,5}$  para los compuestos activantes de fórmula (I) se representan por A ( $\text{CE}_{1,5} < 1 \mu\text{M}$ ), B ( $\text{CE}_{1,5} 1\text{-}25 \mu\text{M}$ ), C ( $\text{CE}_{1,5} > 25 \mu\text{M}$ ). El porcentaje de nivel de activación máxima se representa por A (Nivel de activación  $\geq 350\%$ ) o B (Nivel de activación de plegado  $< 350\%$ ). "NT" significa que no se ha llevado a cabo el ensayo; "ND" significa no determinable.  
40

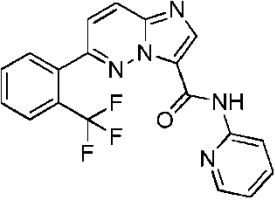
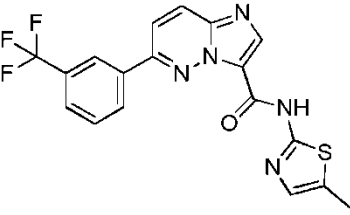
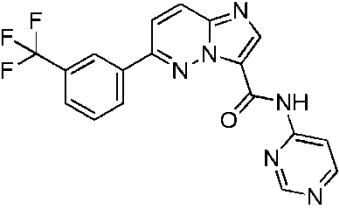
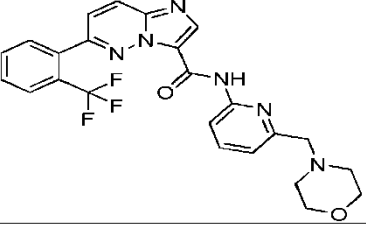
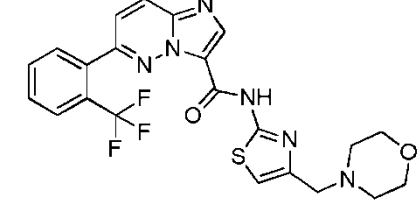
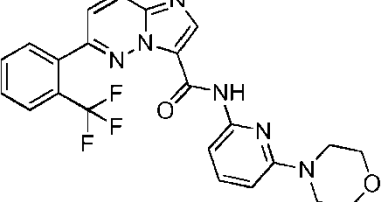
Tabla 1. Compuestos de fórmula (I)

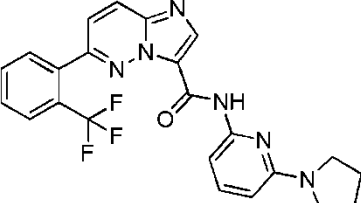
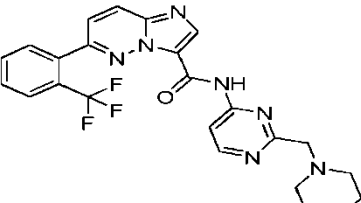
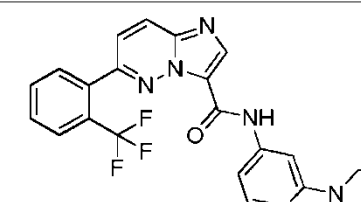
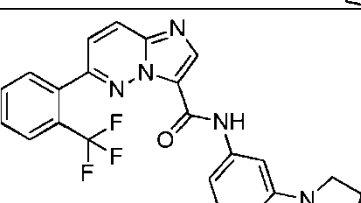
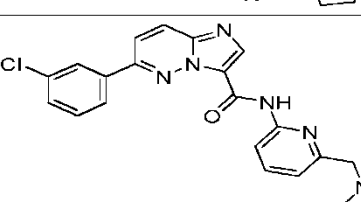
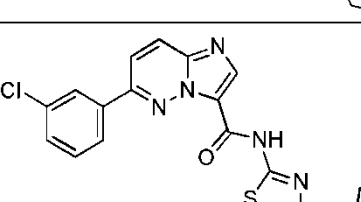
Compuesto nº	[M+H] <sup>+</sup> <sub>Calc</sub> I	Estructura	TAMRA		Trp	
			CE1,5 (µM)	% Nivel Act	CE1,5 (µM)	% Nivel Act
1*	398		B	B	NT	NT
2	384		B	B	A	A
3	390		B	B	NT	NT

4	384		B	B	NT	NT
5	483		A	A	B	B
6	489		A	A	NT	NT
7	406		B	B	NT	NT
8	400		B	B	B	B
9	407		C	B	NT	NT

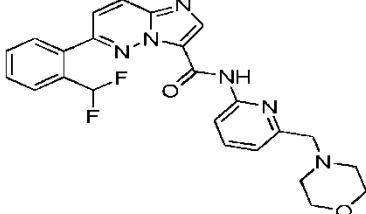
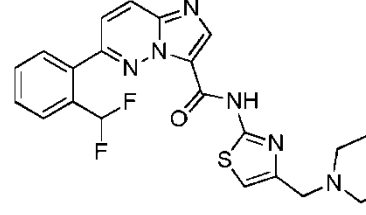
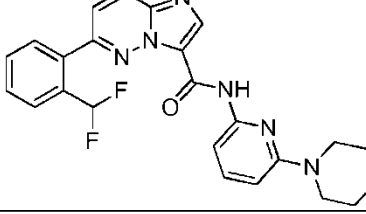
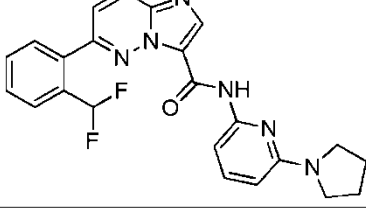
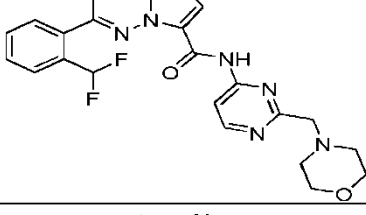
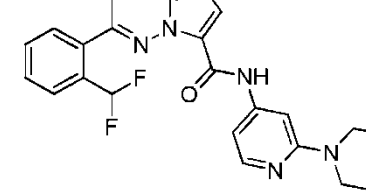


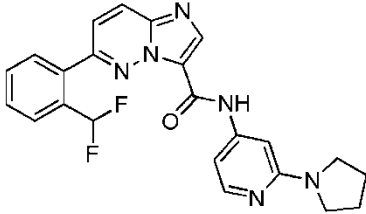
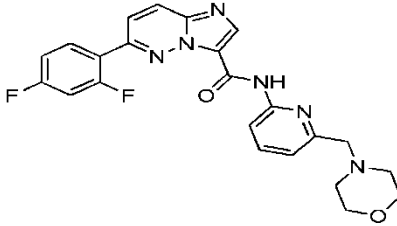
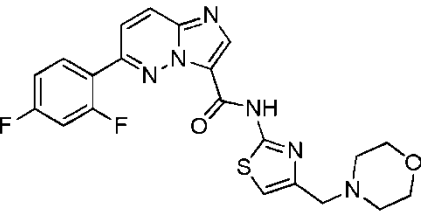
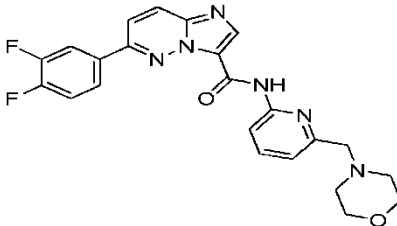
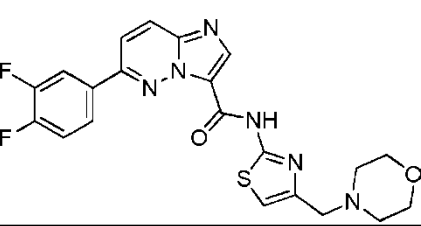
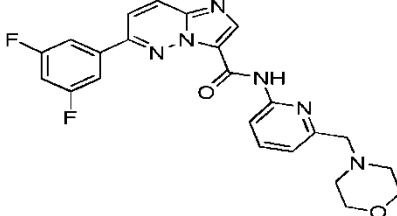
10	401		B	B	NT	NT
11	400		C	B	A	A
12	394		C	B	NT	NT
13	406		A	A	NT	NT
14	400		A	A	B	A
15	390		B	A	NT	NT

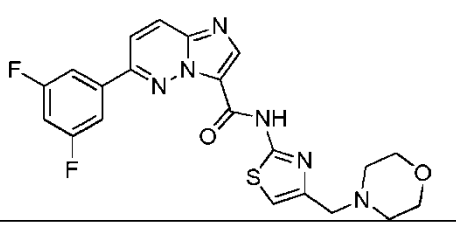
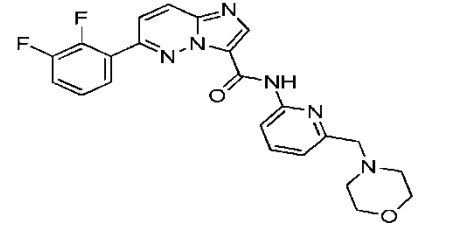
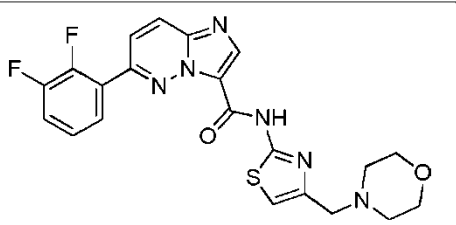
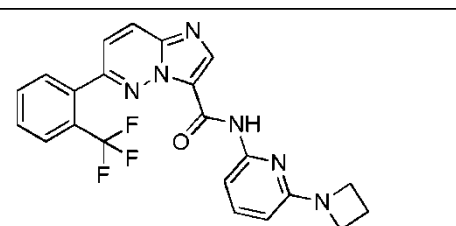
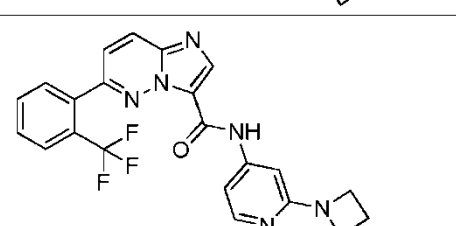
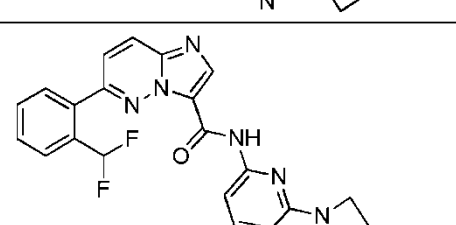
16	384		A	A	NT	NT
17	404		B	B	B	B
18	385		B	B	NT	NT
19	483		A	A	NT	NT
20	489		A	A	B	B
21	469		A	A	NT	NT

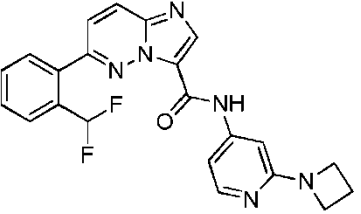
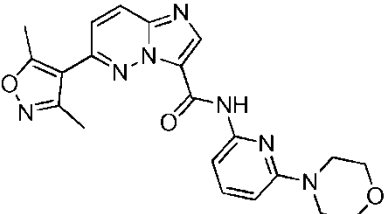
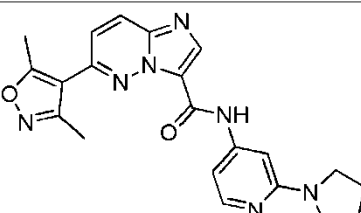
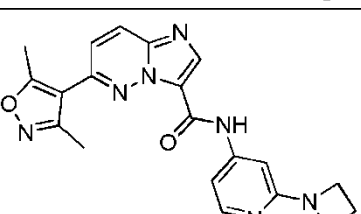
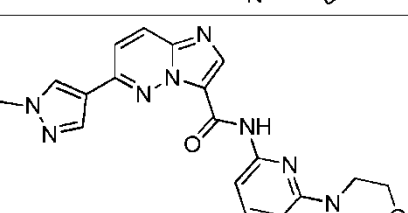
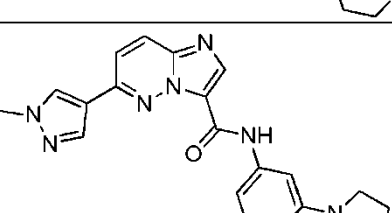
22	453		A	A	NT	NT
23	484		B	A	B	B
24	469		B	A	NT	NT
25	453		A	A	A	A
26	449		A	A	C	B
27	455		A	A	NT	NT

28	433		A	B	NT	NT
29	439		B	B	B	B
30	451		B	B	NT	NT
31	457		B	B	NT	NT
32	366		B	B	B	B
33	372		B	B	NT	NT

34	465		A	A	B	B
35	471		B	B	C	B
36	451		A	A	NT	NT
37	435		A	A	NT	NT
38	466		B	B	C	B
39	451		A	A	NT	NT

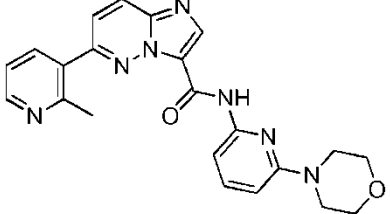
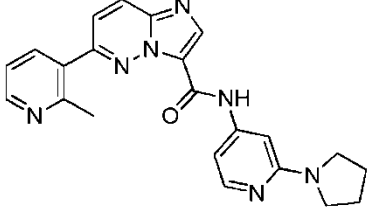
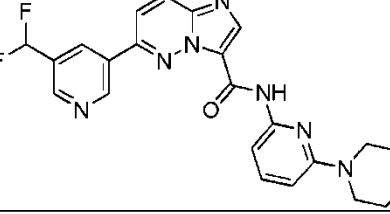
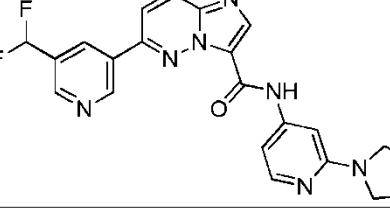
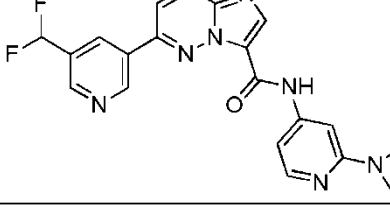
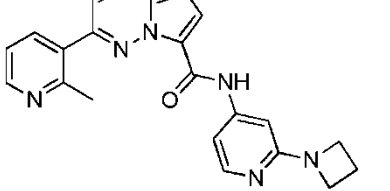
40	435		A	A	NT	NT
41	451		B	B	C	B
42	457		B	B	NT	NT
43	451		B	B	C	B
44	457		B	B	B	B
45	451		B	B	NT	NT

46	457		B	B	NT	NT
47	451		A	A	C	B
48	457		B	A	NT	NT
49	439		A	A	NT	NT
50	439		A	A	A	A
51	421		A	A	B	A

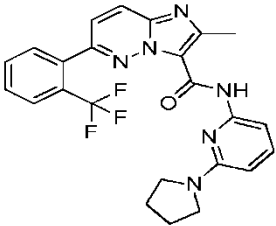
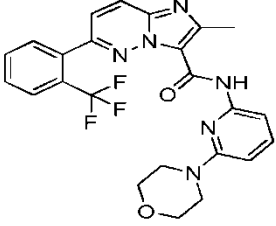
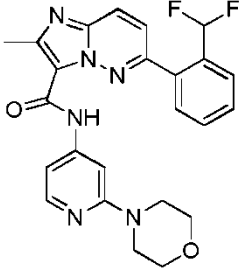
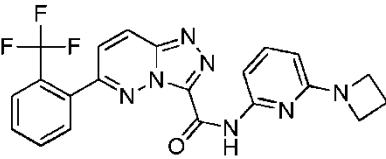
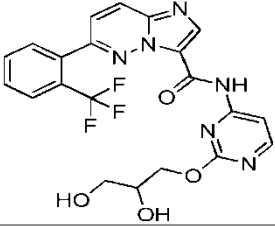
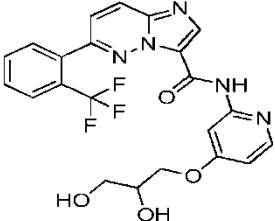
52	421		A	A	NT	NT
53	420		B	B	B	B
54	404		C	B	NT	NT
55	390		C	B	NT	NT
56	405		B	B	B	B
57	389		C	B	NT	NT

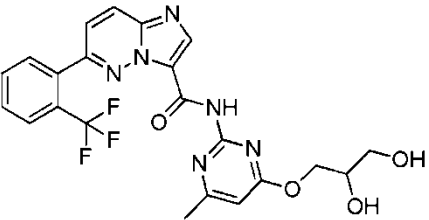
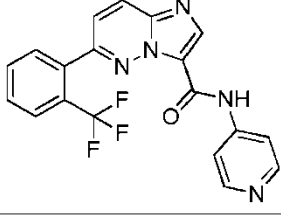
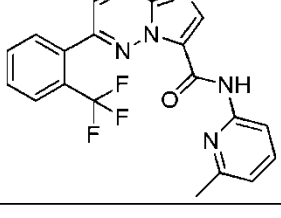
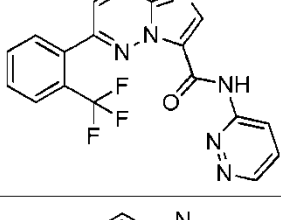
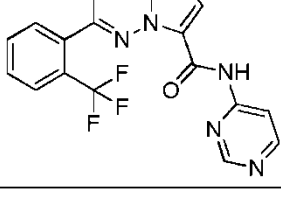
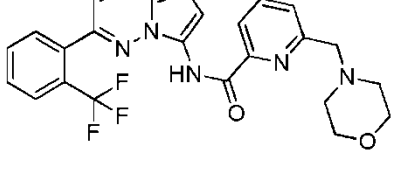


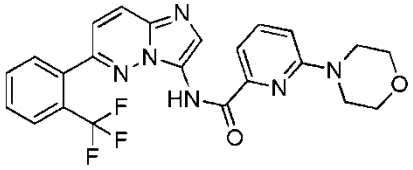
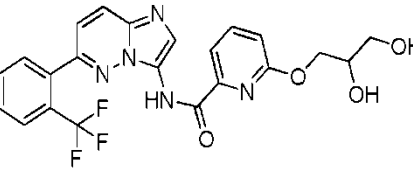
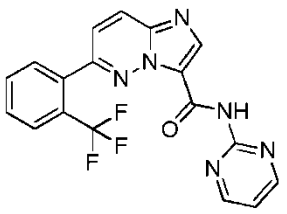
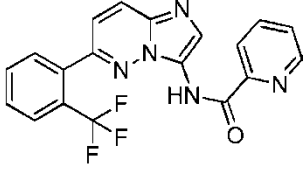
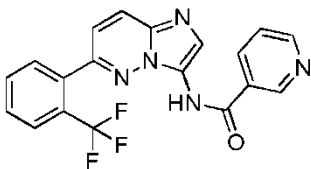
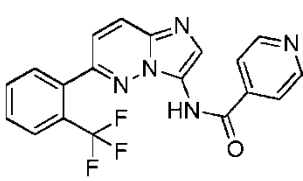
ES 2 627 347 T3

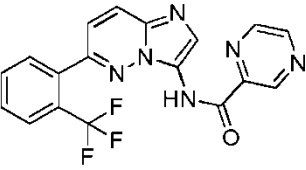
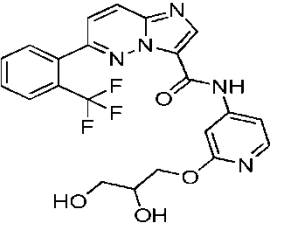
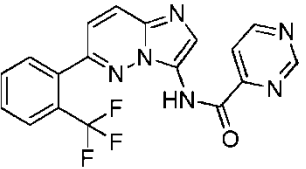
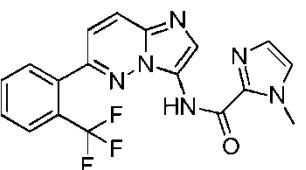
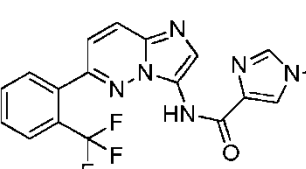
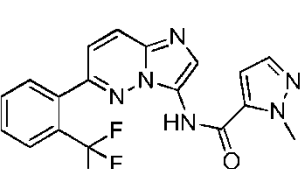
58	416		B	B	NT	NT
59	400		B	B	C	B
60	452		A	B	NT	NT
61	436		B	B	NT	NT
62	422		B	B	C	B
63	386		C	B	NT	NT

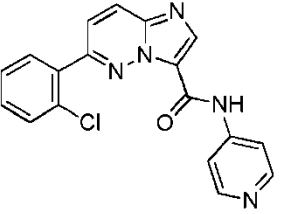
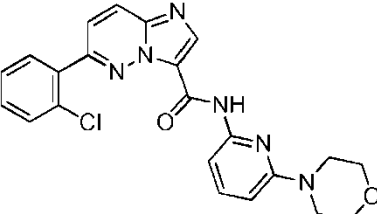
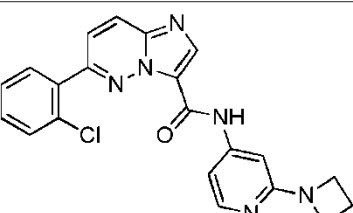
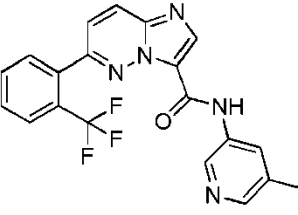
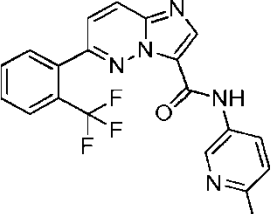
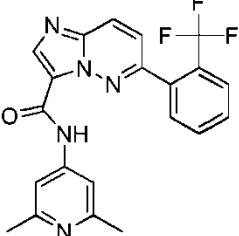
64	408		NT	NT	NT	NT
65	436		A	B	ND	ND
66*	454		A	A	NT	NT
67*	470		A	A	NT	NT
68*	452		B	B	B	B
69	453		A	A	B	A

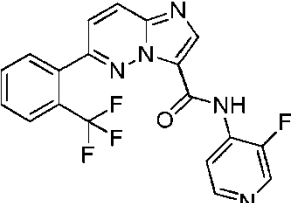
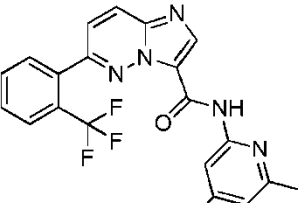
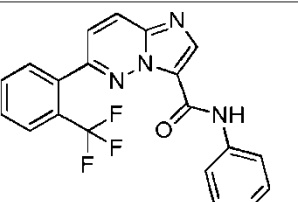
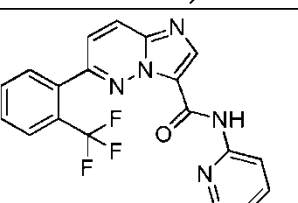
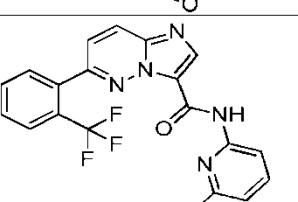
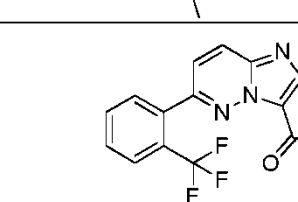
70	467		A	A	NT	NT
71	483		A	A	A	A
72	465		A	A	NT	NT
73*	440		A	B	NT	NT
74	475		A	A	A	A
75	474		B	A	NT	NT

76	489		B	A	NT	NT
77	384		B	A	B	B
78	398		A	A	A	A
79	385		B	A	NT	NT
80	385		B	A	C	B
81	483		A	A	NT	NT

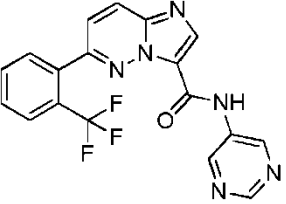
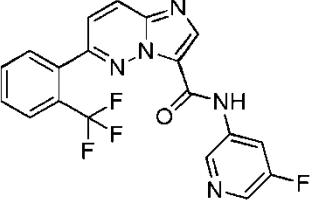
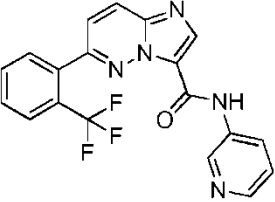
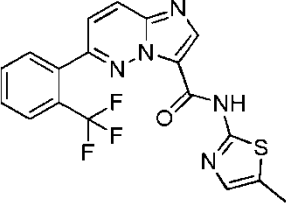
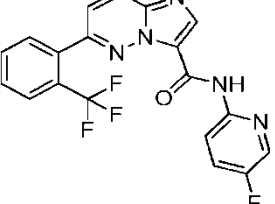
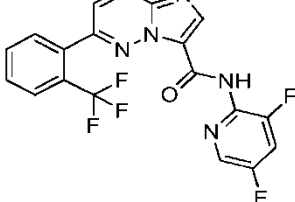
82	469		A	A	NT	NT
83	474		A	A	A	A
84	385		B	A	B	A
85	384		A	A	NT	NT
86	384		C	B	C	B
87	384		C	B	NT	NT

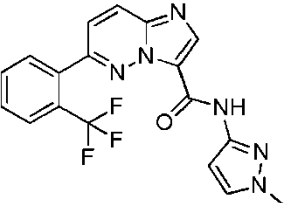
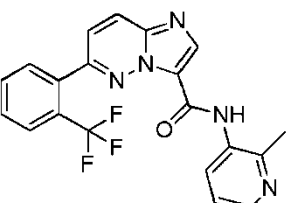
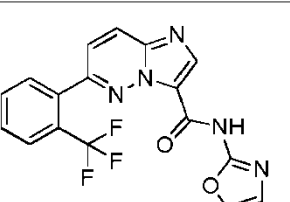
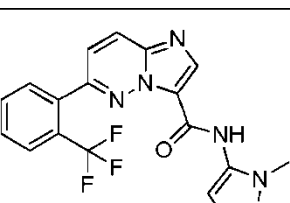
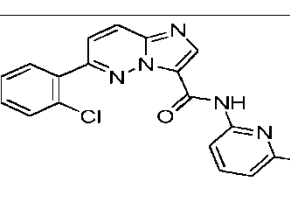
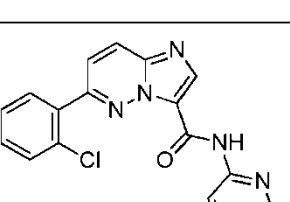
88	385		A	A	NT	NT
89	474		A	A	ND	ND
90	385		A	A	NT	NT
91	387		B	A	NT	NT
92	387		B	A	C	B
93	387		C	B	C	B

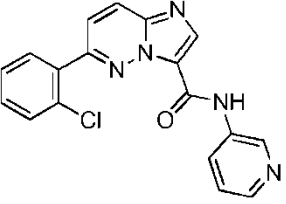
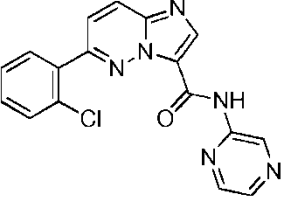
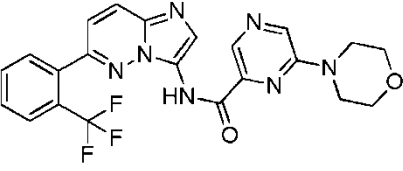
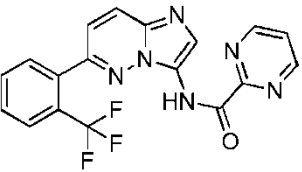
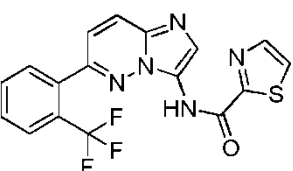
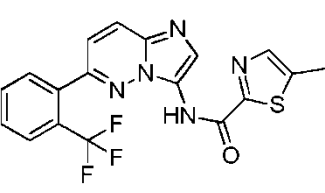
94	350		B	B	NT	NT
95	435		A	A	A	B
96	405		A	A	NT	NT
97	398		B	A	NT	NT
98	398		B	A	B	A
99	412		A	A	NT	NT

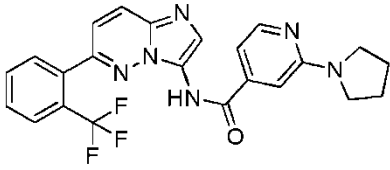
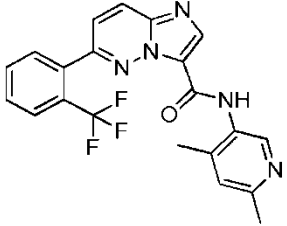
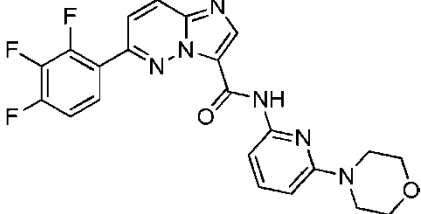
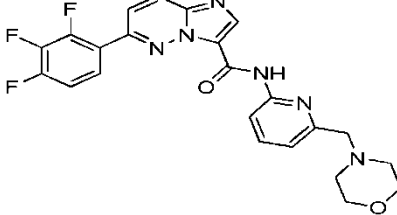
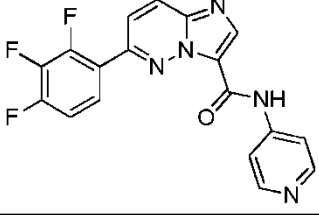
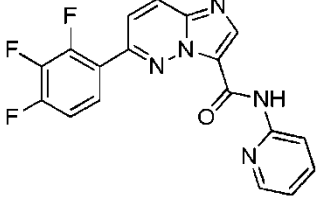
100	402		A	A	NT	NT
101	412		A	A	B	A
102	398		A	A	B	A
103	414		A	A	NT	NT
104	427		A	A	B	B
105	385		NT	NT	NT	NT

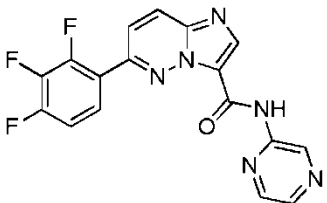
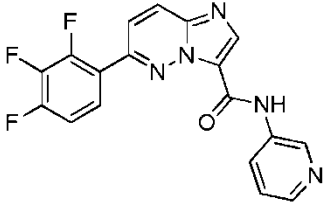
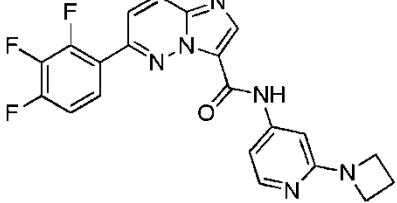
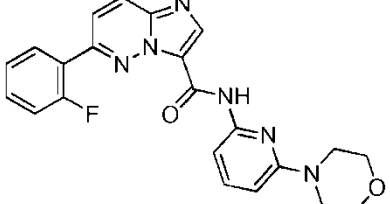
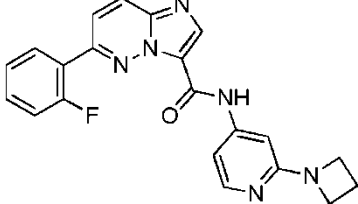
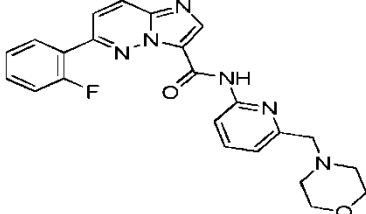


106	385		B	B	NT	NT
107	402		B	A	B	B
108	384		B	B	NT	NT
109	404		A	A	NT	NT
110	402		A	A	B	B
111	420		B	B	NT	NT

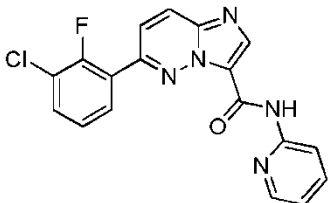
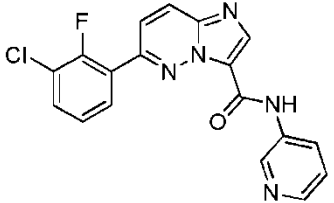
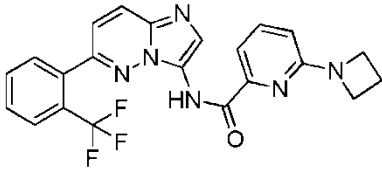
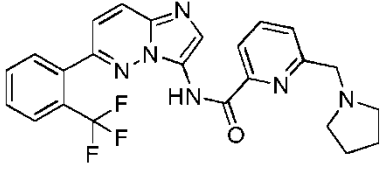
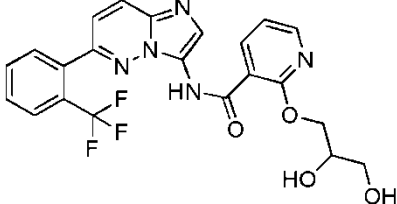
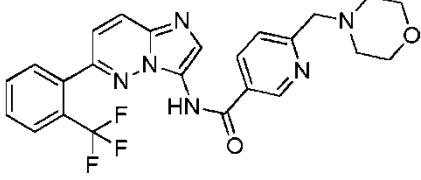
112	387		B	A	B	B
113	398		B	B	B	B
114	374		B	B	NT	NT
115	387		C	B	NT	NT
116	449		A	A	C	B
117	350		B	B	NT	NT

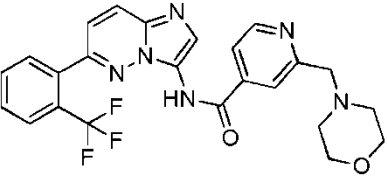
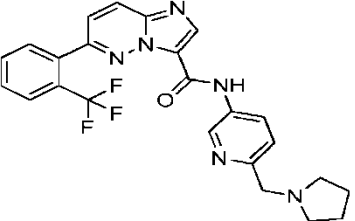
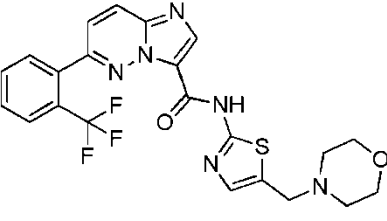
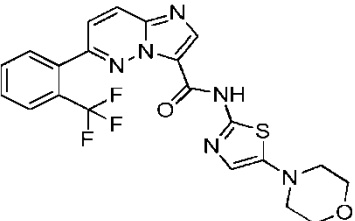
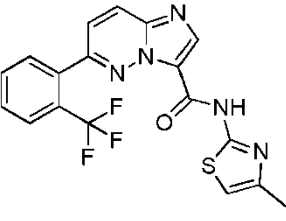
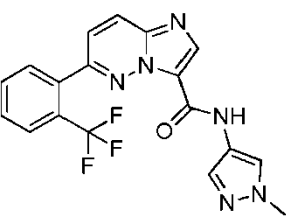
118	350		B	B	NT	NT
119	351		B	B	C	B
120	470		A	A	B	A
121	385		A	A	NT	NT
122	390		A	A	B	B
123	404		A	A	NT	NT

124	453		A	A	NT	NT
125	412		B	B	B	B
126	455		A	B	B	B
127	469		B	B	NT	NT
128	370		C	B	C	B
129	370		C	B	NT	NT

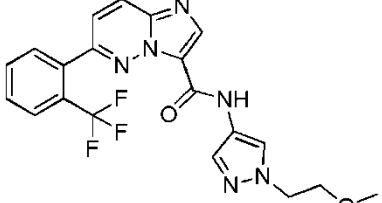
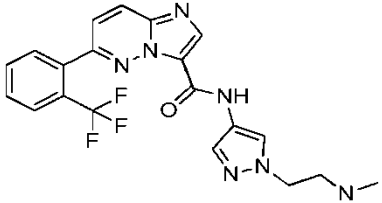
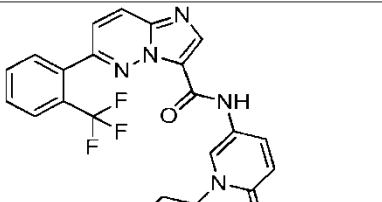
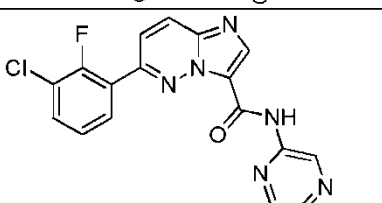
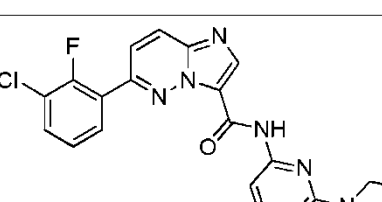
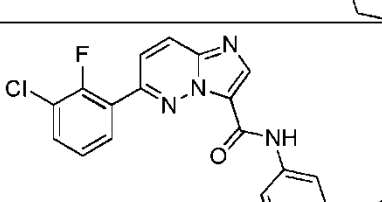
130	371		NT	NT	NT	NT
131	370		C	B	C	B
132	425		C	B	NT	NT
133	419		A	A	A	B
134	389		A	A	C	B
135	433		A	A	NT	NT

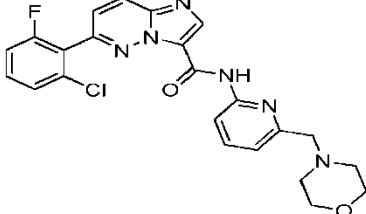
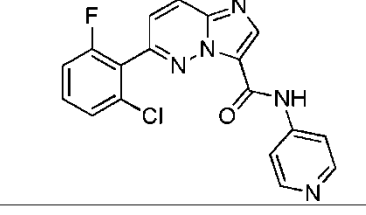
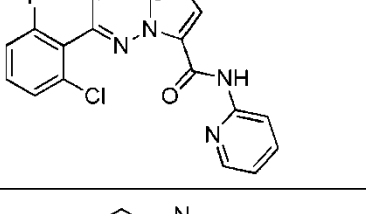
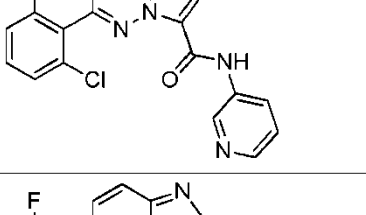
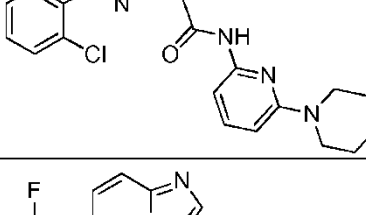
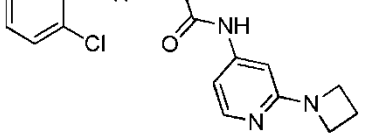
136	334		B	B	NT	NT
137	334		B	B	ND	ND
138	334		B	B	NT	NT
139	335		B	B	NT	NT
140	467		A	A	B	B
141	368		C	B	C	B

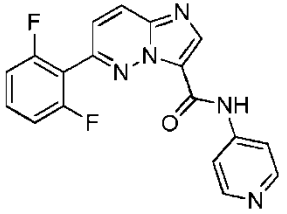
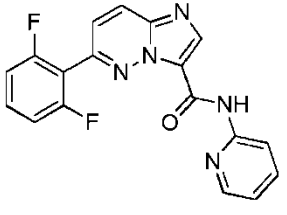
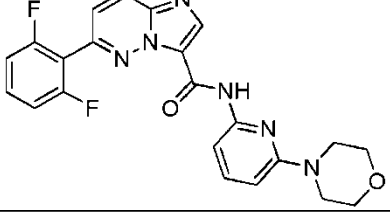
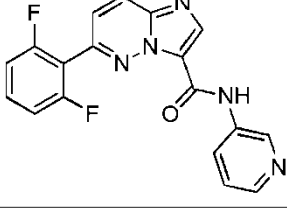
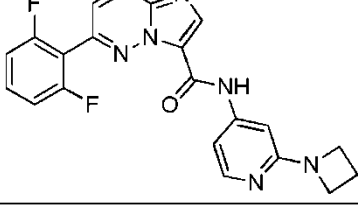
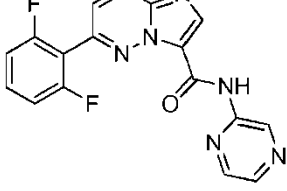
142	368		B	B	NT	NT
143	368		C	B	A	B
144	439		A	A	NT	NT
145	467		A	A	NT	NT
146	474		A	A	B	A
147	483		B	B	NT	NT

148	483		C	B	NT	NT
149	467		B	B	B	B
150	489		B	B	B	B
151	475		A	A	NT	NT
152	404		A	A	A	A
153	387		B	A	NT	NT



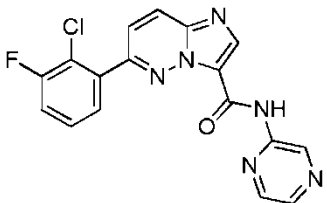
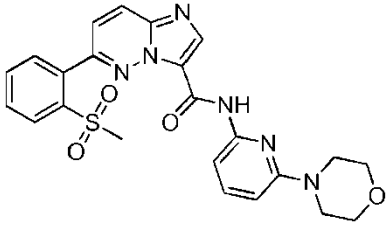
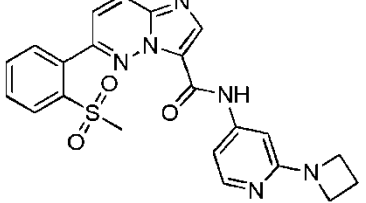
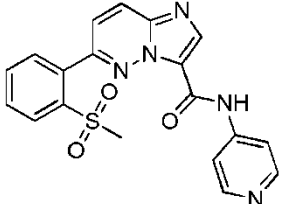
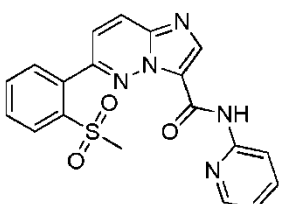
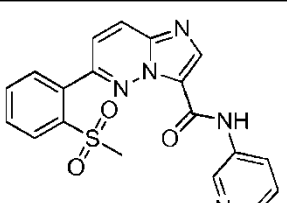
154	431		B	A	NT	NT
155	444		B	B	C	B
156	458		B	B	NT	NT
157	369		B	B	NT	NT
158	453		A	A	ND	ND
159	423		A	B	B	B

160	467		B	A	NT	NT
161	368		B	B	C	B
162	368		B	B	NT	NT
163	368		C	B	NT	NT
164	453		A	A	B	B
165	423		B	A	NT	NT

166	352		C	B	NT	NT
167	352		C	B	C	B
168	437		A	A	ND	ND
169	352		C	B	NT	NT
170	407		A	B	B	B
171	353		C	B	NT	NT

172	451		B	A	C	B
173	415		A	A	B	A
174	429		A	A	NT	NT
175	415		A	A	B	A
176	469		A	B	NT	NT
177	469		C	B	C	B

178	453		A	B	NT	NT
179	423		A	B	NT	NT
180	467		B	A	ND	ND
181	368		B	B	NT	NT
182	368		B	B	B	B
183	368		B	B	C	B

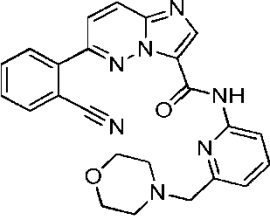
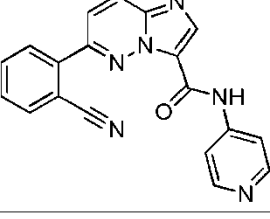
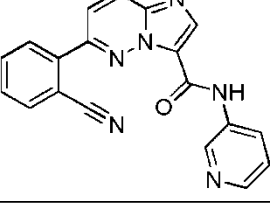
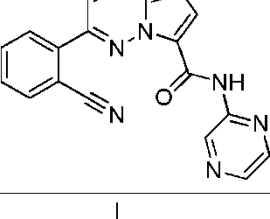
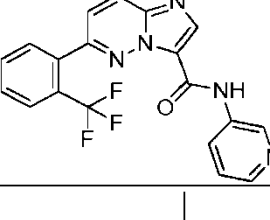
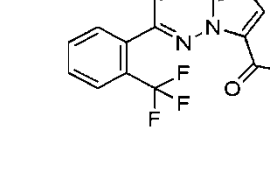
184	369		B	B	NT	NT
185	479		B	B	NT	NT
186	449		B	B	C	B
187	394		C	B	NT	NT
188	394		C	B	NT	NT
189	394		C	B	C	B

190	395		NT	NT	NT	NT
191	426		A	B	NT	NT
192	483		A	A	A	A
193	398		A	A	NT	NT
194	398		A	A	NT	NT
195	497		A	A	ND	ND

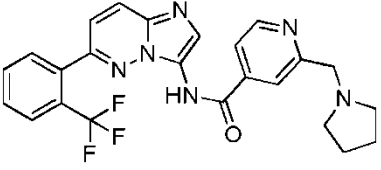
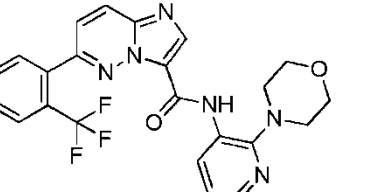
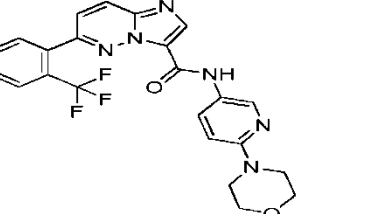
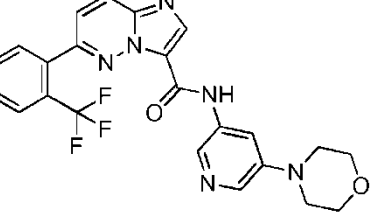
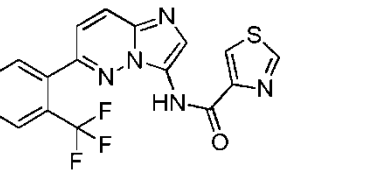
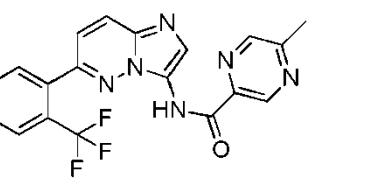
196	445		A	A	NT	NT
197	415		A	A	B	B
198	445		A	A	B	B
199	469		A	A	NT	NT
200	341		B	B	NT	NT
201	396		B	A	NT	NT

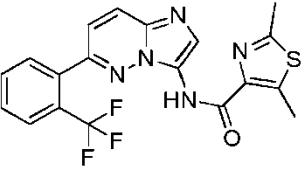
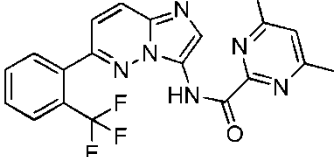
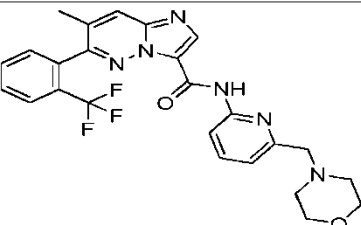
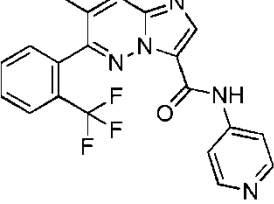
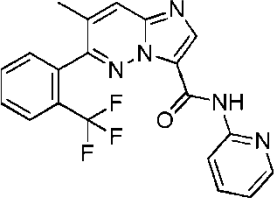
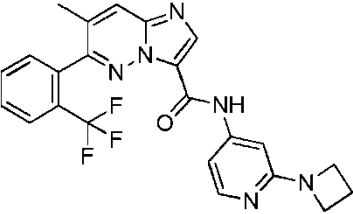


ES 2 627 347 T3

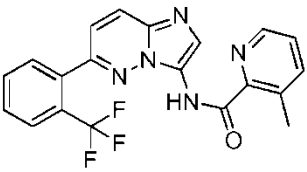
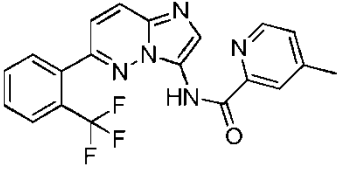
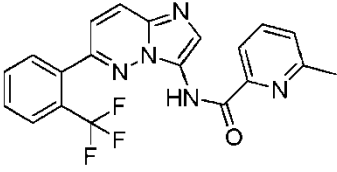
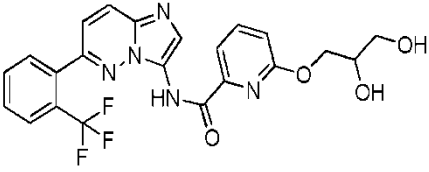
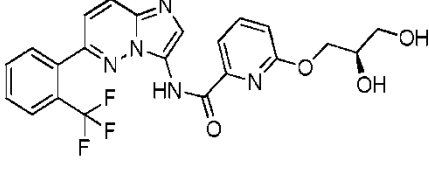
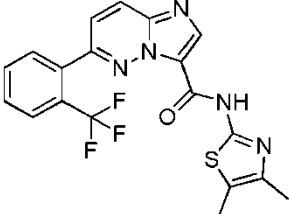
202	440		B	B	NT	NT
203	341		B	B	NT	NT
204	341		NT	NT	NT	NT
205	342		B	B	NT	NT
206	398		B	A	B	A
207	453		A	A	A	A

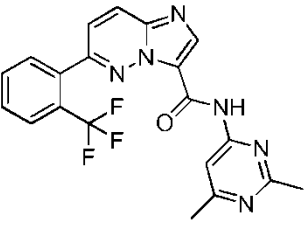
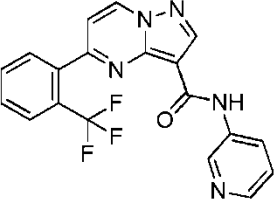
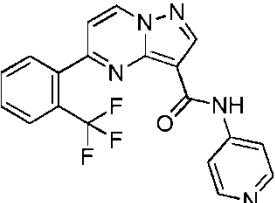
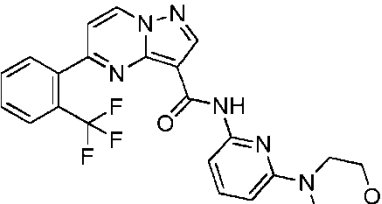
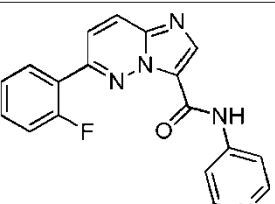
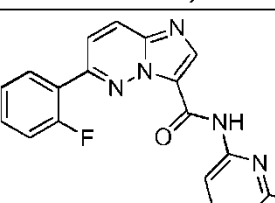
208	399		A	A	NT	NT
209	483		A	A	NT	NT
210	398		B	A	B	A
211	469		C	B	NT	NT
212	474		A	A	NT	NT
213	475		A	A	A	A

214	467		C	B	C	B
215	469		C	B	C	B
216	469		B	A	NT	NT
217	469		A	A	NT	NT
218	390		A	A	B	B
219	399		A	A	NT	NT

220	418		A	A	NT	NT
221	413		A	A	B	B
222	497		A	A	NT	NT
223	398		B	A	B	A
224	398		B	A	B	A
225	453		A	A	NT	NT

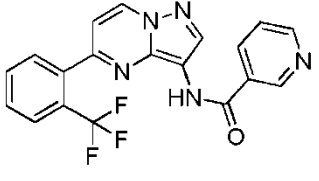
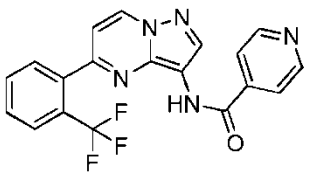
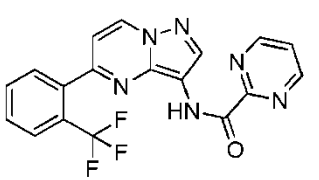
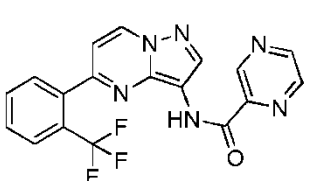
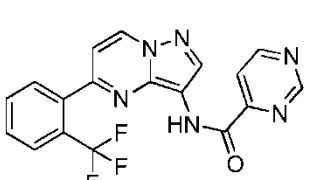
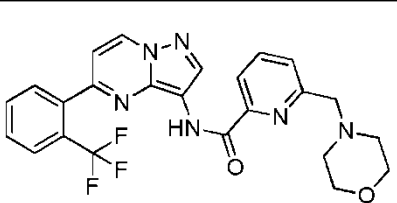
226	475		B	A	NT	NT
227	497		A	A	B	A
228	440		A	A	NT	NT
229	463		A	A	NT	NT
230	406		A	A	C	B
231	398		B	A	B	B

232	398		A	A	NT	NT
233	398		A	A	C	B
234	398		A	A	NT	NT
235	474		A	A	NT	NT
236	474		A	A	A	A
237	418		A	A	NT	NT

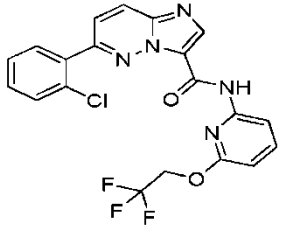
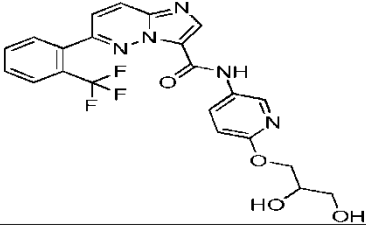
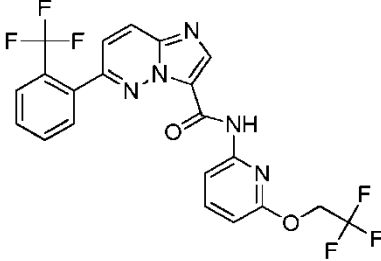
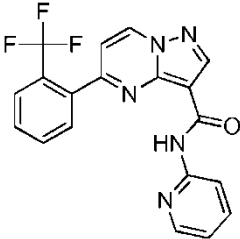
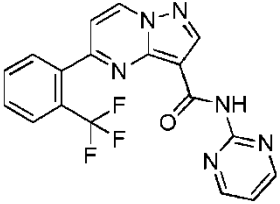
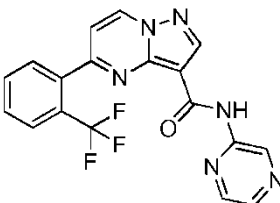
238	413		A	A	C	B
239*	384		B	A	B	A
240*	384		A	A	NT	NT
241*	469		A	A	NT	NT
242	348		B	B	B	B
243	362		A	A	NT	NT

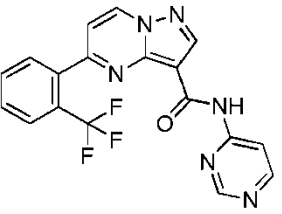
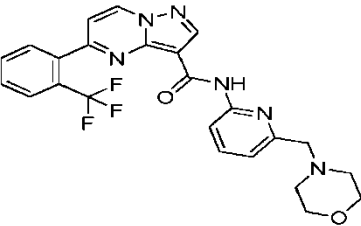
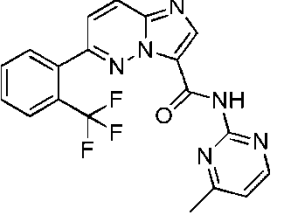
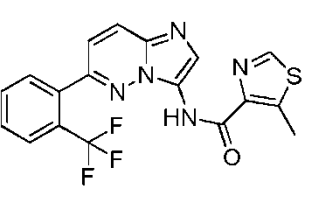
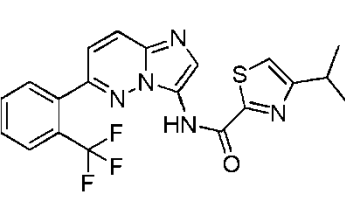
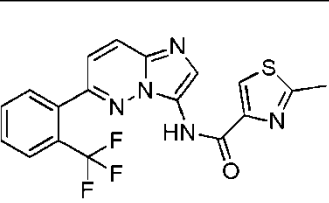
244	364		B	B	A	B
245	378		A	A	ND	ND
246	399		B	A	NT	NT
247	413		A	A	NT	NT
248	467		B	A	B	B
249*	384		A	A	B	B



250*	384		C	B	NT	NT
251*	384		C	B	C	B
252*	385		B	A	NT	NT
253*	385		B	A	NT	NT
254*	385		B	A	C	B
255*	483		A	A	B	B

256*	469		A	A	NT	NT
257	362		A	B	B	B
258	432		C	B	NT	NT
259	364		B	A	NT	NT
260	378		A	A	B	B
261	380		A	B	A	B

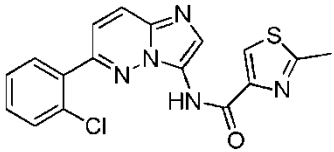
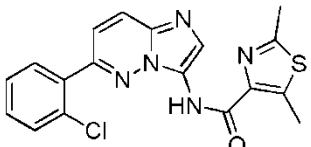
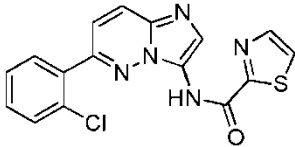
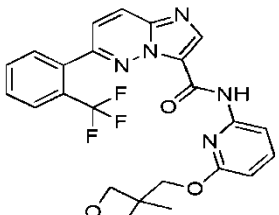
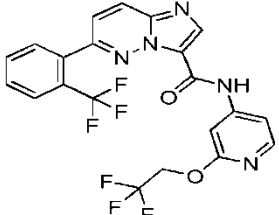
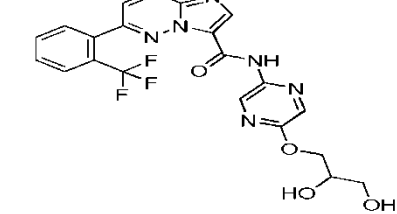
262	448		C	B	NT	NT
263	474		B	A	B	B
264	482		B	A	NT	NT
265*	384		A	A	NT	NT
266*	385		B	A	B	B
267*	385		A	A	B	B

268*	385		A	A	NT	NT
269*	483		A	A	B	A
270	399		A	A	NT	NT
271	404		A	A	NT	NT
272	432		A	A	B	B
273	404		A	A	B	A

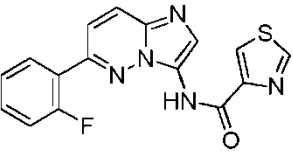
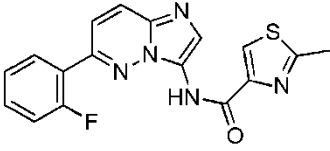
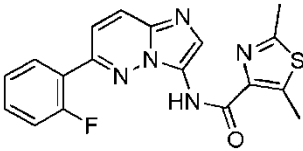
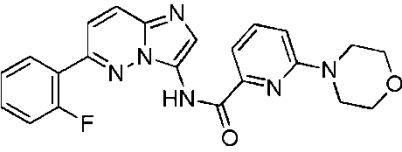
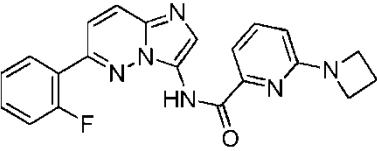
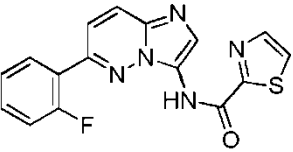
274	427		A	A	NT	NT
275	413		A	A	B	B
276	399		A	A	NT	NT
277	499		A	A	NT	NT
278	489		B	B	NT	NT
279	334		B	B	C	B

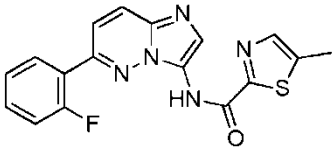
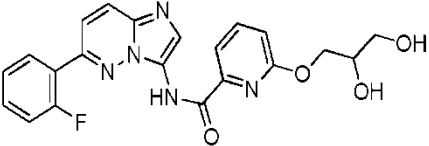
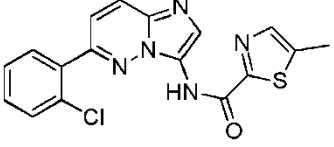
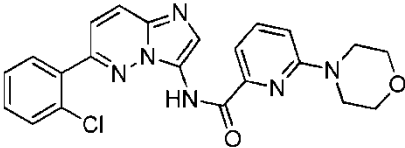
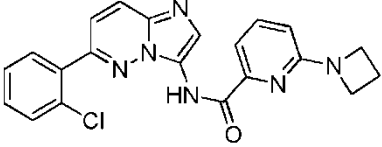
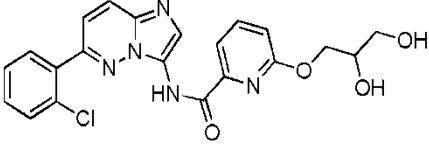
280	335		B	B	NT	NT
281	335		C	B	C	B
282	335		B	B	NT	NT
283	440		A	B	NT	NT
284	424		C	B	C	B
285	455		B	B	B	B

286	439		B	B	NT	NT
287	350		A	A	C	B
288	351		B	B	NT	NT
289	351		B	B	NT	NT
290	351		B	A	C	B
291	356		B	A	C	B

292	370		A	A	NT	NT
293	384		A	A	C	B
294	356		B	B	NT	NT
295	484		A	A	NT	NT
296	482		B	B	B	B
297	475		A	A	B	B

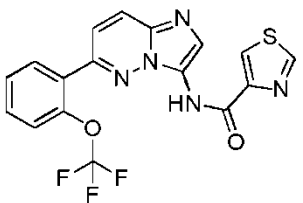
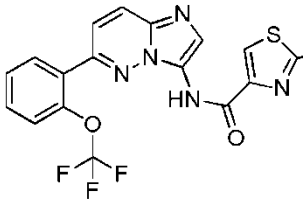
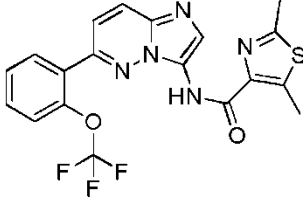
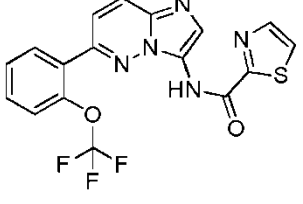
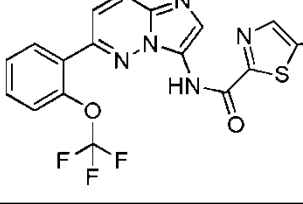
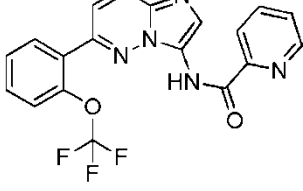


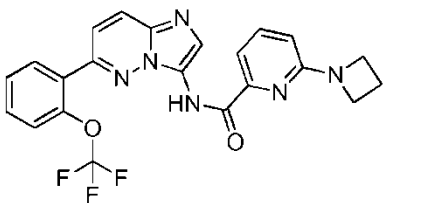
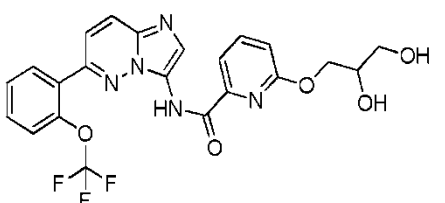
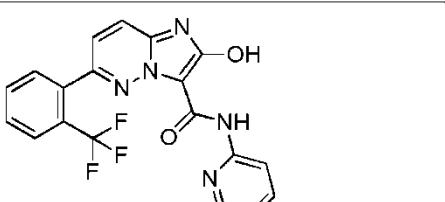
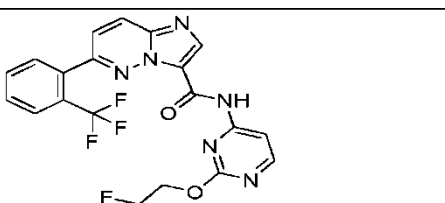
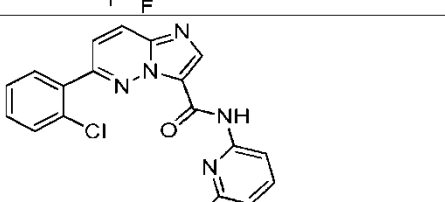
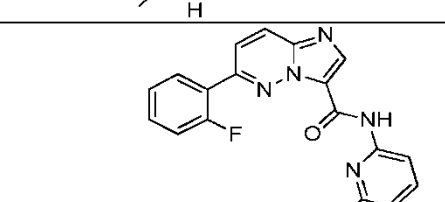
298	340		B	B	NT	NT
299	354		B	B	ND	ND
300	368		A	B	NT	NT
301	419		A	A	NT	NT
302	389		A	A	ND	ND
303	340		B	B	C	B

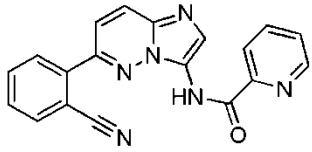
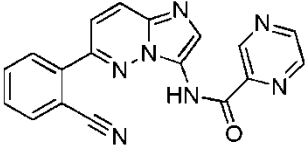
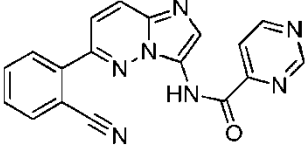
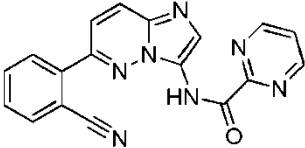
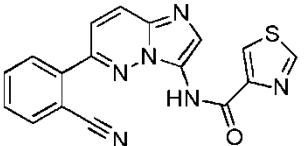
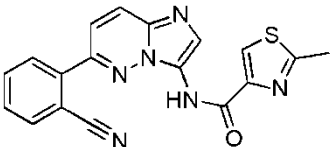
304	354		B	B	NT	NT
305	424		B	B	A	B
306	370		B	A	NT	NT
307	435		A	A	NT	NT
308	405		A	A	A	B
309	440		A	A	A	B

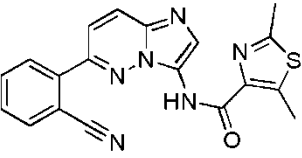
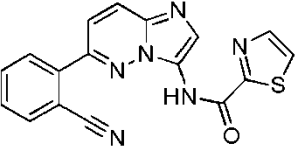
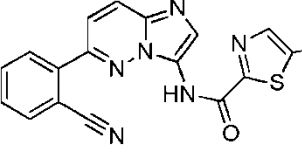
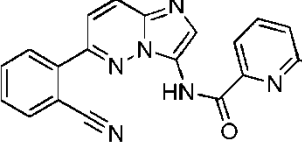
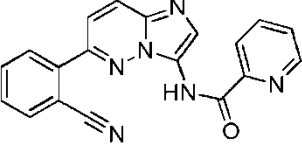
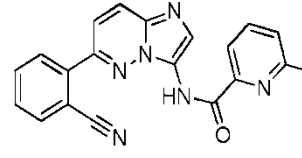
ES 2 627 347 T3

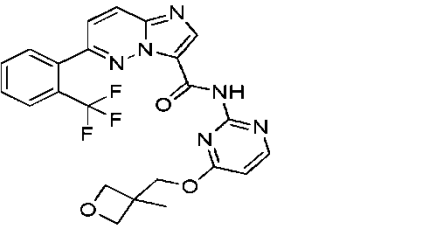
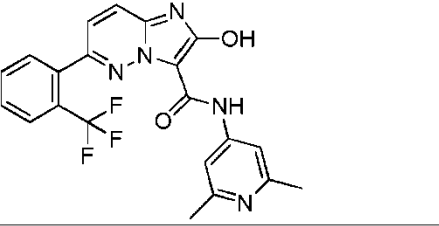
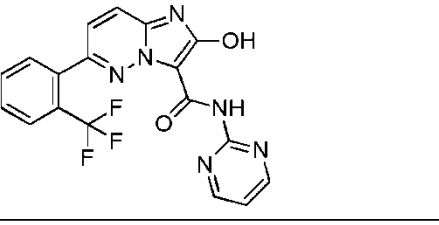
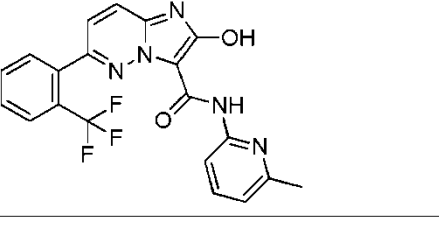
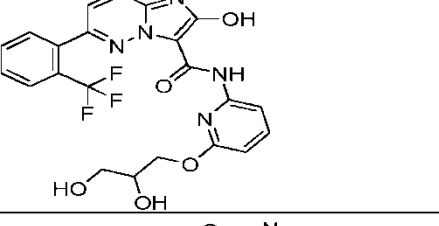
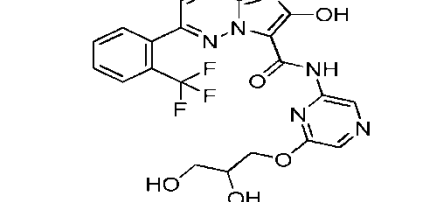
310	497		A	A	NT	NT
311	483		A	A	A	A
312	400		A	A	NT	NT
313	401		A	A	NT	NT
314	401		A	A	B	B
315	401		A	A	B	A

316	406		A	A	NT	NT
317	420		A	A	C	B
318	434		A	A	NT	NT
319	406		A	A	NT	NT
320	420		A	A	B	B
321	485		A	A	A	A

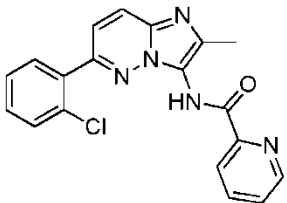
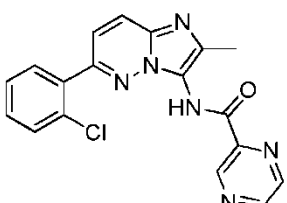
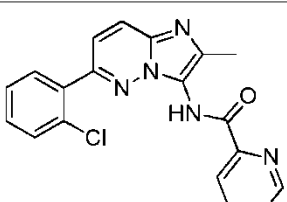
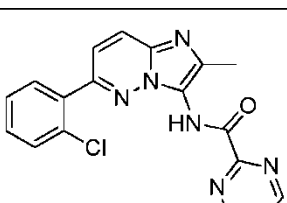
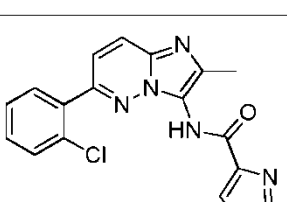
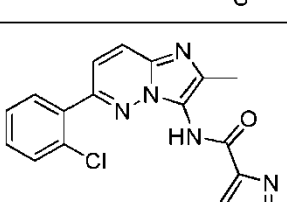
322	455		A	A	NT	NT
323	490		A	A	A	A
324	400		B	B	NT	NT
325	483		B	B	NT	NT
326	393		A	A	A	B
327	377		A	A	A	B

328	341		A	A	NT	NT
329	342		B	B	C	B
330	342		B	B	NT	NT
331	342		B	A	NT	NT
332	347		B	B	C	B
333	361		B	A	ND	ND

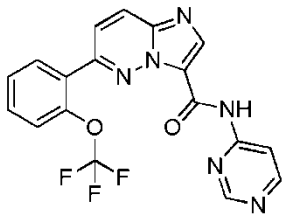
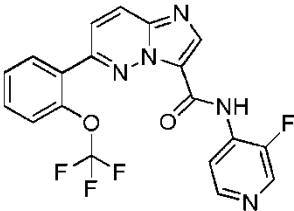
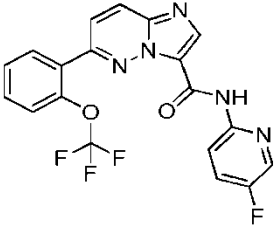
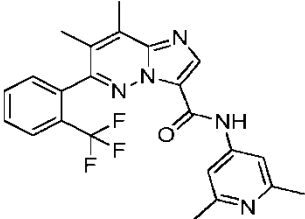
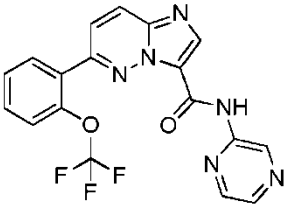
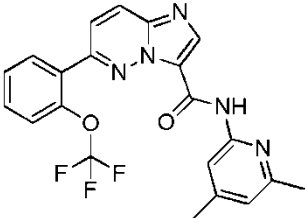
334	375		A	A	NT	NT
335	347		B	B	B	B
336	361		B	A	NT	NT
337	426		A	A	NT	NT
338	396		A	A	A	B
339	431		A	A	A	B

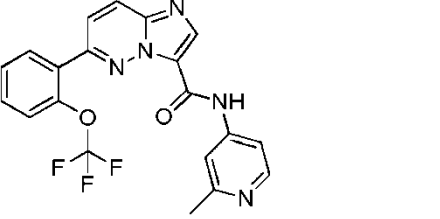
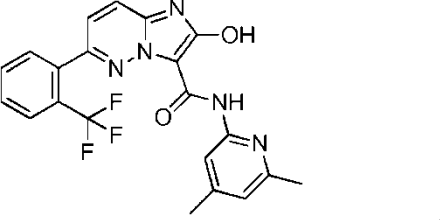
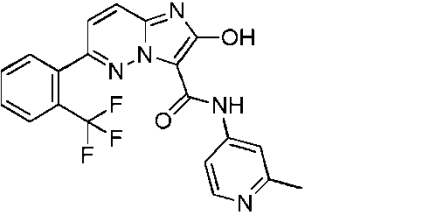
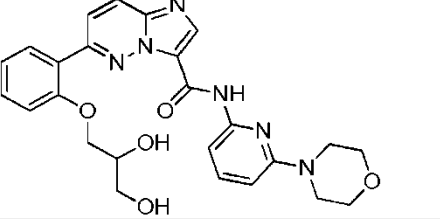
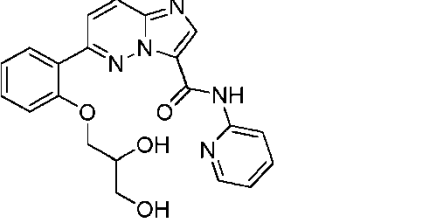
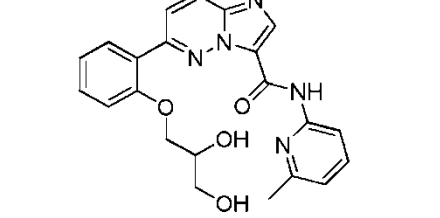
340	485		A	A	A	A
341	428		C	B	NT	NT
342	401		C	ND	NT	NT
343	414		C	B	NT	NT
344	490		B	B	NT	NT
345	491		B	A	NT	NT



346	364		B	B	C	B
347	365		C	B	NT	NT
348	365		C	B	C	B
349	365		C	B	NT	NT
350	370		C	B	NT	NT
351	384		B	B	C	B

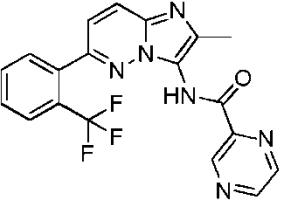
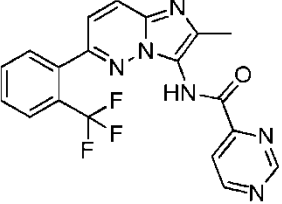
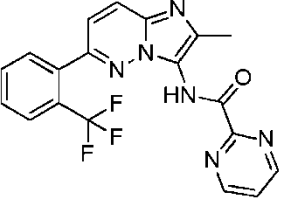
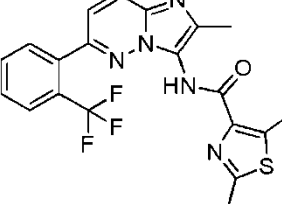
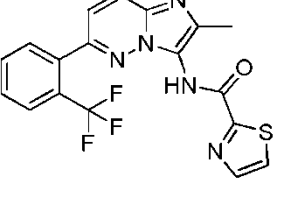
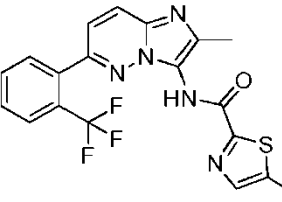
352	398		B	B	C	B
353	370		B	B	NT	NT
354	384		B	B	C	B
355	449		A	A	NT	NT
356	419		A	B	NT	NT
357	454		C	B	C	B

358	401		A	A	B	A
359	418		B	A	NT	NT
360	418		B	B	A	B
361	440		A	A	NT	NT
362	401		A	A	NT	NT
363	428		A	A	A	B

364	414		A	A	A	A
365	428		B	B	NT	NT
366	414		B	B	NT	NT
367	491		A	A	NT	NT
368	406		B	A	NT	NT
369	420		A	A	B	A

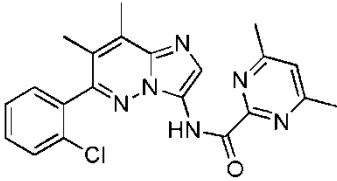
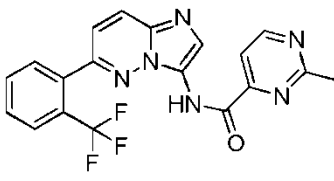
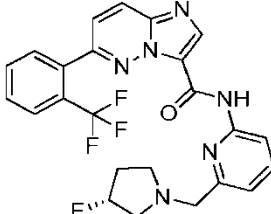
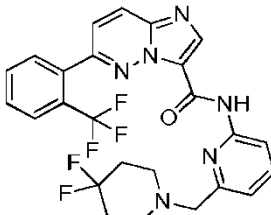
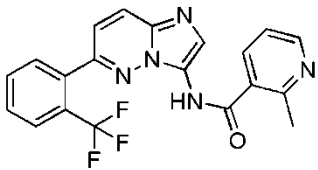
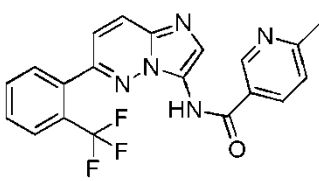
ES 2 627 347 T3

370	420		B	A	ND	ND
371	434		A	A	NT	NT
372	491		A	A	A	B
373	406		B	B	NT	NT
374	420		B	B	NT	NT
375	398		B	A	C	B

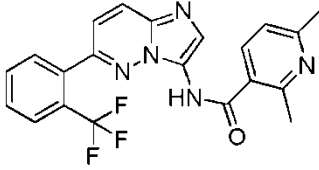
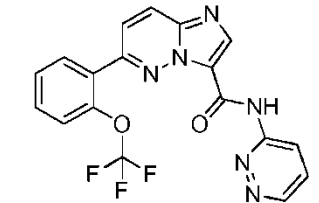
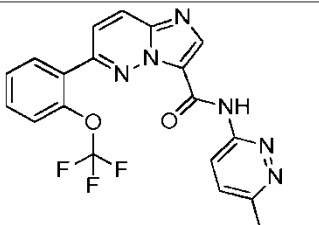
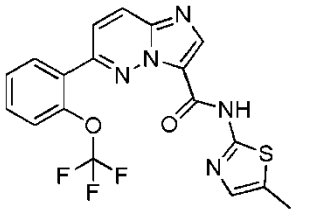
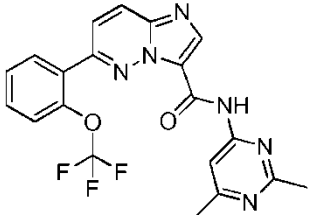
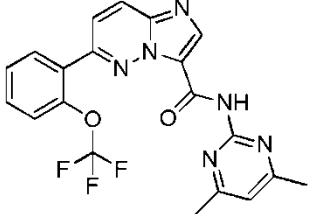
376	399		B	B	NT	NT
377	399		B	B	C	B
378	399		B	A	NT	NT
379	432		B	A	NT	NT
380	404		B	A	C	B
381	418		B	A	C	B

ES 2 627 347 T3

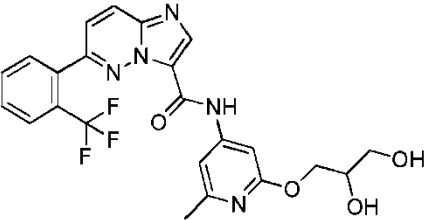
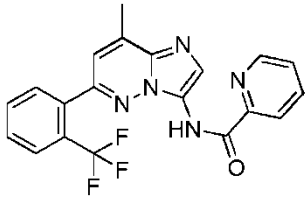
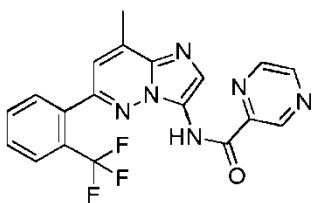
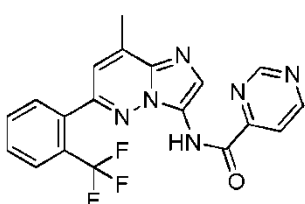
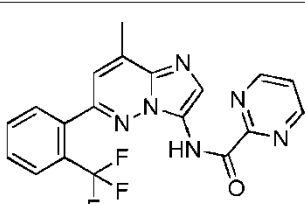
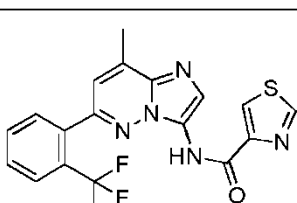
382	483		A	A	NT	NT
383	453		A	A	B	A
384	488		B	B	NT	NT
385	398		A	A	NT	NT
386	447		A	A	B	B
387	502		A	A	A	A

388	407		A	A	NT	NT
389	399		A	A	B	B
390	485		A	A	NT	NT
391	517		A	A	NT	NT
392	398		C	B	C	B
393	398		B	B	C	B



394	412		B	B	NT	NT
395	401		A	A	A	A
396	415		A	A	NT	NT
397	420		A	B	NT	NT
398	429		A	A	B	B
399	429		B	A	NT	NT

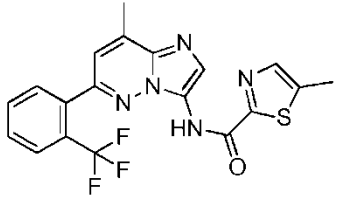
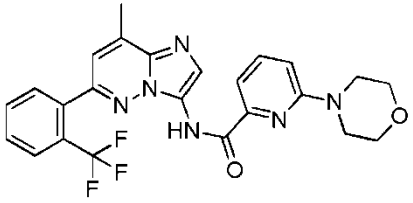
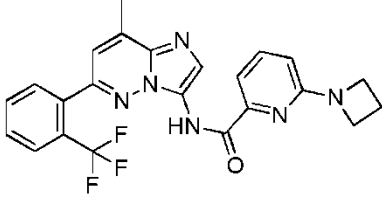
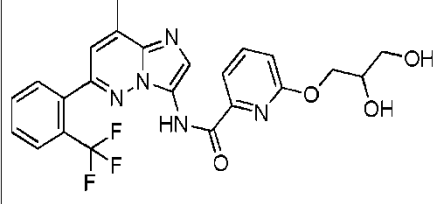
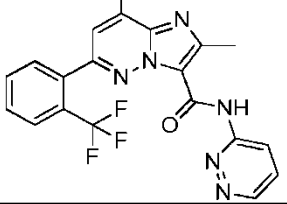
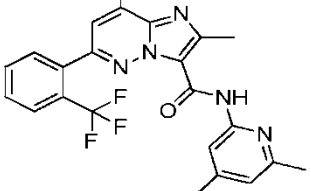
400	500		A	A	NT	NT
401	415		A	A	A	A
402	468		A	A	NT	NT
403	432		A	A	NT	NT
404	404		B	B	NT	NT
405	418		B	A	NT	NT

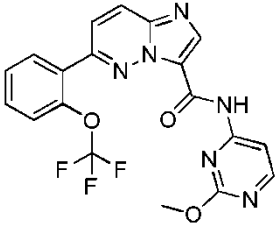
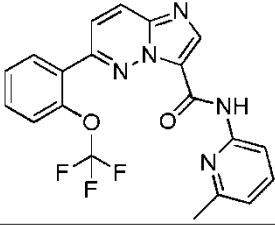
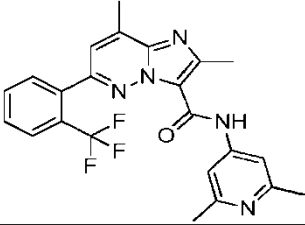
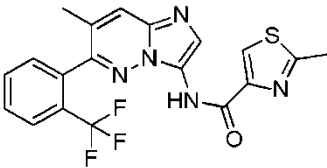
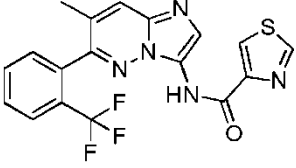
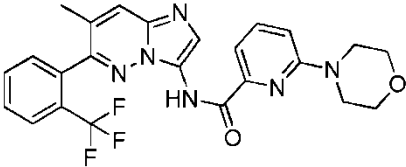
406	488		A	A	A	A
407	398		A	A	B	A
408	399		A	A	NT	NT
409	399		A	A	ND	ND
410	399		A	A	NT	NT
411	404		A	A	NT	NT

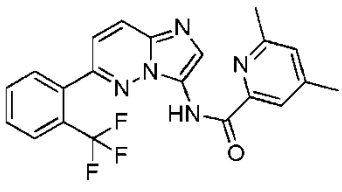
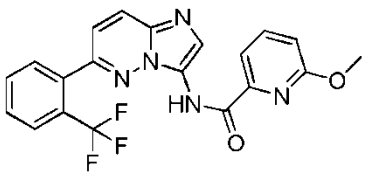
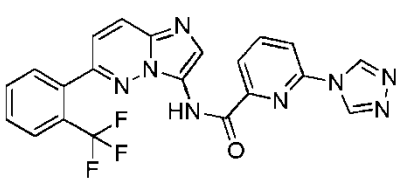
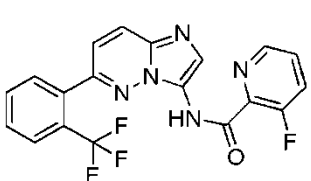
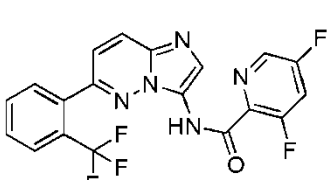
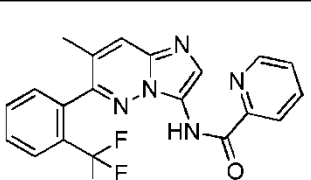
412	418		A	A	A	A
413	432		A	A	A	B
414	404		A	A	NT	NT
415	434		A	A	B	A
416	420		A	A	NT	NT
417	434		A	A	NT	NT

418	434		B	B	C	B
419	428		A	A	A	A
420	441		A	A	NT	NT
421	481		A	A	A	A
422	502		A	A	NT	NT
423	474		A	A	NT	NT

ES 2 627 347 T3

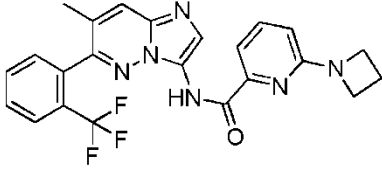
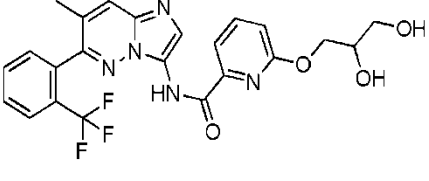
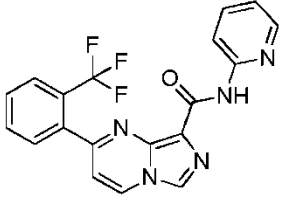
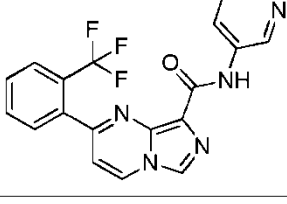
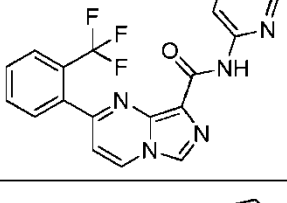
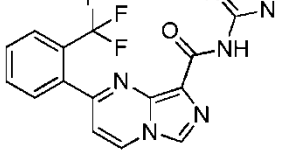
424	418		A	A	B	B
425	483		A	A	A	A
426	453		A	A	NT	NT
427	488		A	A	A	A
428	413		A	A	A	A
429	440		A	A	NT	NT

430	431		A	A	A	A
431	414		A	A	B	B
432	440		A	A	NT	NT
433	418		A	A	C	B
434	404		A	A	NT	NT
435	483		A	A	NT	NT

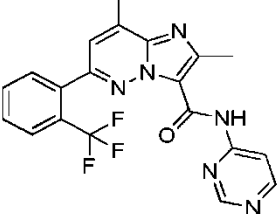
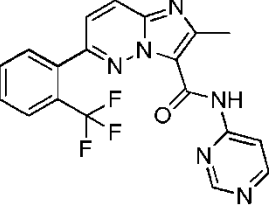
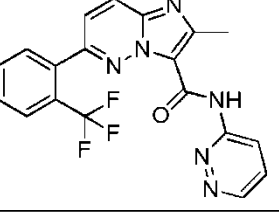
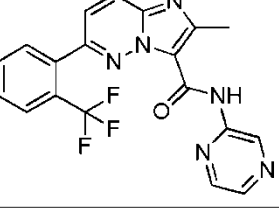
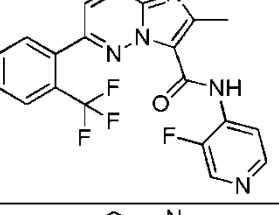
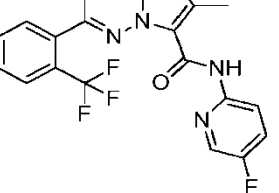
436	412		A	A	C	B
437	414		A	A	A	A
438	451		A	A	NT	NT
439	402		A	A	A	B
440	420		A	A	NT	NT
441	398		A	A	NT	NT

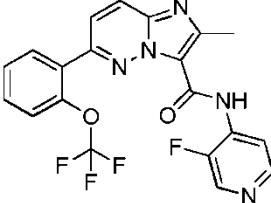
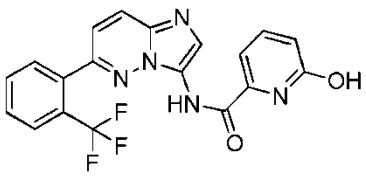
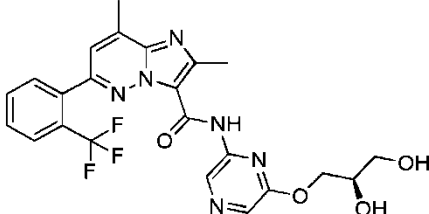
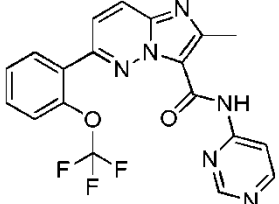
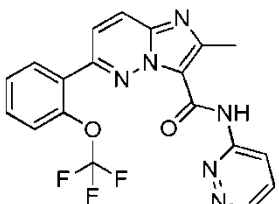
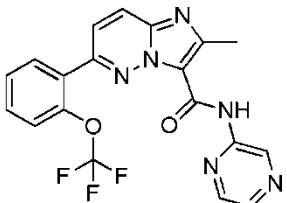


442	399		A	A	C	B
443	399		A	A	C	B
444	399		A	A	NT	NT
445	432		A	A	B	B
446	404		A	A	NT	NT
447	418		A	A	NT	NT

448	453		A	A	B	A
449	488		A	A	A	A
450*	384		B	A	NT	NT
451*	384		B	A	B	A
452*	385		A	A	NT	NT
453*	385		B	A	NT	NT

454*	469		A	A	A	A
455*	384		B	B	C	B
456*	469		A	A	NT	NT
457	446		A	A	A	B
458	426		A	A	NT	NT
459	426		A	A	NT	NT

460	413		A	A	A	A
461	399		A	A	B	A
462	399		A	A	NT	NT
463	399		A	A	B	A
464	416		A	A	NT	NT
465	416		A	A	NT	NT

466	432		A	A	A	A
467	400		B	A	B	B
468	503		A	A	NT	NT
469	415		A	A	B	A
470	415		A	A	NT	NT
471	415		A	A	NT	NT

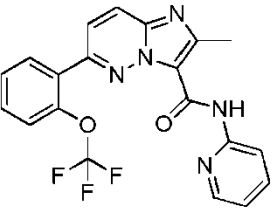
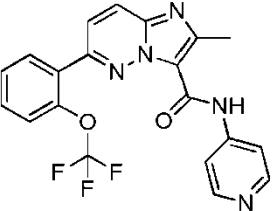
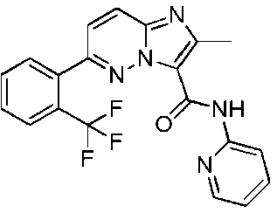
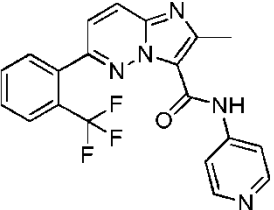
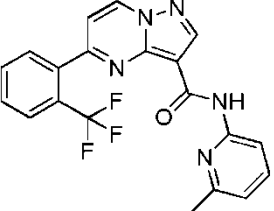
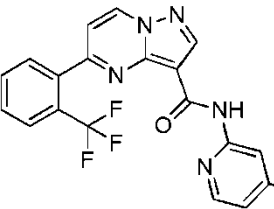
472	432		B	B	C	B
473	430		A	A	A	A
474	430		A	A	NT	NT
475	441		A	A	B	A
476	429		A	A	NT	NT
477	445		A	A	NT	NT

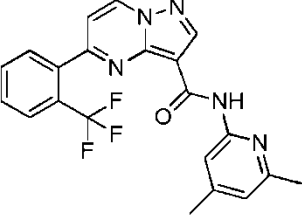
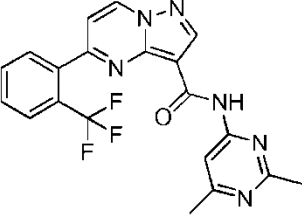
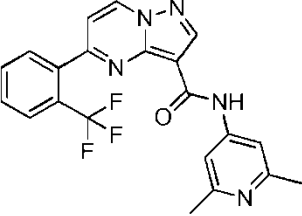
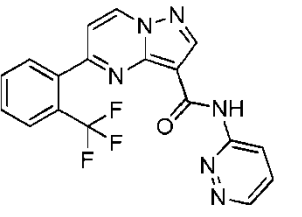
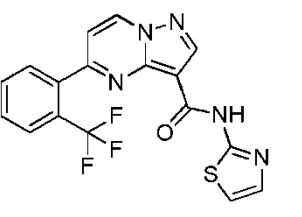
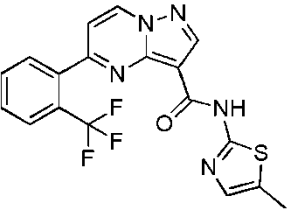
478	429		A	A	A	A
479	429		A	A	NT	NT
480	442		A	A	B	B
481	442		A	A	A	A
482	462		A	A	NT	NT
483*	384		NT	NT	NT	NT

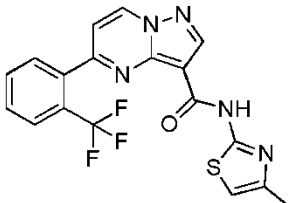
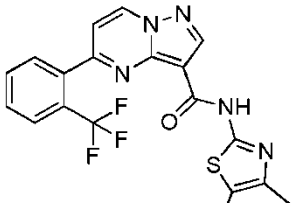
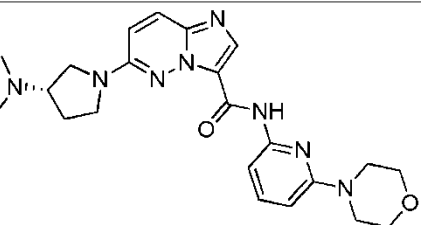
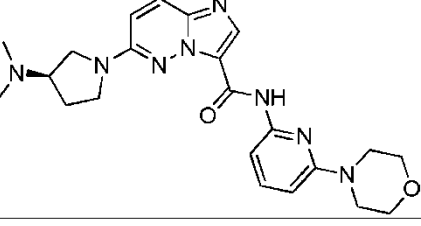
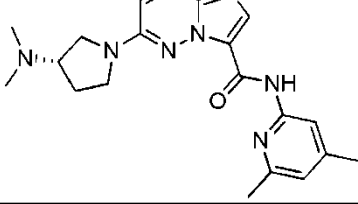
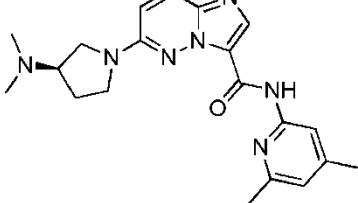
484*	385		B	B	C	B
485*	400		B	B	NT	NT
486*	414		A	A	A	A
487	412		B	B	A	A
488	412		B	A	NT	NT
489	430		B	B	A	A

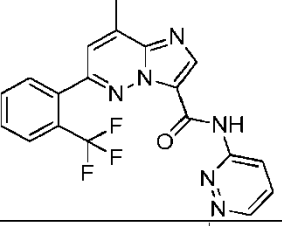
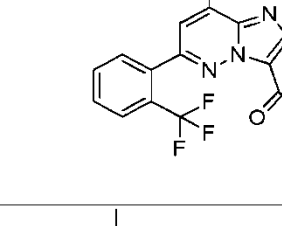
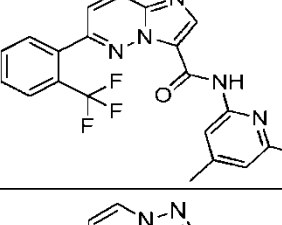
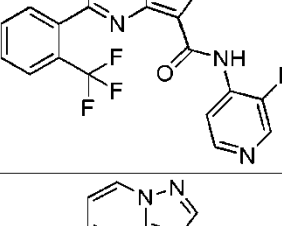
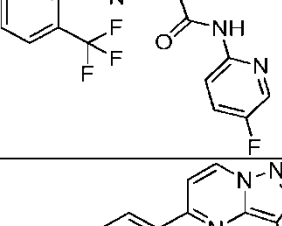
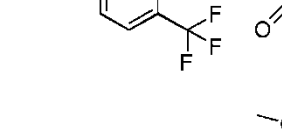


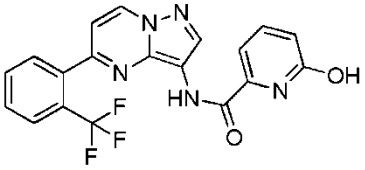
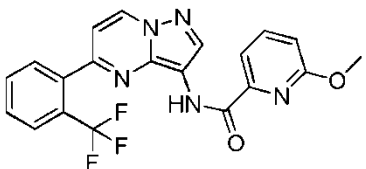
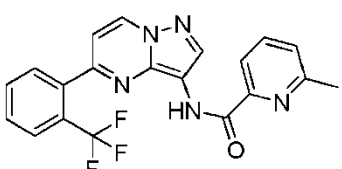
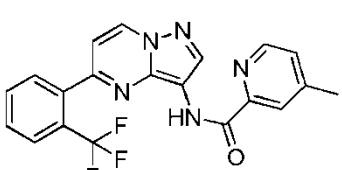
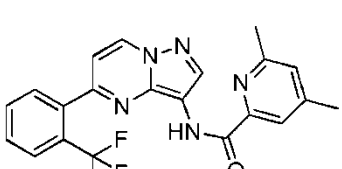
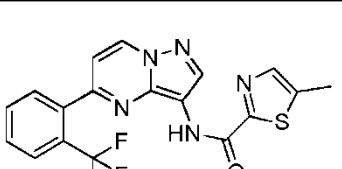
490	355		B	A	B	B
491	355		B	B	NT	NT
492	373		B	B	NT	NT
493	456		A	A	ND	ND
494	446		A	A	NT	NT
495	446		A	B	ND	ND

496	414		A	A	A	B
497	414		A	A	NT	NT
498	398		A	A	NT	NT
499	398		A	A	A	A
500*	398		A	A	NT	NT
501*	398		A	A	NT	NT

502*	412		A	A	ND	ND
503*	413		A	A	NT	NT
504*	412		A	A	NT	NT
505*	385		A	A	B	B
506*	390		A	A	NT	NT
507*	404		A	A	B	B

508*	404		A	A	A	A
509*	418		A	A	NT	NT
510	437		B	B	NT	NT
511	437		B	B	B	B
512	380		B	B	NT	NT
513	380		B	B	C	B

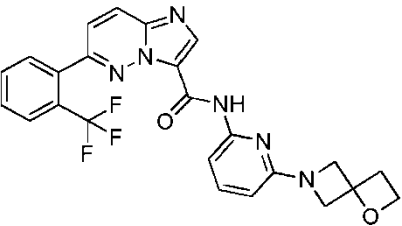
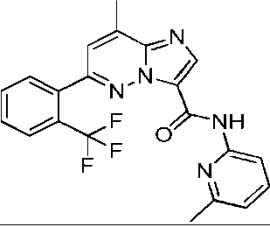
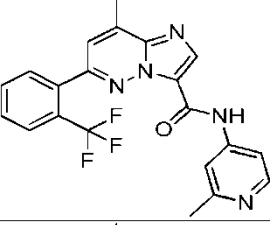
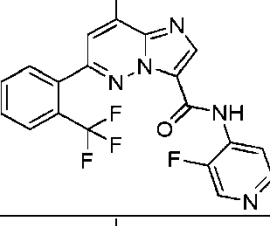
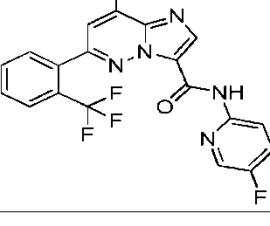
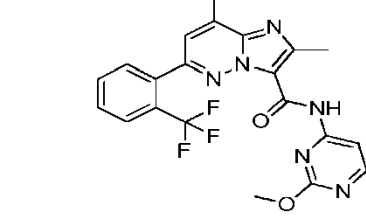
514	399		A	A	A	A
515	399		A	A	NT	NT
516	426		A	A	B	B
517*	402		B	A	B	B
518*	402		A	A	B	B
519*	415		A	A	NT	NT

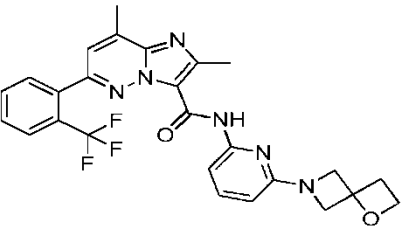
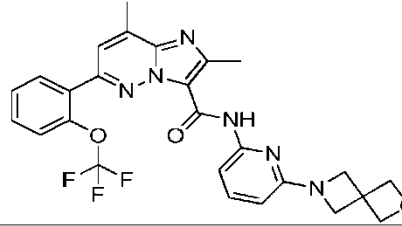
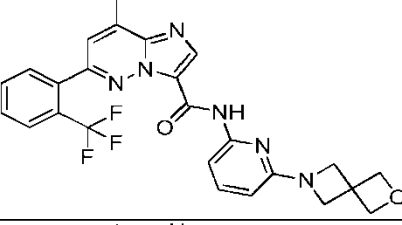
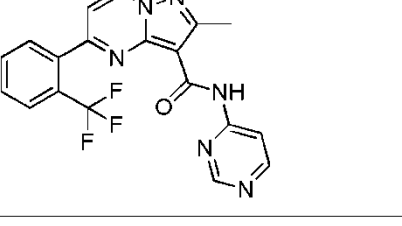
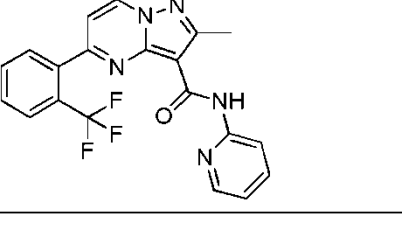
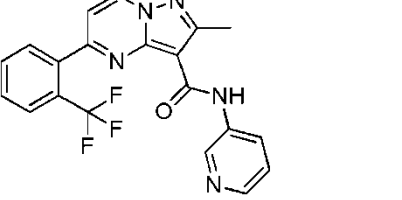
520*	400		B	B	NT	NT
521*	414		A	A	A	B
522*	398		A	A	NT	NT
523*	398		A	A	C	B
524*	412		A	A	C	B
525*	404		A	A	NT	NT

526*	418	<p>Chemical structure of compound 526*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethyl group (-CF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-methyl-5-thiazolylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S) at the 4-position.</p>	A	A	NT	NT
527*	404	<p>Chemical structure of compound 527*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethyl group (-CF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-methyl-5-thiazolylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S) at the 4-position.</p>	A	A	B	B
528	426	<p>Chemical structure of compound 528: A benzimidazole ring system with a trifluoromethyl group (-CF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-methyl-5-pyridinylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N) at the 4-position.</p>	A	A	NT	NT
529*	400	<p>Chemical structure of compound 529*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 5-pyridinylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N) at the 4-position.</p>	A	A	A	B
530*	400	<p>Chemical structure of compound 530*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 5-pyridinylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N) at the 4-position.</p>	A	A	A	A
531*	400	<p>Chemical structure of compound 531*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 5-pyridinylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N) at the 4-position.</p>	A	A	NT	NT

532*	401	<p>Chemical structure of compound 532*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a pyridin-2-ylamino group (-NH-pyridin-2-yl) at the 4-position.</p>	A	A	NT	NT
533*	401	<p>Chemical structure of compound 533*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a pyridin-3-ylamino group (-NH-pyridin-3-yl) at the 4-position.</p>	A	A	B	B
534*	485	<p>Chemical structure of compound 534*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-morpholin-1-ylpyridin-2-ylamino group (-NH-pyridin-2-yl-N-morpholin-4-yl) at the 4-position.</p>	A	A	NT	NT
535*	499	<p>Chemical structure of compound 535*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 2-morpholin-1-ylmethylpyridin-3-ylamino group (-NH-pyridin-3-yl-CH<sub>2</sub>-N-morpholin-2-yl) at the 4-position.</p>	A	A	A	A
536*	430	<p>Chemical structure of compound 536*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-methoxyphenylamino group (-NH-4-methoxyphenyl) at the 4-position.</p>	A	A	A	B
537	481	<p>Chemical structure of compound 537: A benzimidazole ring system with a trifluoromethyl group (-CF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-(1,3-dioxolane-2-yl)pyridin-2-ylamino group (-NH-pyridin-2-yl-N-(1,3-dioxolane-2-yl)) at the 4-position.</p>	A	A	NT	NT



538	481		A	A	NT	NT
539	412		A	A	ND	ND
540	412		A	A	NT	NT
541	416		A	A	B	A
542	416		A	A	B	B
543	443		A	A	NT	NT

544	509		A	A	NT	NT
545	525		A	A	A	A
546	495		A	A	NT	NT
547*	399		A	A	NT	NT
548*	398		A	A	ND	ND
549*	398		A	A	B	A

550*	497	<p>Chemical structure of compound 550*: A central benzimidazole ring system with a trifluoromethyl group on the benzene ring, a methyl group on the imidazole ring, and a carbonyl group at the 2-position. The carbonyl is linked to a 2-pyridyl ring, which is further substituted with a morpholine ring.</p>	A	A	NT	NT
551*	428	<p>Chemical structure of compound 551*: Similar to 550*, but the 2-pyridyl ring is substituted with a methoxy group at the 4-position.</p>	A	A	A	A
552*	483	<p>Chemical structure of compound 552*: Similar to 550*, but the morpholine ring is substituted with a methyl group at the 3-position.</p>	A	A	A	A
553	474	<p>Chemical structure of compound 553: Similar to 550*, but the 2-pyridyl ring is substituted with a 3-hydroxypropyl group at the 2-position.</p>	A	A	NT	NT
554	474	<p>Chemical structure of compound 554: Similar to 553, but the 3-hydroxypropyl group is substituted with a methyl group at the 2-position.</p>	A	A	NT	NT
555	475	<p>Chemical structure of compound 555: Similar to 553, but the 2-pyridyl ring is substituted with a 3-hydroxypropyl group at the 2-position, and the pyridine ring is substituted with a methyl group at the 4-position.</p>	A	A	A	A

556	475		A	A	NT	NT
557	488		A	A	NT	NT
558	488		A	A	A	A
559*	401		B	B	B	A
560*	398		A	A	NT	NT
561	426		B	B	B	A

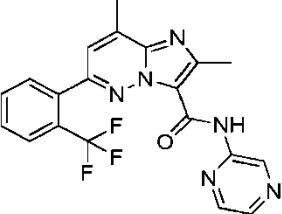
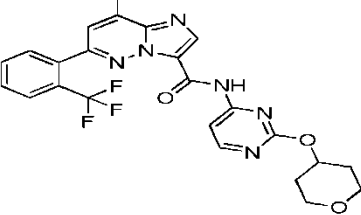
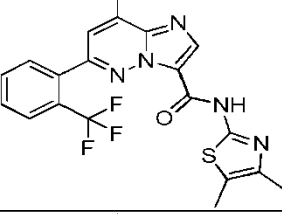
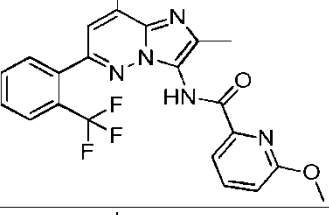
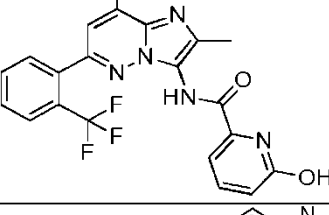
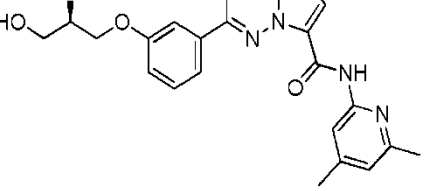
562	509		A	A	NT	NT
563*	390		A	A	NT	NT
564	327		B	B	NT	NT
565	341		B	A	B	B
566	355		B	A	B	B
567*	398		B	B	NT	NT

568*	398		C	B	C	B
569*	398		C	B	NT	NT
570*	399		B	B	NT	NT
571*	399		C	B	B	B
572*	399		C	B	C	B
573*	497		B	B	NT	NT

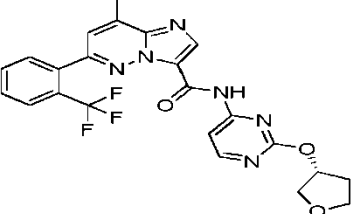
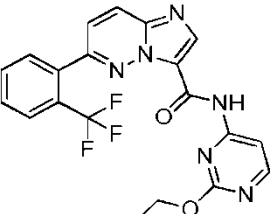
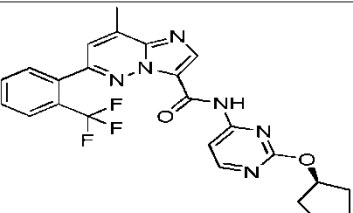
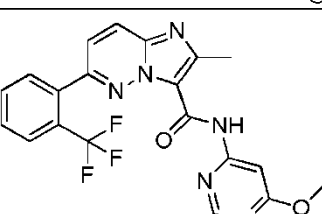
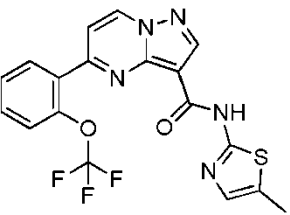
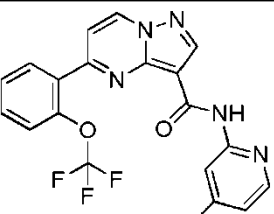
574*	483	<p>Chemical structure of compound 574*: A 2,2,4,4-tetrafluorophenyl ring is attached to a pyrimidopyrimidinone core. The core is further substituted with a methyl group and a morpholine ring via a pyridine ring.</p>	A	A	B	B
575*	414	<p>Chemical structure of compound 575*: Similar to 574*, but the pyridine ring is substituted with a hydroxyl group (-OH).</p>	C	B	NT	NT
576*	428	<p>Chemical structure of compound 576*: Similar to 574*, but the pyridine ring is substituted with a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>).</p>	C	B	NT	NT
577*	414	<p>Chemical structure of compound 577*: Similar to 574*, but the pyridine ring is substituted with a hydroxyl group (-OH) and is connected to a pyrimidinone core.</p>	B	B	A	B
578	476	<p>Chemical structure of compound 578*: A 2,2,4,4-tetrafluoropiperidine ring is attached to a pyrimidopyrimidinone core. The core is further substituted with a methyl group and a morpholine ring via a pyridine ring.</p>	A	A	A	A
579	419	<p>Chemical structure of compound 579*: Similar to 578, but the pyridine ring is substituted with a methyl group (-CH<sub>3</sub>).</p>	B	B	NT	NT

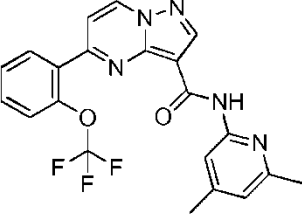
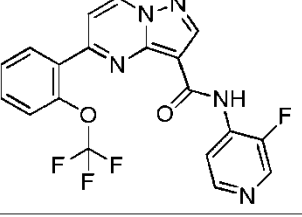
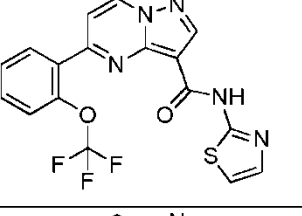
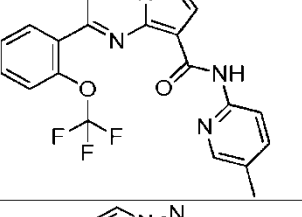
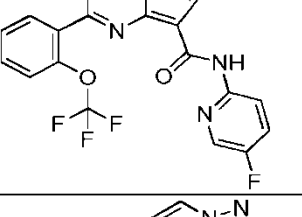
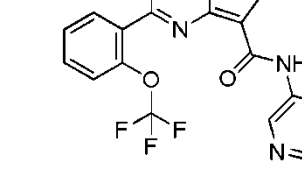
580*	416	<p>Chemical structure of compound 580*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 2-hydroxy-5-pyridylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N-OH) at the 4-position.</p>	B	A	A	A
581*	400	<p>Chemical structure of compound 581*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 2-pyridylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N) at the 4-position.</p>	A	A	NT	NT
582*	400	<p>Chemical structure of compound 582*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 3-pyridylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N) at the 4-position.</p>	B	B	NT	NT
583*	400	<p>Chemical structure of compound 583*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-pyridylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N) at the 4-position.</p>	B	B	C	B
584*	401	<p>Chemical structure of compound 584*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 2-imidazolylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) at the 4-position.</p>	B	A	C	B
585*	401	<p>Chemical structure of compound 585*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-imidazolylamino group (-NH-C(=O)-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) at the 4-position.</p>	B	A	NT	NT



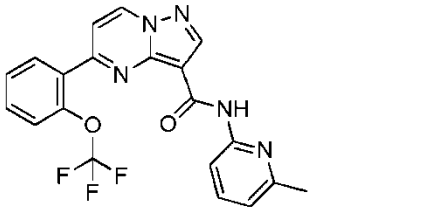
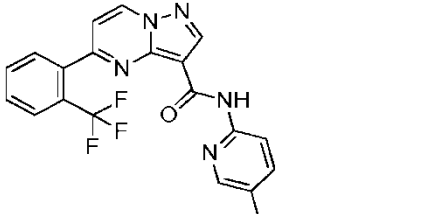
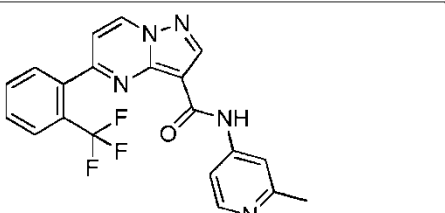
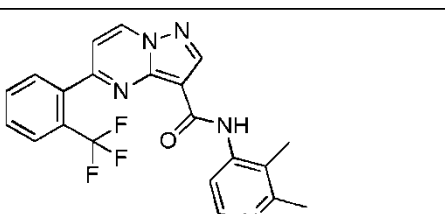
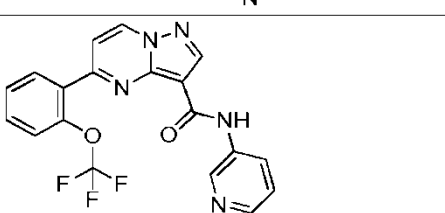
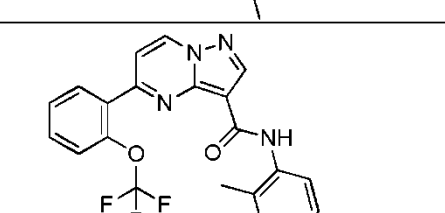
586	413		A	A	A	A
587	499		A	A	NT	NT
588	432		B	B	NT	NT
589	442		B	A	B	B
590	428		B	B	C	B
591	434		A	A	A	B

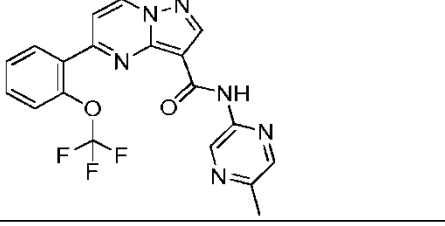
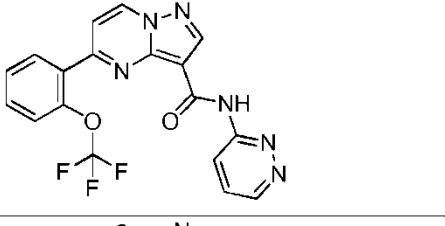
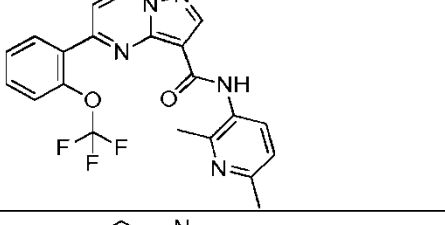
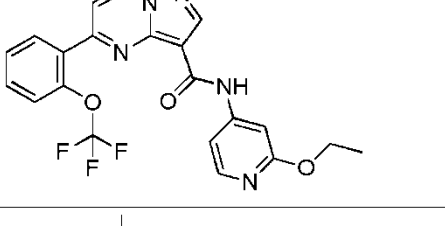
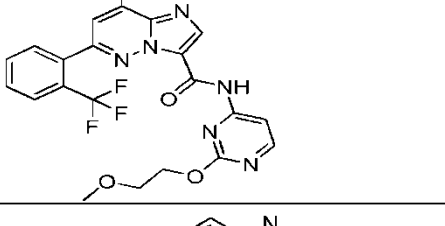
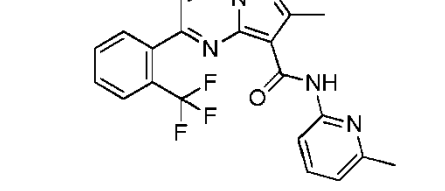
592	482		A	A	NT	NT
593	513		A	A	NT	NT
594	421		B	B	B	B
595	429		A	B	NT	NT
596	443		A	A	NT	NT
597	421		B	B	A	B

598	485		A	A	A	A
600	429		A	A	A	A
601	485		A	A	NT	NT
602	429		A	A	NT	NT
603*	420		B	A	B	B
604*	414		A	A	B	B

605*	428		A	A	NT	NT
606*	418		A	A	A	B
607*	406		B	B	NT	NT
608*	414		C	B	NT	NT
609*	418		C	B	C	B
610*	414		B	B	A	A

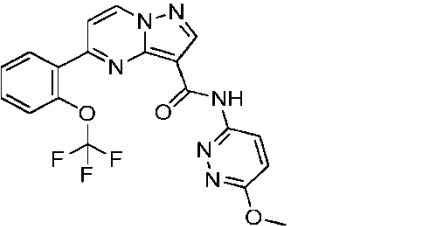
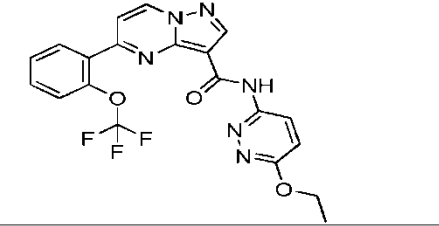
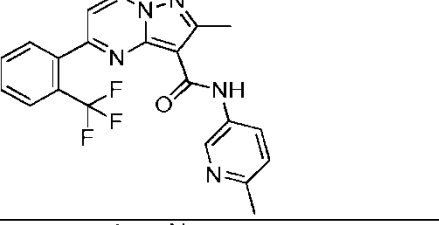
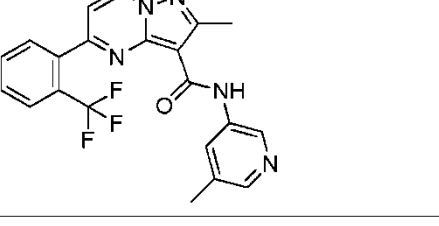
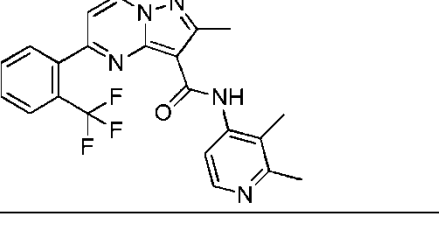
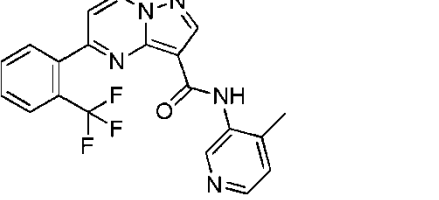
611*	428	<p>Chemical structure of compound 611*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-methyl-1H-imidazol-2-ylamino group (-NH-4-methyl-1H-imidazol-2-yl) at the 4-position.</p>	A	A	NT	NT
612*	414	<p>Chemical structure of compound 612*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-methyl-1H-imidazol-2-ylamino group (-NH-4-methyl-1H-imidazol-2-yl) at the 4-position.</p>	A	A	A	A
613*	428	<p>Chemical structure of compound 613*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-methyl-1H-imidazol-2-ylamino group (-NH-4-methyl-1H-imidazol-2-yl) at the 4-position.</p>	A	B	NT	NT
614*	434	<p>Chemical structure of compound 614*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-methyl-1H-thiazol-2-ylamino group (-NH-4-methyl-1H-thiazol-2-yl) at the 4-position.</p>	A	A	NT	NT
615	457	<p>Chemical structure of compound 615: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-methyl-1H-imidazol-2-ylamino group (-NH-4-methyl-1H-imidazol-2-yl) at the 4-position.</p>	A	A	A	A
616*	414	<p>Chemical structure of compound 616*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 4-methyl-1H-imidazol-2-ylamino group (-NH-4-methyl-1H-imidazol-2-yl) at the 4-position.</p>	A	A	A	A

617*	414		A	A	NT	NT
618*	398		A	A	B	A
619*	398		A	A	NT	NT
620*	412		B	B	NT	NT
621*	414		A	A	A	A
622*	414		B	B	A	A

623*	415		A	A	NT	NT
624*	401		A	A	A	A
625*	428		B	B	NT	NT
626*	444		A	A	NT	NT
627	473		A	A	A	A
628*	412		A	A	A	A

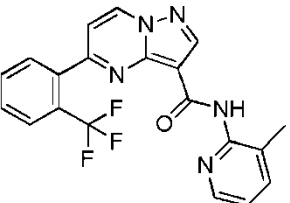
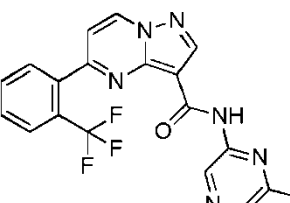
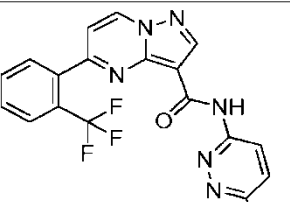
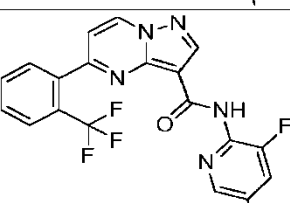
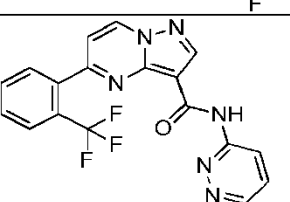
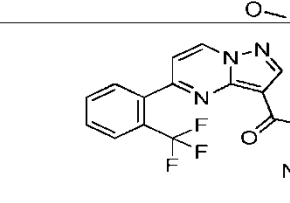
629*	412	<p>Chemical structure of compound 629*: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a 4-methylpyridin-2-ylamino group.</p>	A	A	NT	NT
630*	398	<p>Chemical structure of compound 630*: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a 3-methylpyridin-2-ylamino group.</p>	B	B	A	A
631*	398	<p>Chemical structure of compound 631*: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a 4-pyridin-2-ylamino group.</p>	A	A	NT	NT
632*	398	<p>Chemical structure of compound 632*: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a 3-methylpyridin-2-ylamino group.</p>	A	A	NT	NT
633*	415	<p>Chemical structure of compound 633*: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a 4-methyl-1,2,4-triazol-5-ylamino group.</p>	A	A	B	B
634	459	<p>Chemical structure of compound 634: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a 4-(2-methoxyethoxy)pyridin-2-ylamino group.</p>	A	A	A	A

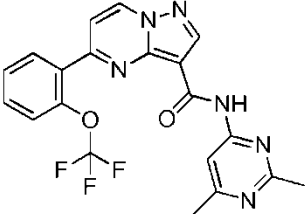
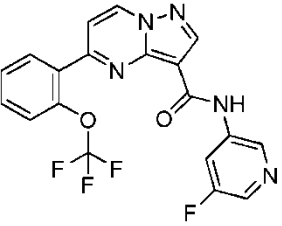
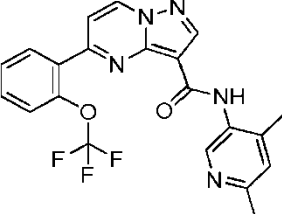
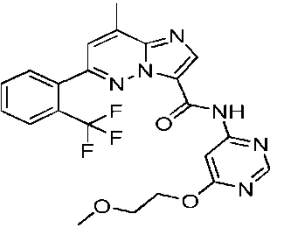
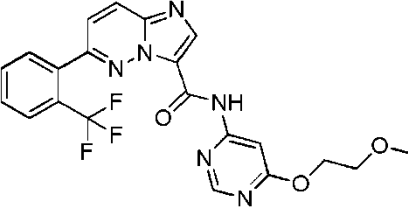
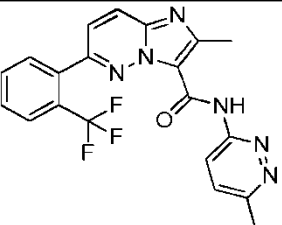


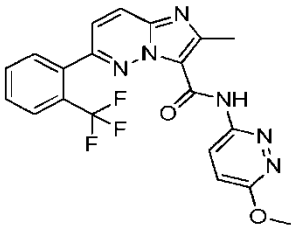
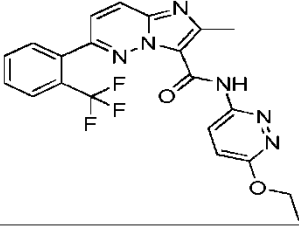
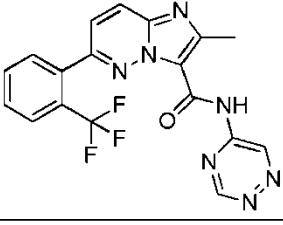
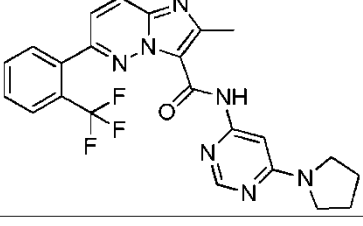
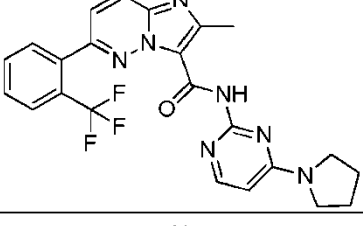
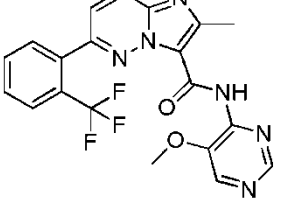
635*	431		A	A	NT	NT
636*	445		A	A	B	B
637*	412		A	A	NT	NT
638*	412		A	A	NT	NT
639*	426		A	A	A	A
640*	398		B	B	B	B

641*	412		B	A	NT	NT
642*	402		A	A	B	A
643*	428		A	A	NT	NT
644*	415		A	A	B	B
645	475		A	A	A	A
646	468		A	A	NT	NT

647	468		A	A	A	A
648*	426		A	A	NT	NT
649*	412		A	B	NT	NT
650*	418		A	A	A	A
651*	432		A	A	NT	NT
652*	418		A	A	NT	NT

653*	398		C	B	B	A
654*	399		A	A	B	B
655*	399		A	A	NT	NT
656*	420		B	A	B	B
657*	415		NT	NT	NT	NT
658*	429		A	A	NT	NT

659*	429		A	A	B	B
660*	418		A	A	NT	NT
661*	428		B	B	NT	NT
662	473		A	B	NT	NT
663	459		A	A	B	B
664	413		A	A	NT	NT

665	429		A	A	B	B
666	443		A	A	NT	NT
667	400		A	A	NT	NT
668	468		A	A	A	B
669	468		A	A	NT	NT
670	429		A	A	NT	NT

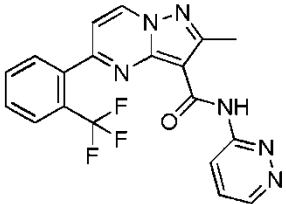
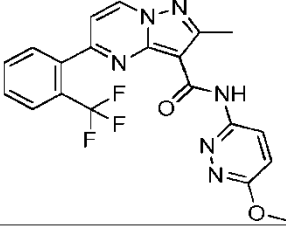
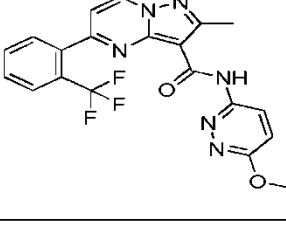
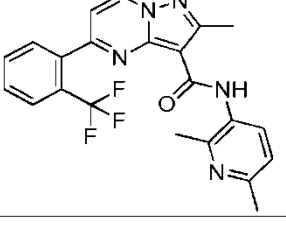
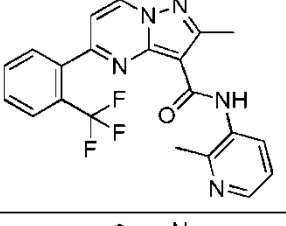
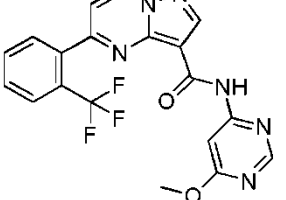
671	428		A	A	A	A
672	443		B	B	B	B
673	432		A	A	NT	NT
674	415		B	B	B	A
675	401		C	B	NT	NT
676	432		A	A	NT	NT

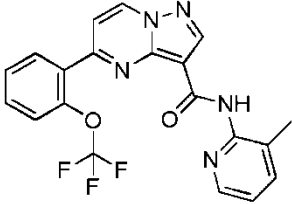
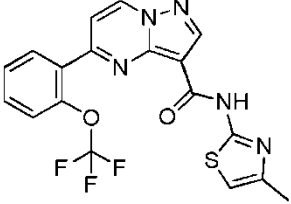
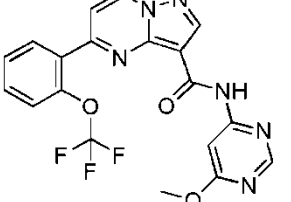
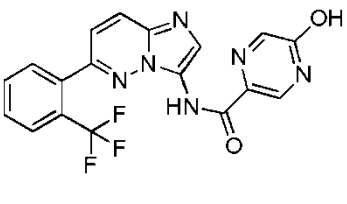
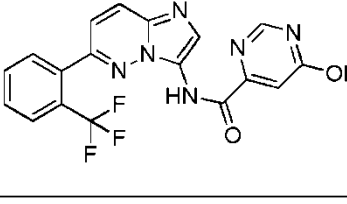
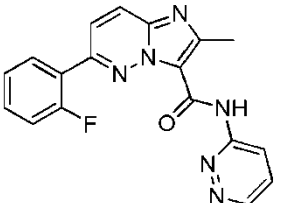
677	429		NT	NT	NT	NT
678	445		NT	NT	NT	NT
679	459		NT	NT	NT	NT
680	429		B	B	B	A
681	413		C	B	B	A
682*	413		A	A	NT	NT

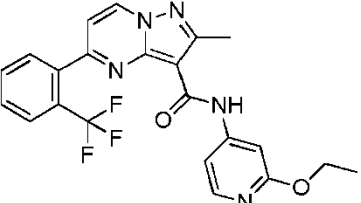
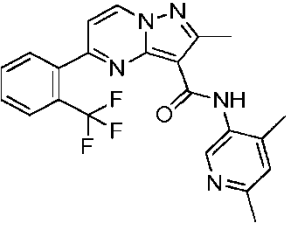
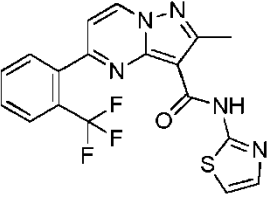
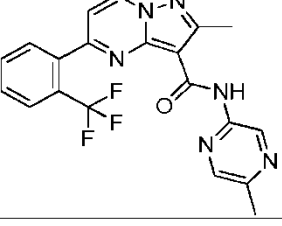
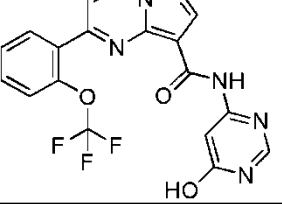
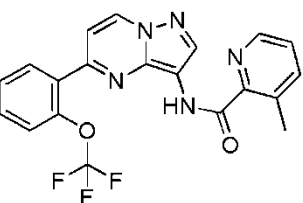


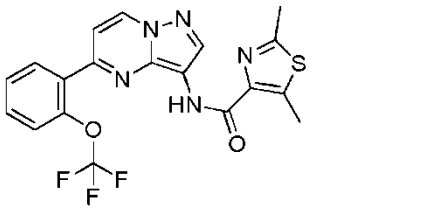
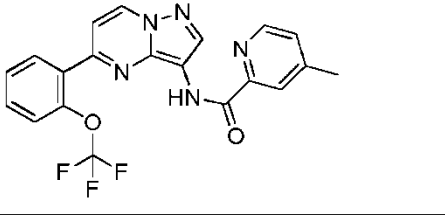
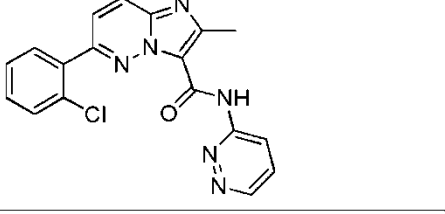
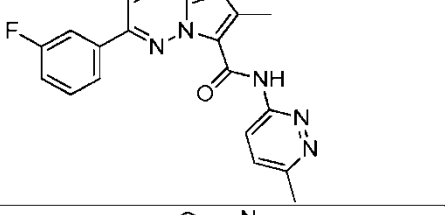
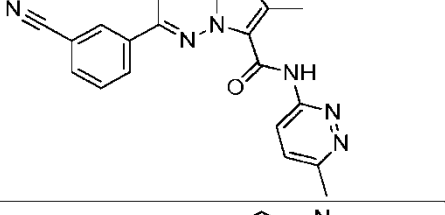
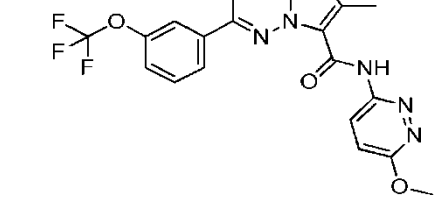
683*	412		A	A	A	A
684*	412		A	A	NT	NT
685*	426		A	A	NT	NT
686*	416		A	A	A	B
687*	412		B	B	NT	NT
688*	429		B	A	B	B

689*	429	A chemical structure featuring a benzimidazole core. One nitrogen is substituted with a 2-(trifluoromethoxy)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-methyl-1H-imidazole-2-carbonyl group.	C	B	NT	NT
690*	436	A chemical structure similar to 689*, but the imidazole ring is substituted with two fluorine atoms at the 4 and 5 positions.	C	B	NT	NT
691	544	A chemical structure featuring a benzimidazole core. One nitrogen is substituted with a 2-(trifluoromethyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-(1,2,3,4-tetrahydro-1H-thiazolo[5,4-d]thiazin-5-yl)-1H-imidazole-2-carbonyl group.	A	A	NT	NT
692	359	A chemical structure featuring a benzimidazole core. One nitrogen is substituted with a 4-methylphenyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1H-imidazole-2-carbonyl group.	A	B	A	B
693	429	A chemical structure featuring a benzimidazole core. One nitrogen is substituted with a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1H-imidazole-2-carbonyl group.	NT	NT	NT	NT
694	359	A chemical structure featuring a benzimidazole core. One nitrogen is substituted with a 2-methylphenyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1H-imidazole-2-carbonyl group.	B	A	B	B

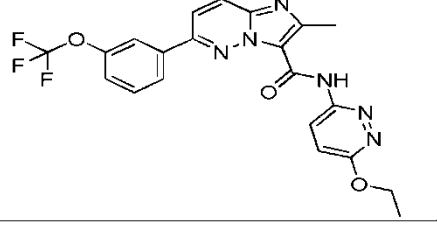
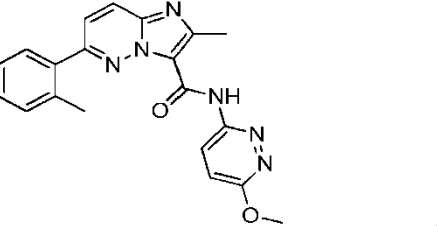
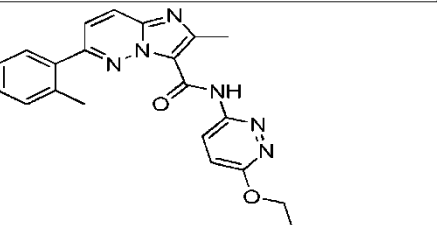
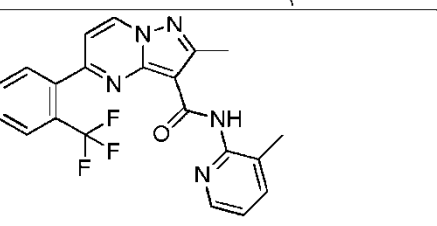
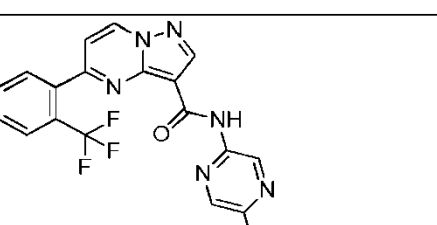
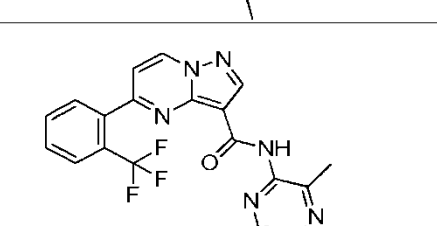
695*	399		A	A	A	A
696*	429		A	A	NT	NT
697*	443		A	A	NT	NT
698*	426		A	A	A	A
699*	412		A	B	NT	NT
700*	415		NT	NT	NT	NT

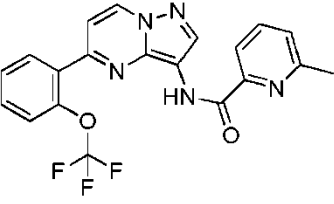
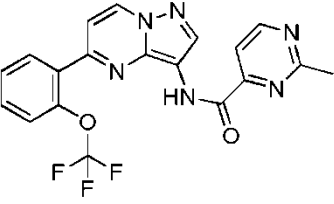
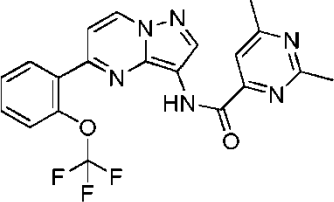
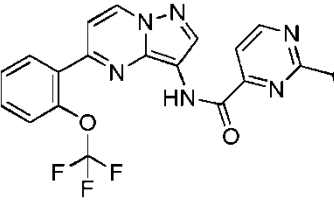
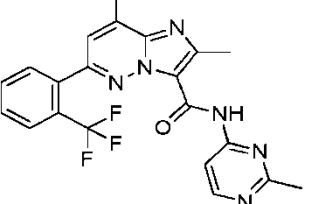
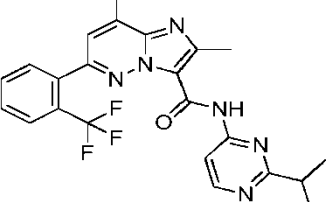
701*	414		B	B	A	A
702*	420		A	A	NT	NT
703*	431		A	A	NT	NT
704	401		A	A	B	B
705	401		A	A	NT	NT
706	349		B	B	A	B

707*	442		A	A	A	A
708*	426		B	A	NT	NT
709*	404		A	A	NT	NT
710*	413		A	A	A	A
711*	417		A	A	NT	NT
712*	414		NT	NT	NT	NT

713*	434		B	A	B	B
714*	414		A	A	NT	NT
715	365		B	A	NT	NT
716	363		B	B	A	B
717	370		NT	NT	NT	NT
718	445		A	B	C	B

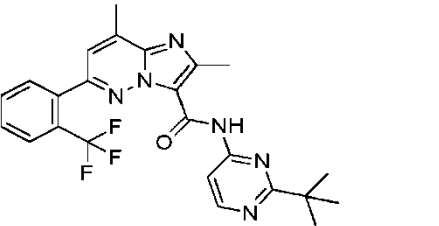
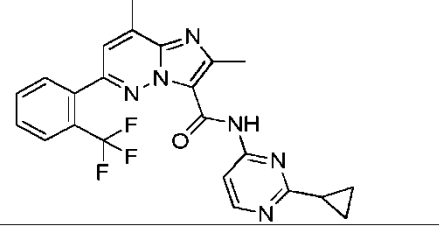
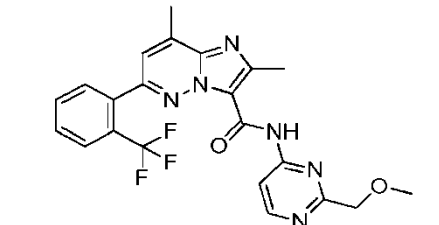
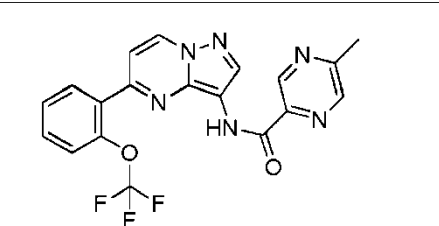
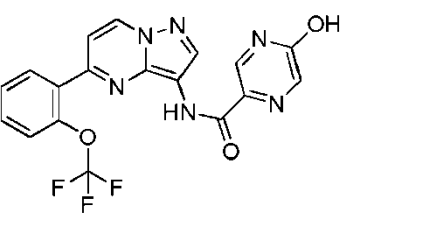
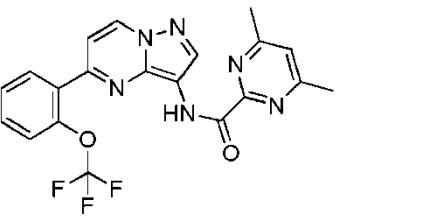
ES 2 627 347 T3

719	459		NT	NT	ND	ND
720	375		B	A	NT	NT
721	389		B	B	NT	NT
722*	412		B	B	A	A
723*	399		A	A	NT	NT
724*	413		C	B	B	B

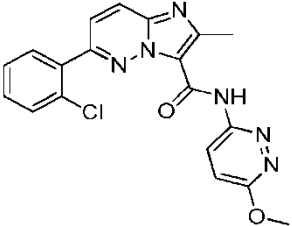
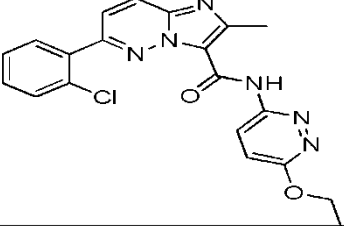
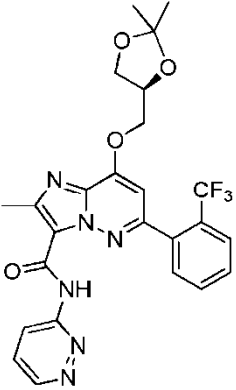
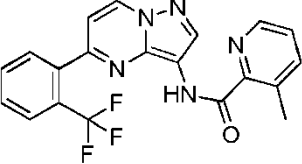
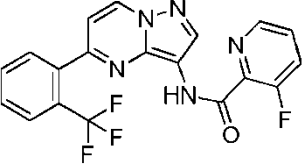
725*	414		A	A	B	B
726*	415		A	A	NT	NT
727*	429		A	A	NT	NT
728*	443		A	A	C	B
729	427		A	A	NT	NT
730	455		A	A	A	A

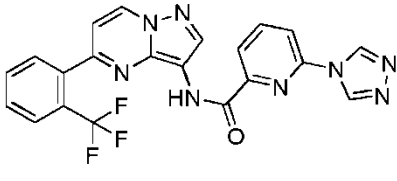
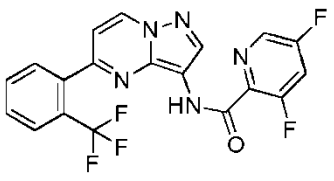
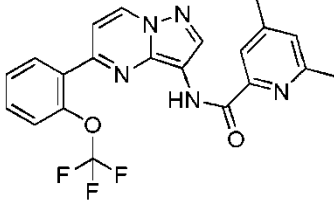
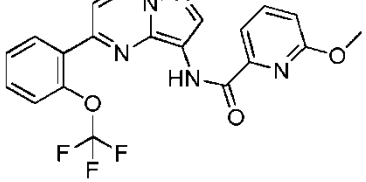
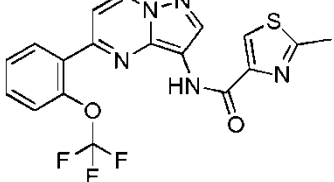
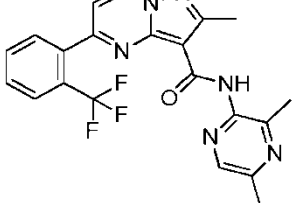


ES 2 627 347 T3

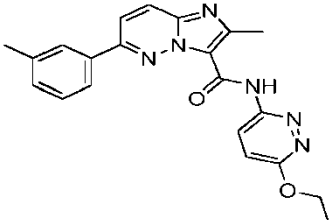
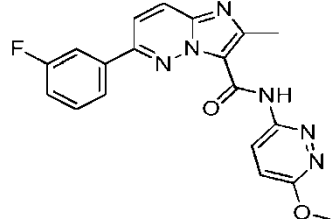
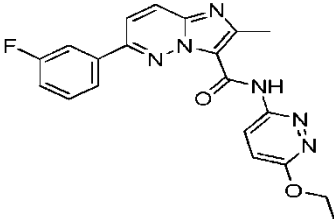
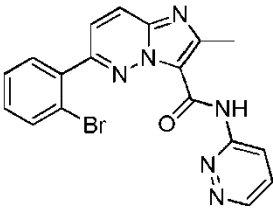
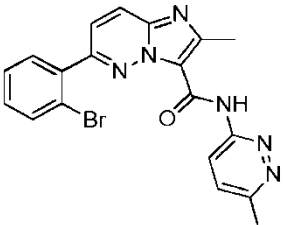
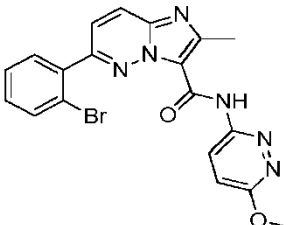
731	469		A	A	A	B
732	453		A	A	NT	NT
733	457		A	A	NT	NT
734*	415		B	A	C	B
735*	417		B	A	NT	NT
736*	429		A	A	C	B

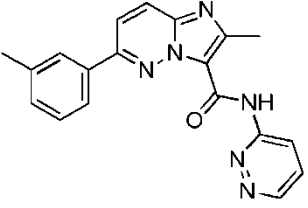
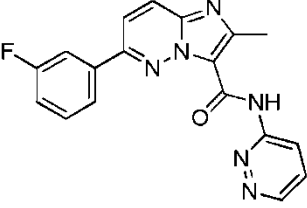
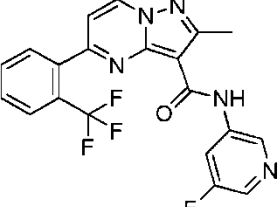
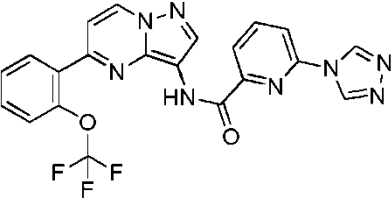
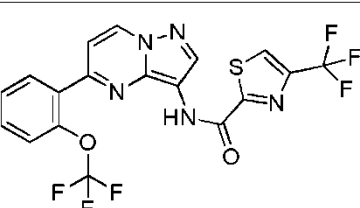
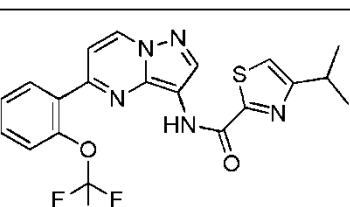
737*	413	<p>Chemical structure of compound 737*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. It is linked via an amide bond to a 4-methyl-1H-imidazole ring.</p>	A	A	A	A
738	484	<p>Chemical structure of compound 738: Similar to 737*, but with a morpholine ring attached to the benzimidazole system at the 5-position.</p>	A	A	NT	NT
739	363	<p>Chemical structure of compound 739: Similar to 737*, but with a fluorine atom at the 2-position of the benzimidazole ring and a methyl group at the 4-position. The amide group is linked to a 4-methyl-1H-imidazole ring.</p>	NT	NT	NT	NT
740	379	<p>Chemical structure of compound 740: Similar to 739, but with a methoxy group at the 4-position of the imidazole ring.</p>	NT	NT	ND	ND
741	393	<p>Chemical structure of compound 741: Similar to 739, but with an ethoxy group at the 4-position of the imidazole ring.</p>	B	B	NT	NT
742	379	<p>Chemical structure of compound 742: Similar to 739, but with a chlorine atom at the 2-position of the benzimidazole ring and a methyl group at the 4-position. The amide group is linked to a 4-methyl-1H-imidazole ring.</p>	A	B	C	B

743	395		B	B	C	B
744	409		A	B	NT	NT
745	529		A	A	NT	NT
746*	398		A	A	C	B
747*	402		A	A	NT	NT

748*	451		A	A	B	B
749*	420		A	A	B	B
750*	428		A	A	NT	NT
751*	430		A	A	NT	NT
752*	420		B	A	B	B
753*	427		B	A	NT	NT

754*	418	<p>Chemical structure of compound 754*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 2-fluorophenylamino group (-NH-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F) at the 4-position.</p>	A	A	B	B
755*	436	<p>Chemical structure of compound 755*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 2,6-difluorophenylamino group (-NH-CO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(F)<sub>2</sub>) at the 4-position.</p>	A	A	B	B
756*	420	<p>Chemical structure of compound 756*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position and a 2-methyl-1,3,4-thiazol-5-ylamino group (-NH-CO-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S) at the 4-position.</p>	B	A	NT	NT
757	448	<p>Chemical structure of compound 757: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position, a methyl group at the 4-position, and a 2-methyl-5-(2-hydroxyethylamino)pyridin-3-ylamino group (-NH-CO-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N-CH<sub>3</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH) at the 6-position.</p>	B	A	NT	NT
758*	438	<p>Chemical structure of compound 758*: A benzimidazole ring system with a trifluoromethoxy group (-OCF<sub>3</sub>) at the 2-position, a methyl group at the 4-position, and a 2-methyl-1,3,4-thiazol-5-ylamino group (-NH-CO-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S) at the 6-position.</p>	A	A	B	B
759	375	<p>Chemical structure of compound 759: A benzimidazole ring system with a methyl group at the 4-position, a 4-methylphenyl group at the 6-position, and a 2-methyl-5-(1-methoxy-1H-tetrazol-4-ylamino)pyridin-3-ylamino group (-NH-CO-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-NH-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>) at the 2-position.</p>	A	B	NT	NT

760	389		A	B	ND	ND
761	379		C	B	A	B
762	393		B	B	NT	NT
763	409		A	A	NT	NT
764	423		A	A	ND	ND
765	439		A	A	NT	NT

766	345		A	B	A	B
767	349		B	B	A	A
768*	416		A	A	NT	NT
769*	467		A	A	NT	NT
770*	474		B	A	C	B
771*	448		A	A	NT	NT

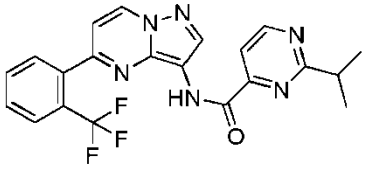
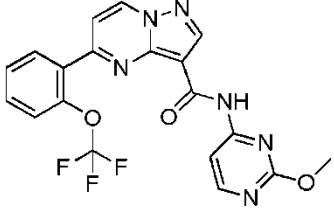
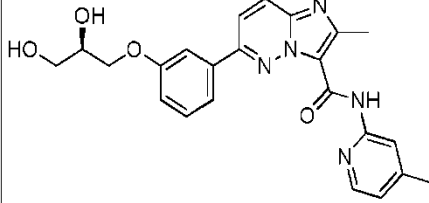
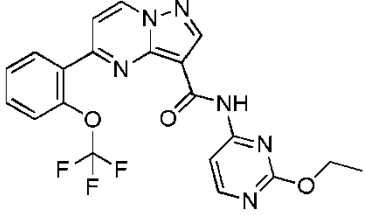
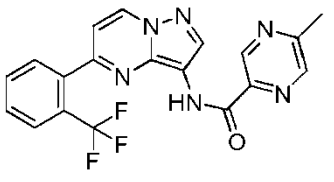
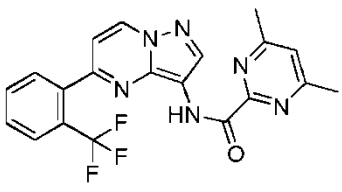
772	420		B	A	B	A
773	489		A	A	A	A
774	421		A	B	NT	NT
775	421		A	A	NT	NT
776*	417		B	A	C	B
777*	427		A	A	NT	NT

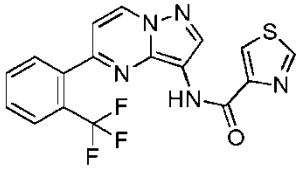
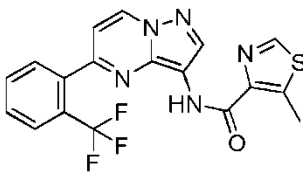
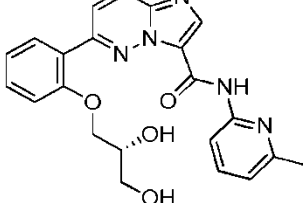
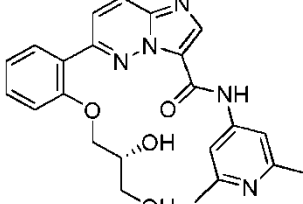
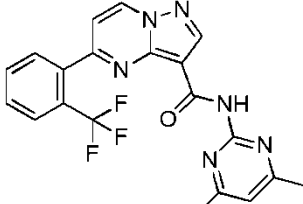
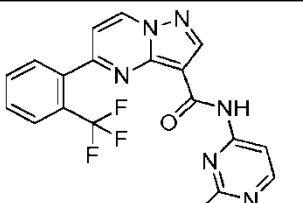


778*	429	<p>Chemical structure of compound 778*: A benzimidazole core with a 2,3,4-trifluorophenyl group at position 2 and a 4-methoxyphenyl group at position 5. The imidazole ring is substituted with a methyl group at position 4 and a carbonyl group at position 2, which is further substituted with a 4-methoxyphenyl group.</p>	A	A	A	B
779*	416	<p>Chemical structure of compound 779*: A benzimidazole core with a 2,3,4-trifluorophenyl group at position 2 and a 4-hydroxyphenyl group at position 5. The imidazole ring is substituted with a carbonyl group at position 2, which is further substituted with a 4-hydroxyphenyl group.</p>	A	A	A	A
780*	460	<p>Chemical structure of compound 780*: A benzimidazole core with a 2,3,4-trifluorophenyl group at position 2 and a 4-hydroxyphenyl group at position 5. The imidazole ring is substituted with a carbonyl group at position 2, which is further substituted with a 4-hydroxyphenyl group. The benzimidazole core is also substituted with a 4-hydroxyphenyl group at position 5.</p>	A	A	NT	NT
781*	406	<p>Chemical structure of compound 781*: A benzimidazole core with a 2,3,4-trifluorophenyl group at position 2 and a 4-hydroxyphenyl group at position 5. The imidazole ring is substituted with a carbonyl group at position 2, which is further substituted with a 4-hydroxyphenyl group. The benzimidazole core is also substituted with a 4-hydroxyphenyl group at position 5.</p>	B	A	NT	NT
782*	420	<p>Chemical structure of compound 782*: A benzimidazole core with a 2,3,4-trifluorophenyl group at position 2 and a 4-hydroxyphenyl group at position 5. The imidazole ring is substituted with a carbonyl group at position 2, which is further substituted with a 4-hydroxyphenyl group. The benzimidazole core is also substituted with a 4-hydroxyphenyl group at position 5.</p>	A	A	C	B
783*	475	<p>Chemical structure of compound 783*: A benzimidazole core with a 2,3,4-trifluorophenyl group at position 2 and a 4-hydroxyphenyl group at position 5. The imidazole ring is substituted with a carbonyl group at position 2, which is further substituted with a 4-hydroxyphenyl group. The benzimidazole core is also substituted with a 4-hydroxyphenyl group at position 5.</p>	A	A	NT	NT

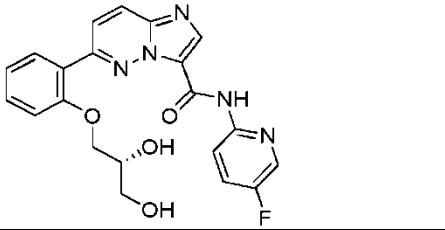
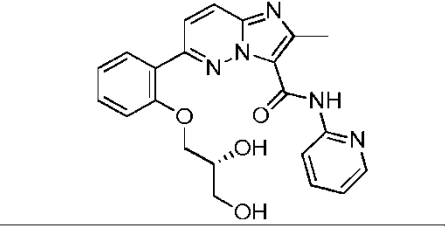
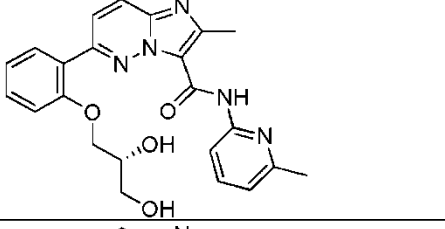
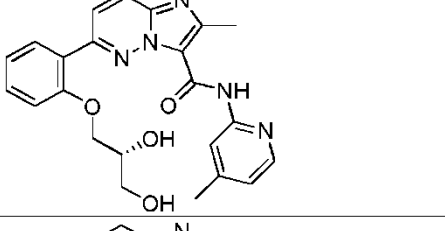
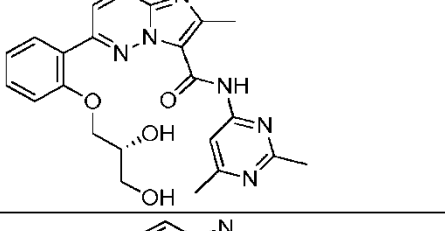
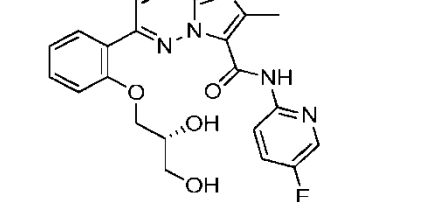
784*	414	<p>Chemical structure of compound 784*: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an amino group attached to a 4-hydroxypyridine ring.</p>	A	A	A	A
785*	406	<p>Chemical structure of compound 785*: A benzimidazole core with a trifluoromethoxy group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an amino group attached to a 2-thiazole ring.</p>	B	A	C	B
786*	443	<p>Chemical structure of compound 786*: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an amino group attached to a 2-ethoxyimidazole ring.</p>	A	A	NT	NT
787*	427	<p>Chemical structure of compound 787*: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an amino group attached to a 2,6-dimethylimidazole ring.</p>	A	A	NT	NT
788*	434	<p>Chemical structure of compound 788*: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an amino group attached to a 2,4,6-trifluorimidazole ring.</p>	B	A	B	A
789*	416	<p>Chemical structure of compound 789*: A benzimidazole core with a trifluoromethyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The 5-position is substituted with a carbonyl group, which is further substituted with an amino group attached to a 2-fluorimidazole ring.</p>	A	A	NT	NT

790	434		A	A	A	A
791	448		A	A	B	B
792	434		A	A	NT	NT
793*	429		A	A	NT	NT
794*	399		A	A	B	B
795*	413		A	A	NT	NT

796*	427		A	A	B	B
797*	431		A	A	A	A
798	434		A	A	NT	NT
799*	445		NT	NT	NT	NT
800*	399		B	A	C	B
801*	413		A	A	NT	NT

802*	390		B	A	C	B
803*	404		B	A	C	B
804	420		A	A	NT	NT
805	434		A	A	NT	NT
806*	413		A	A	B	A
807*	429		A	A	NT	NT

808*	432	<p>Chemical structure of compound 808*: A benzimidazole core with a 2,3,4-trifluorophenyl group at position 2 and a 4-isopropyl-5-thiazolylamino group at position 4.</p>	A	A	B	B
809*	458	<p>Chemical structure of compound 809*: A benzimidazole core with a 2,3,4-trifluorophenyl group at position 2 and a 4-(trifluoromethyl)-5-thiazolylamino group at position 4.</p>	A	A	C	B
810*	444	<p>Chemical structure of compound 810*: A benzimidazole core with a 2,3,4-trifluorophenyl group at position 2 and a 4-(cyclohex-1-en-1-yl)-5-thiazolylamino group at position 4.</p>	A	A	NT	NT
811	420	<p>Chemical structure of compound 811: A benzimidazole core with a 2-(2-hydroxyethyl)phenoxy group at position 2 and a 4-(4-pyridyl)amino group at position 4.</p>	A	A	NT	NT
812	406	<p>Chemical structure of compound 812: A benzimidazole core with a 2-(2-hydroxyethyl)phenoxy group at position 2 and a 4-(3-pyridyl)amino group at position 4.</p>	A	A	A	A
813*	401	<p>Chemical structure of compound 813*: A benzimidazole core with a 2,3,4-trifluorophenyl group at position 2 and a 4-(4-hydroxy-5,6-diazopyridin-2-yl)amino group at position 4.</p>	A	A	NT	NT

814	424		B	A	B	B
815	420		A	A	A	A
816	434		A	A	A	A
817	434		A	A	NT	NT
818	449		A	A	B	B
819	438		A	A	NT	NT

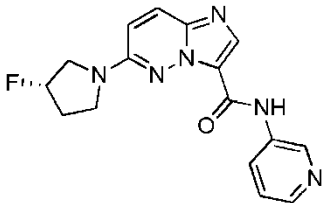
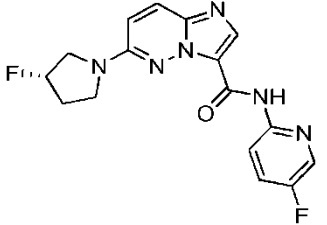
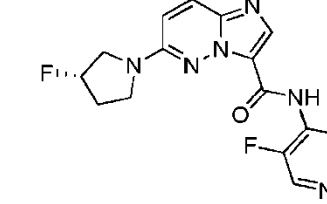
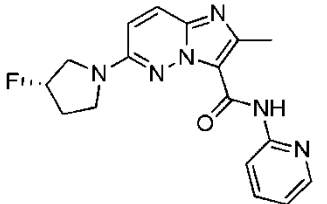
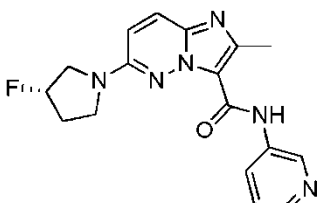
ES 2 627 347 T3

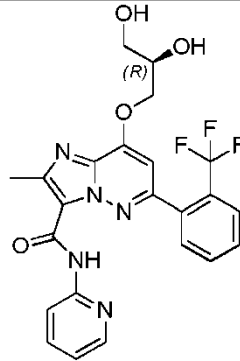
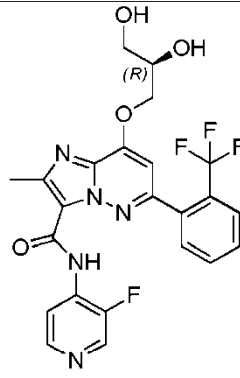
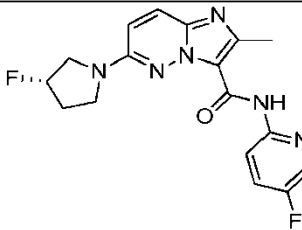
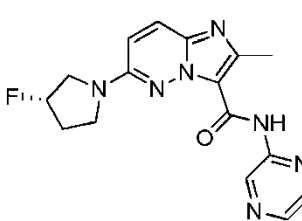
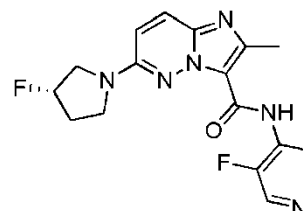
820	426		B	A	B	B
821	438		B	B	A	B
822	438		A	B	NT	NT
823	440		A	B	A	B
824*	422		B	A	A	A
825*	422		NT	NT	ND	ND

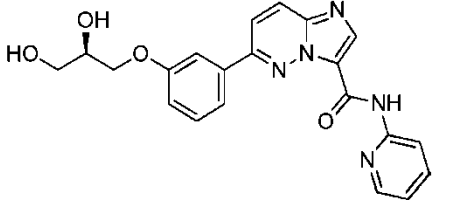
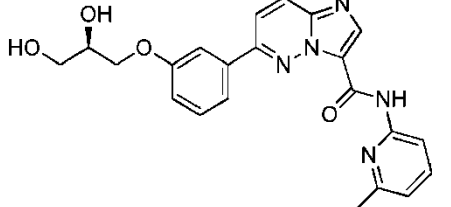
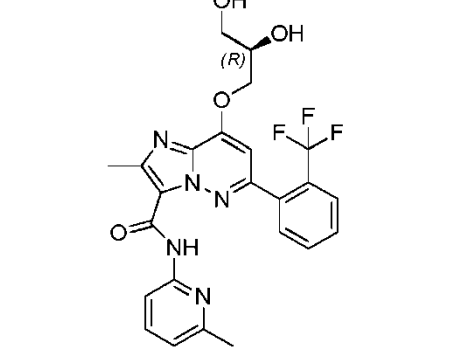
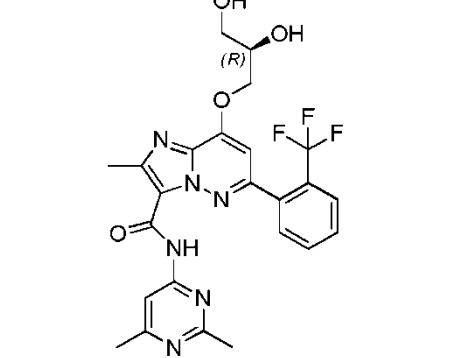
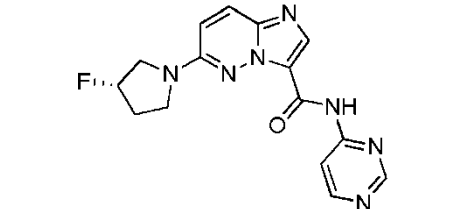


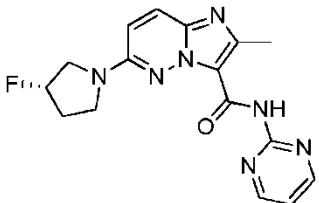
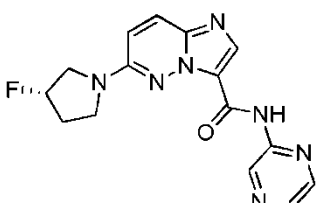
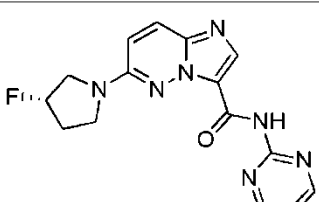
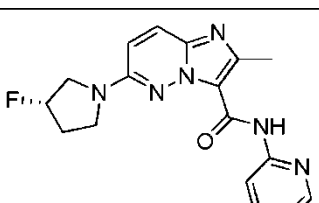
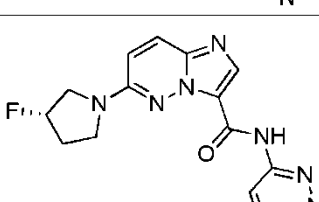
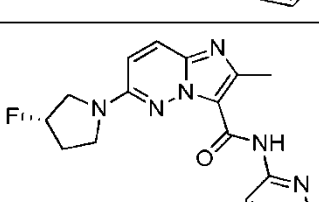
826*	436		B	A	A	B
827*	422		A	A	A	B
828*	401		A	A	C	B
829	440		A	A	A	B
830*	401		A	A	C	B
831	424		B	A	B	B

832	435		A	A	B	B
833	407		B	A	B	B
834	516		NT	NT	A	A
835	506		NT	NT	A	A
836	327		NT	NT	B	A

837	327		NT	NT	B	B
838	345		NT	NT	B	B
839	345		NT	NT	B	B
840	341		NT	NT	B	A
841	341		NT	NT	A	A

842	488		NT	NT	A	A
843	506		NT	NT	A	A
844	359		NT	NT	B	B
845	342		NT	NT	B	B
846	359		NT	NT	A	B

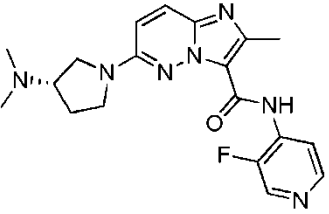
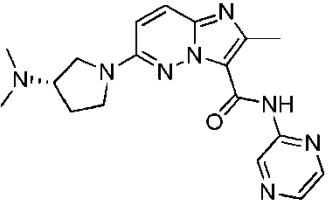
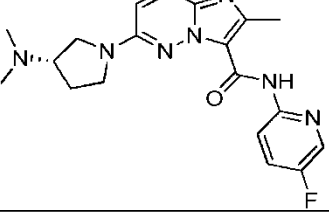
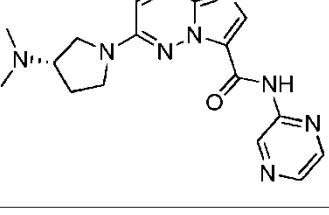
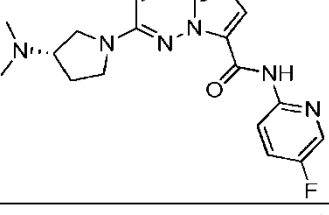
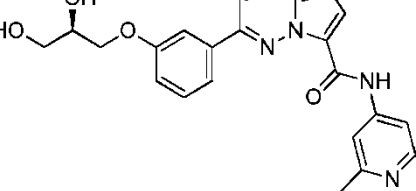
847	406		NT	NT	A	A
848	420		NT	NT	A	A
849	502		NT	NT	A	A
850	517		NT	NT	A	A
851	328		NT	NT	B	B

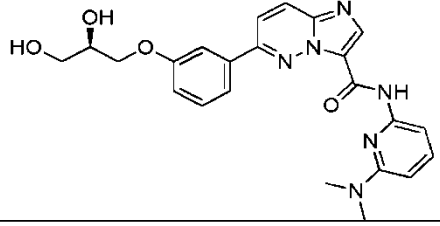
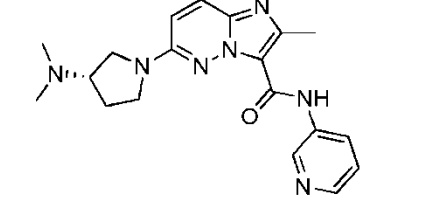
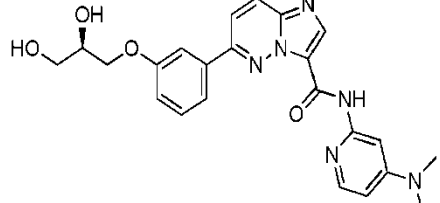
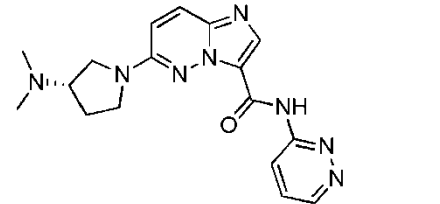
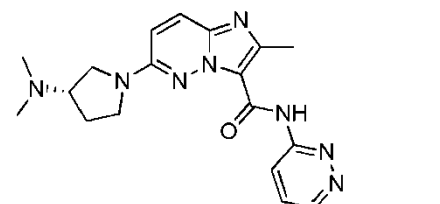
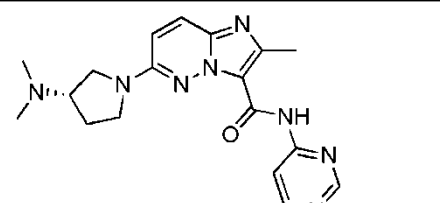
852	342		NT	NT	B	A
853	328		NT	NT	C	B
854	328		NT	NT	B	B
855	342		NT	NT	B	A
856	328		NT	NT	B	B
857	342		NT	NT	A	A

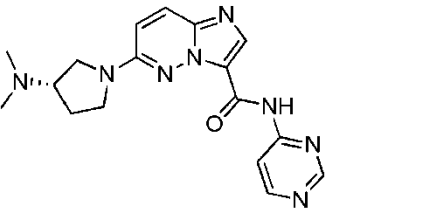
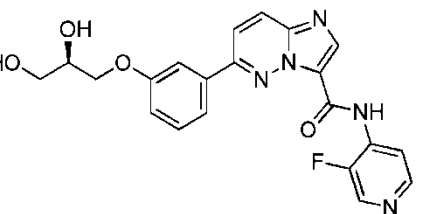
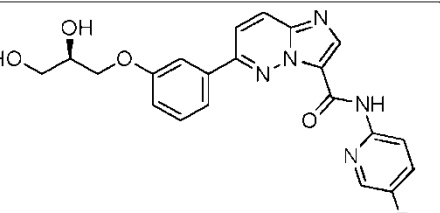
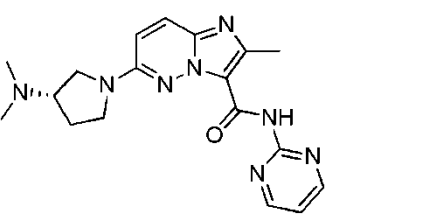
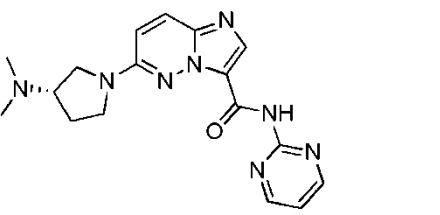
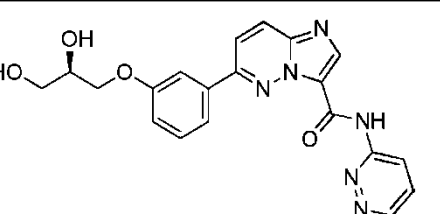
858	406		NT	NT	B	B
859	502		NT	NT	A	A
860	516		NT	NT	A	A
861	508		NT	NT	A	A
862	488		NT	NT	A	A
863	488		NT	NT	A	A

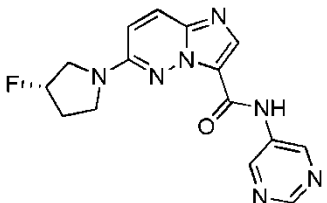
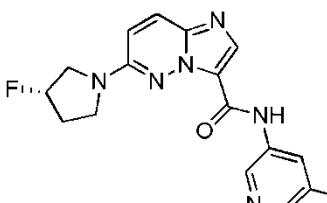
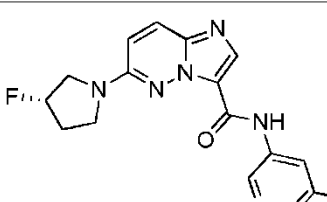
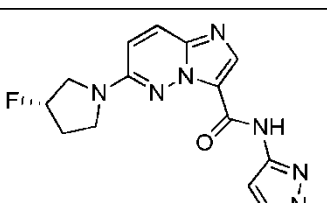
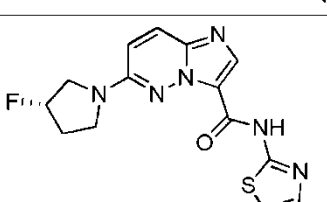
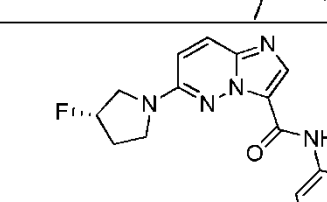
864	502		NT	NT	A	A
865	502		NT	NT	A	A
866	352		NT	NT	B	A
867	366		NT	NT	B	A
868	352		NT	NT	B	B
869	370		NT	NT	B	B

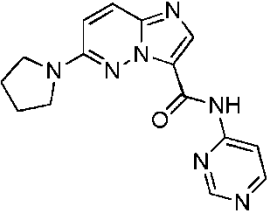
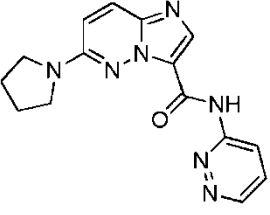
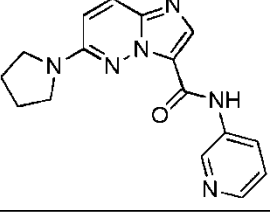
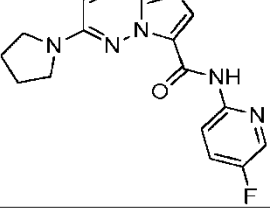
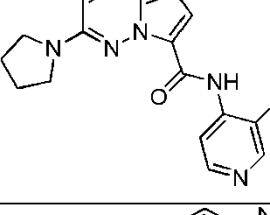
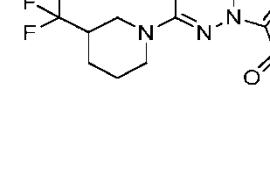


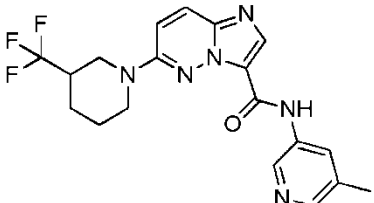
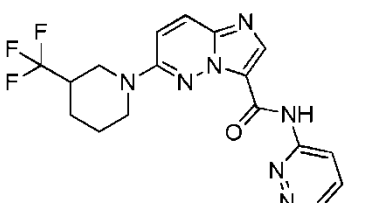
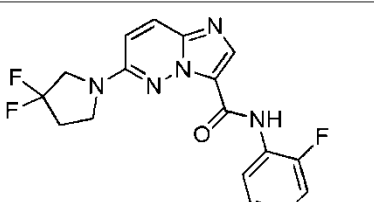
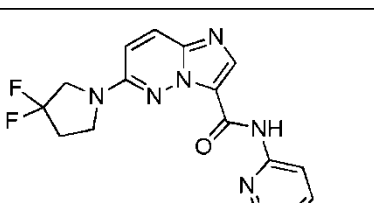
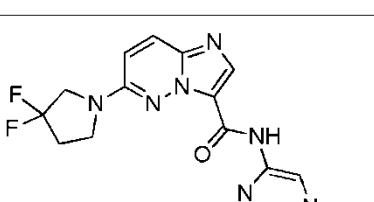
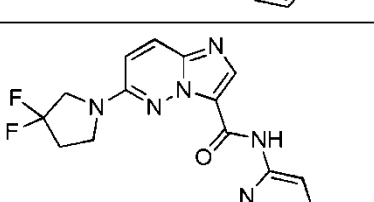
870	384		NT	NT	C	B
871	367		NT	NT	B	B
872	384		NT	NT	C	B
873	353		NT	NT	B	A
874	370		NT	NT	A	B
875	420		NT	NT	C	B

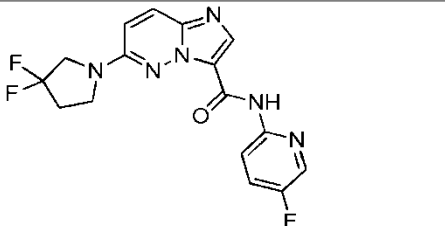
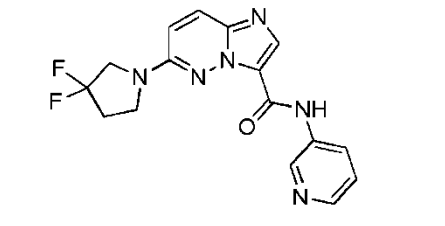
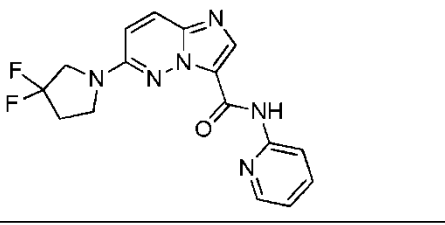
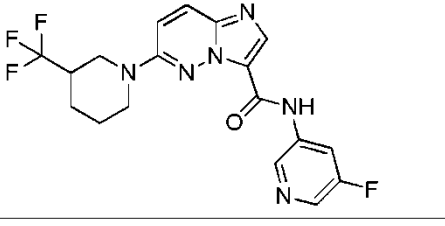
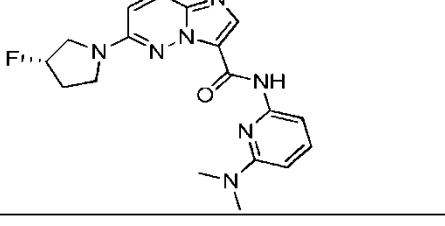
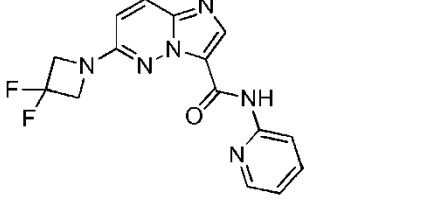
876	449		NT	NT	A	A
877	366		NT	NT	B	B
878	449		NT	NT	B	B
879	353		NT	NT	B	B
880	367		NT	NT	B	B
881	367		NT	NT	C	B

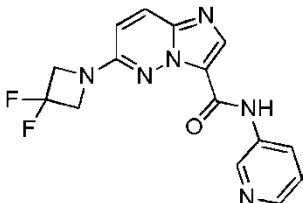
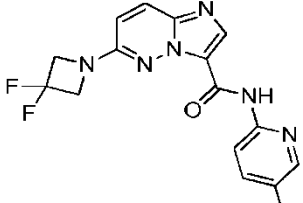
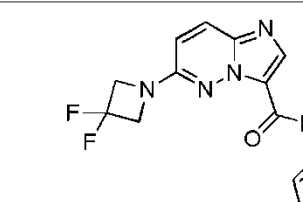
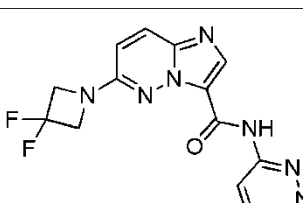
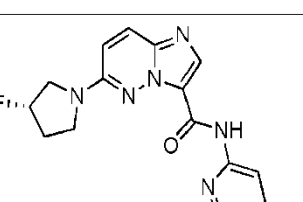
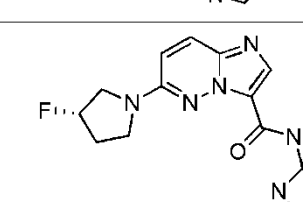
882	353		NT	NT	B	B
883	424		NT	NT	A	B
884	424		NT	NT	B	B
885	367		NT	NT	B	B
886	353		NT	NT	B	B
887	407		NT	NT	A	B

888	328		NT	NT	C	B
889	341		NT	NT	B	B
890	345		NT	NT	B	B
891	330		NT	NT	B	A
892	361		NT	NT	A	B
893	356		NT	NT	C	B

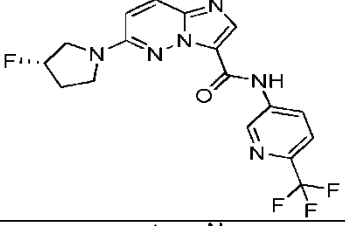
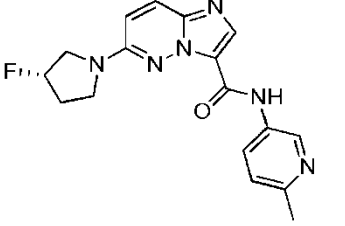
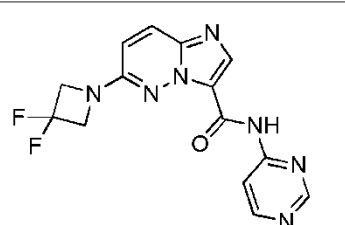
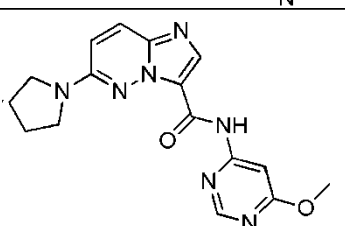
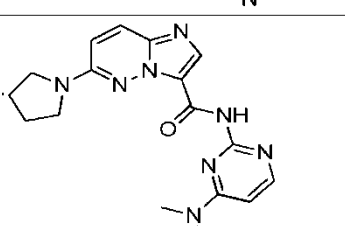
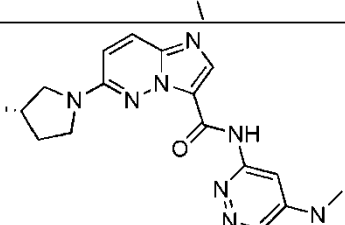
894	310		NT	NT	B	B
895	310		NT	NT	C	B
896	309		NT	NT	B	B
897	327		NT	NT	C	B
898	327		NT	NT	C	B
900	409		NT	NT	A	B

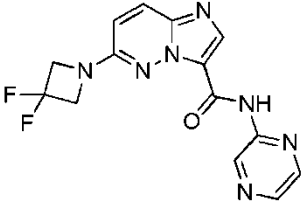
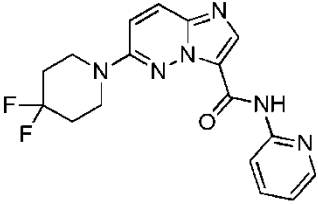
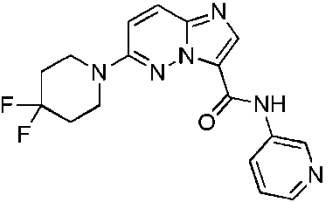
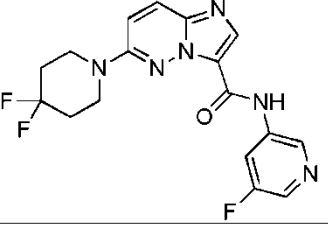
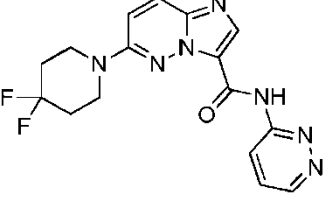
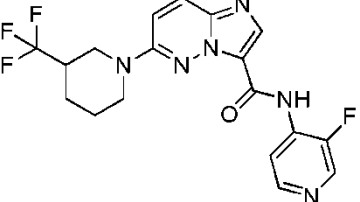
901	405		NT	NT	A	A
902	392		NT	NT	A	A
903	363		NT	NT	C	B
904	346		NT	NT	B	A
905	346		NT	NT	B	B
906	346		NT	NT	B	B

907	363		NT	NT	B	B
908	345		NT	NT	B	B
909	345		NT	NT	B	A
910	409		NT	NT	A	A
911	370		NT	NT	A	A
912	331		NT	NT	B	B

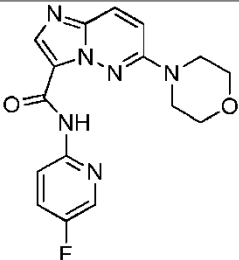
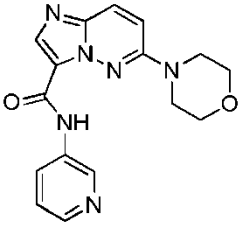
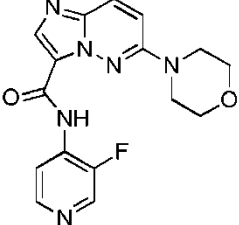
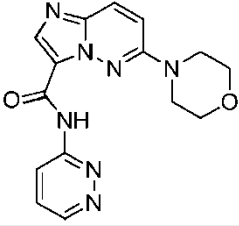
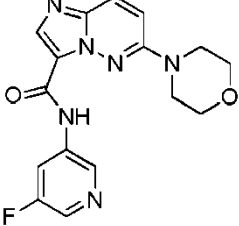
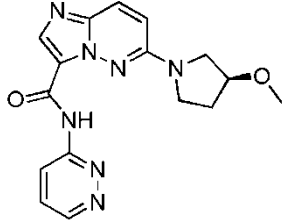
913	331		NT	NT	B	B
914	349		NT	NT	C	B
915	349		NT	NT	C	B
916	332		NT	NT	C	B
917	418		NT	NT	B	B
918	358		NT	NT	B	B

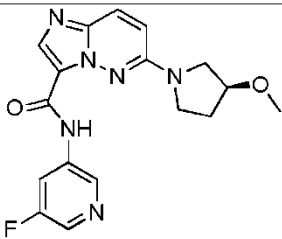
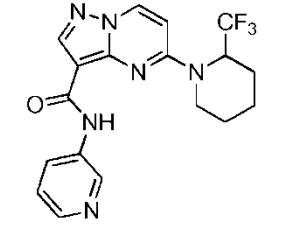
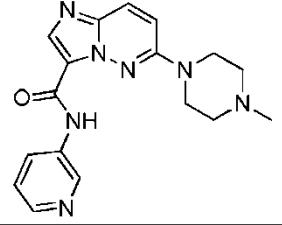
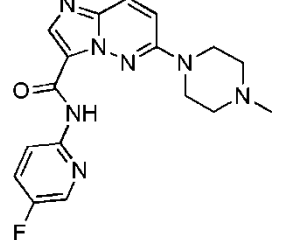
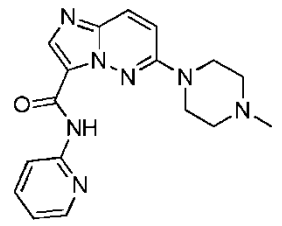
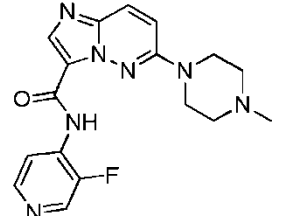


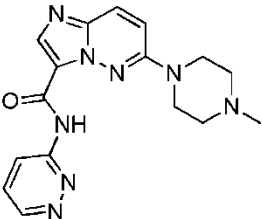
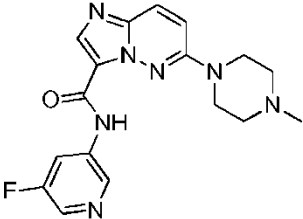
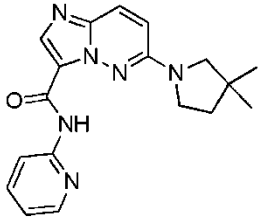
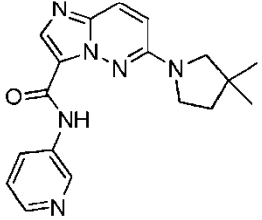
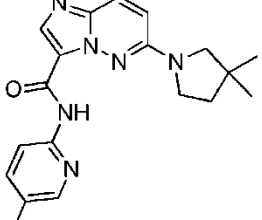
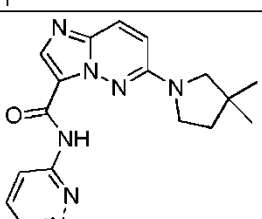
919	395		NT	NT	C	B
920	341		NT	NT	B	B
921	332		NT	NT	C	B
922	358		NT	NT	C	B
923	371		NT	NT	A	A
924	371		NT	NT	B	B

926	332		NT	NT	C	B
927	359		NT	NT	B	A
928	359		NT	NT	B	B
929	377		NT	NT	B	A
930	360		NT	NT	B	A
931	409		NT	NT	A	A

932	391		NT	NT	A	A
933	339		NT	NT	B	B
934	339		NT	NT	B	B
935	357		NT	NT	B	B
936	357		NT	NT	B	B
937	357		NT	NT	B	A

938	325		NT	NT	B	B
939	343		NT	NT	B	B
940	325		NT	NT	C	B
941	343		NT	NT	B	B
942	326		NT	NT	B	B
943	343		NT	NT	B	B

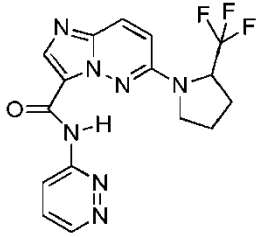
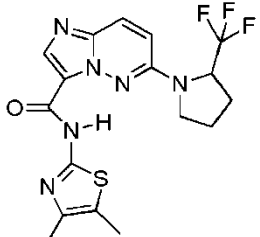
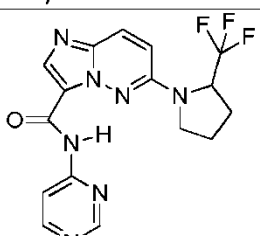
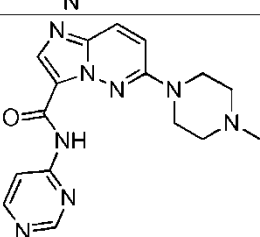
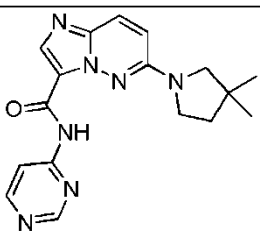
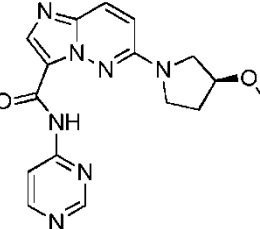
944	340		NT	NT	B	B
945*	391		NT	NT	A	A
946	338		NT	NT	C	B
947	355		NT	NT	B	B
948	337		NT	NT	B	B
949	355		NT	NT	C	B

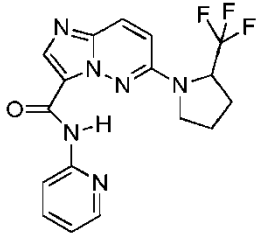
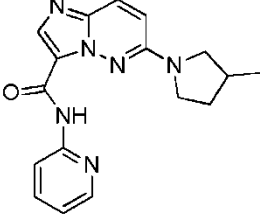
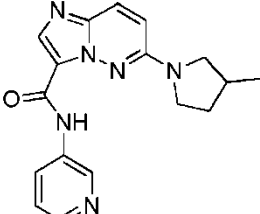
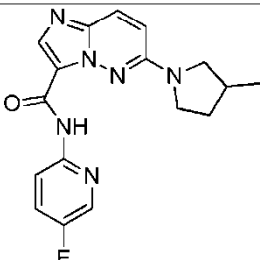
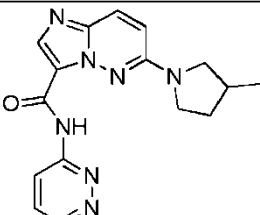
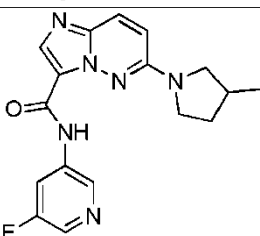
950	338		NT	NT	C	B
951	355		NT	NT	C	B
952	336		NT	NT	B	A
953	336		NT	NT	A	A
954	354		NT	NT	B	B
955	337		NT	NT	B	A

956	354		NT	NT	B	B
957*	390		NT	NT	A	A
958	376		NT	NT	A	A
959	394		NT	NT	A	A
960	354		NT	NT	A	B
961	325		NT	NT	C	B

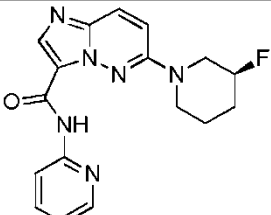
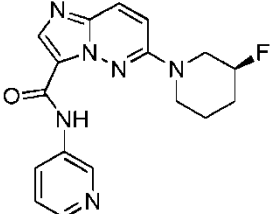
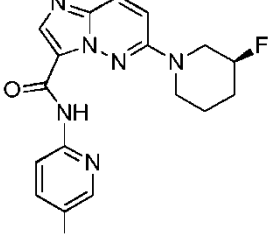
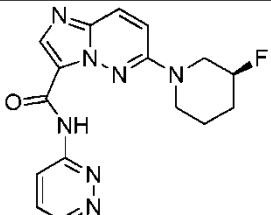
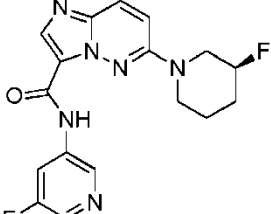
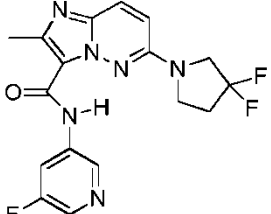
962	376		NT	NT	B	B
963	376		NT	NT	B	B
964	359		NT	NT	B	B
965*	424		NT	NT	B	A
966	376		NT	NT	A	A
967	394		NT	NT	B	A



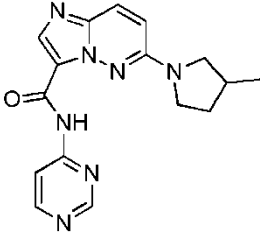
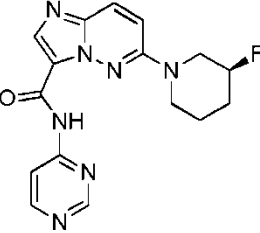
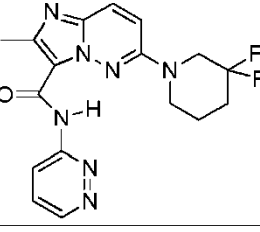
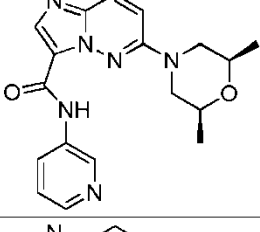
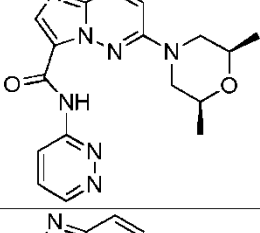
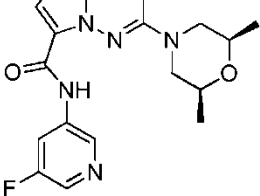
968	377		NT	NT	A	A
969	410		NT	NT	A	A
970	377		NT	NT	A	A
971	338		NT	NT	C	B
972	337		NT	NT	B	B
973	339		NT	NT	C	B

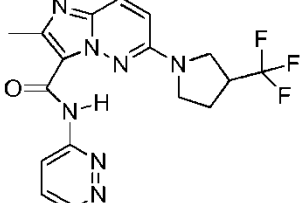
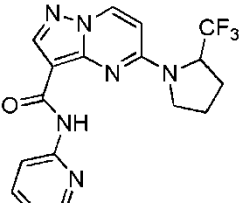
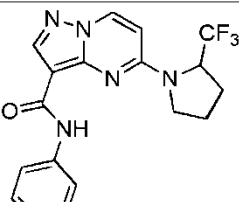
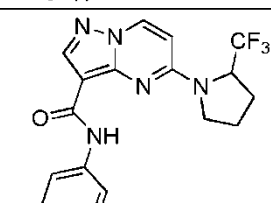
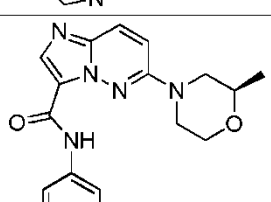
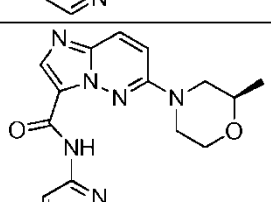
974	376		NT	NT	A	A
975	322		NT	NT	B	B
976	322		NT	NT	B	A
977	340		NT	NT	B	B
978	323		NT	NT	A	A
979	340		NT	NT	A	A

980	358		NT	NT	B	A
981	324		NT	NT	B	B
982	324		NT	NT	B	B
983	342		NT	NT	B	B
984	325		NT	NT	B	B
985	342		NT	NT	B	B

986	340		NT	NT	A	A
987	340		NT	NT	B	A
988	358		NT	NT	B	A
989	341		NT	NT	B	A
990	358		NT	NT	A	A
991	376		NT	NT	B	B

ES 2 627 347 T3

992	323		NT	NT	C	B
993	341		NT	NT	B	A
994	373		NT	NT	A	A
995	352		NT	NT	B	A
996	353		NT	NT	B	A
997	370		NT	NT	B	A

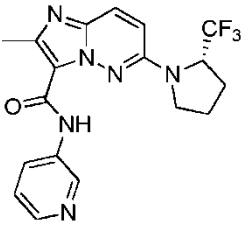
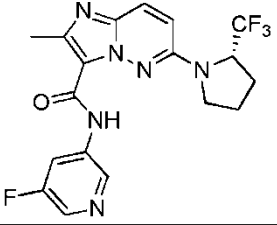
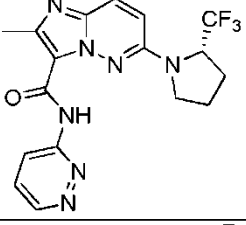
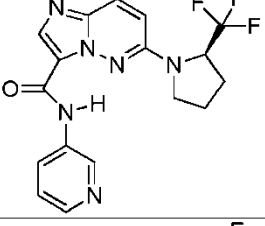
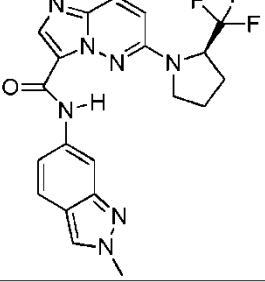
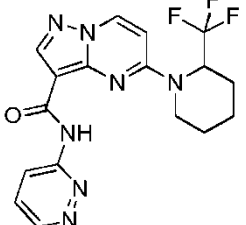
998	391		NT	NT	A	A
999*	376		NT	NT	A	A
1000*	376		NT	NT	A	A
1001*	394		NT	NT	A	A
1002	338		NT	NT	B	A
1003	339		NT	NT	B	A

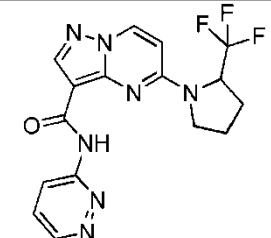
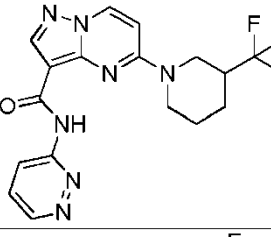
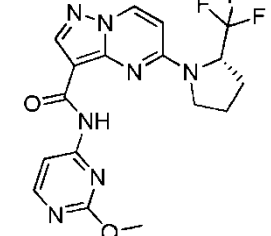
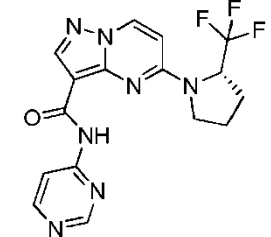
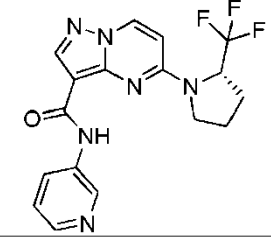
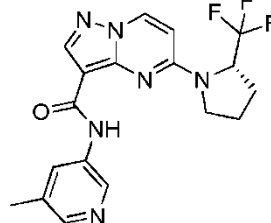
1004	356		NT	NT	B	A
1005	359		NT	NT	A	A
1006	391		NT	NT	B	A
1007*	390		NT	NT	A	A
1008*	390		NT	NT	B	A
1009*	408		NT	NT	A	A

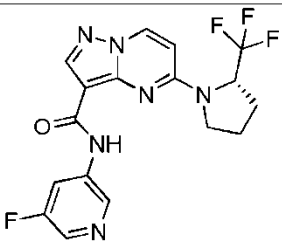
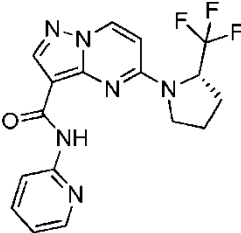
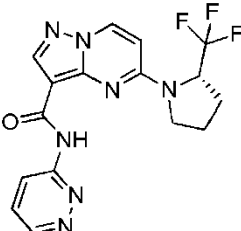
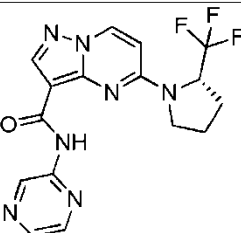
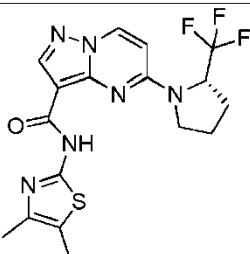
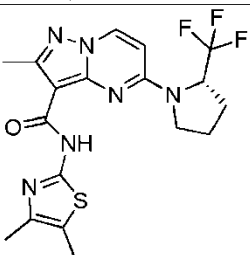
ES 2 627 347 T3

1010*	408	<p>Chemical structure of compound 1010*: A pyridine ring is attached to the nitrogen of an amide group. The amide carbonyl is attached to a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core has a trifluoromethyl (CF<sub>3</sub>) group on the 6-position and a piperidine ring attached to the 4-position.</p>	NT	NT	A	A
1011*	376	<p>Chemical structure of compound 1011*: A pyridine ring is attached to the nitrogen of an amide group. The amide carbonyl is attached to a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core has a trifluoromethyl (CF<sub>3</sub>) group on the 6-position and a pyrrolidine ring attached to the 4-position.</p>	NT	NT	A	A
1012*	376	<p>Chemical structure of compound 1012*: A pyridine ring is attached to the nitrogen of an amide group. The amide carbonyl is attached to a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core has a trifluoromethyl (CF<sub>3</sub>) group on the 6-position and a pyrrolidine ring attached to the 4-position.</p>	NT	NT	A	A
1013*	394	<p>Chemical structure of compound 1013*: A 5-fluoropyridine ring is attached to the nitrogen of an amide group. The amide carbonyl is attached to a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core has a trifluoromethyl (CF<sub>3</sub>) group on the 6-position and a pyrrolidine ring attached to the 4-position.</p>	NT	NT	A	A
1014*	377	<p>Chemical structure of compound 1014*: A pyridine ring is attached to the nitrogen of an amide group. The amide carbonyl is attached to a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core has a trifluoromethyl (CF<sub>3</sub>) group on the 6-position and a pyrrolidine ring attached to the 4-position.</p>	NT	NT	A	A
1015	390	<p>Chemical structure of compound 1015*: A pyridine ring is attached to the nitrogen of an amide group. The amide carbonyl is attached to a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The core has a trifluoromethyl (CF<sub>3</sub>) group on the 6-position and a pyrrolidine ring attached to the 4-position.</p>	NT	NT	A	A



1016	390		NT	NT	A	A
1017	408		NT	NT	A	A
1018	391		NT	NT	A	A
1019	376		NT	NT	B	A
1020	429		NT	NT	A	A
1021*	391		NT	NT	B	A

1022*	377		NT	NT	B	A
1023*	391		NT	NT	B	A
1024*	407		NT	NT	A	A
1025*	377		NT	NT	A	A
1026*	376		NT	NT	A	A
1027*	390		NT	NT	A	A

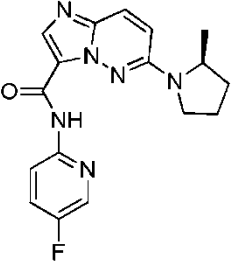
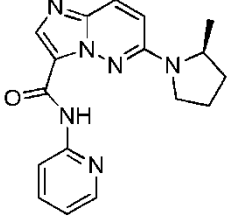
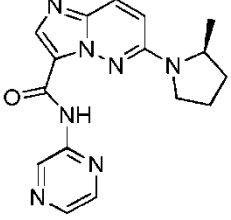
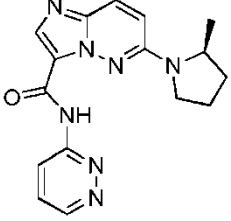
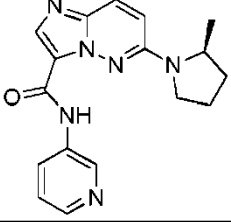
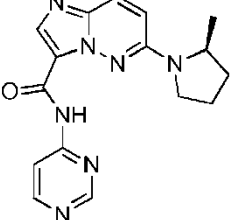
1028*	394		NT	NT	A	A
1029*	376		NT	NT	A	A
1030*	377		NT	NT	A	A
1031*	377		NT	NT	A	A
1032*	410		NT	NT	A	A
1033*	424		NT	NT	A	A

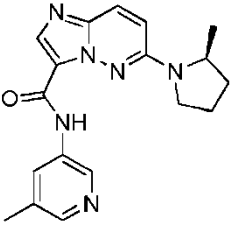
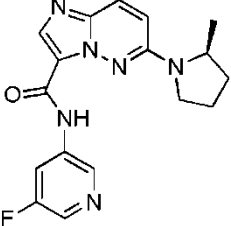
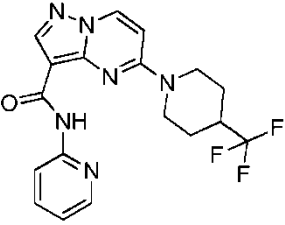
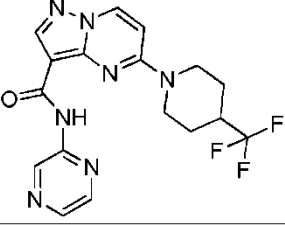
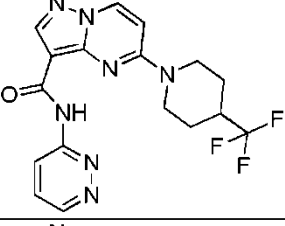
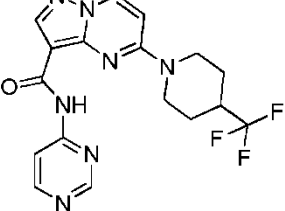
1034*	391		NT	NT	A	A
1035*	390		NT	NT	A	A
1036*	404		NT	NT	A	A
1037*	322		NT	NT	B	A
1038*	356		NT	NT	B	B
1039*	340		NT	NT	B	A

ES 2 627 347 T3

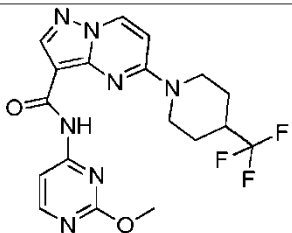
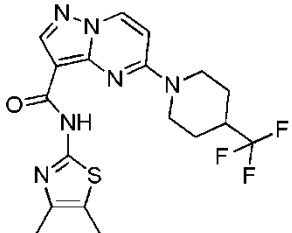
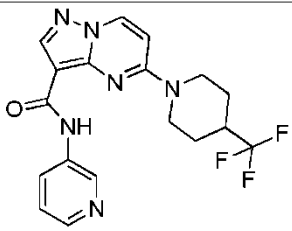
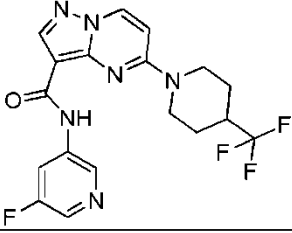
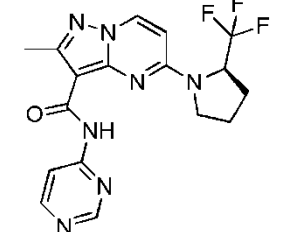
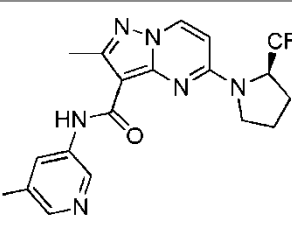
1040*	323	The structure shows a central fused bicyclic system consisting of a pyrazole ring fused to a pyridine ring. A methyl group is attached to the nitrogen atom of the pyridine ring. This system is connected via a nitrogen atom to a five-membered pyrrolidine ring. A carbonyl group is attached to the nitrogen atom of the pyrazole ring, which is further linked to a pyridine ring.	NT	NT	B	A
1041*	323	The structure is identical to 1040*, but the pyridine ring attached to the carbonyl group is in a different orientation.	NT	NT	B	B
1042*	323	The structure is identical to 1040*, but the pyridine ring attached to the carbonyl group is in a different orientation.	NT	NT	B	B
1043*	353	The structure is identical to 1040*, but the pyridine ring attached to the carbonyl group has a methoxy group (-OCH3) at the 2-position.	NT	NT	B	B
1044*	322	The structure is identical to 1040*, but the pyridine ring attached to the carbonyl group is in a different orientation.	NT	NT	B	A
1045*	336	The structure is identical to 1040*, but the pyridine ring attached to the carbonyl group has a methyl group at the 4-position.	NT	NT	B	B

1046*	391	The structure shows a central bicyclic system consisting of a benzimidazole ring fused to a pyridine ring. A methyl group is attached to the benzimidazole ring. The pyridine ring is substituted with a trifluoromethyl group (-CF3) and a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is further substituted with a trifluoromethyl group (-CF3). The benzimidazole ring is also substituted with a methyl group and a carbonyl group (-C(=O)NH-). The carbonyl group is attached to a pyrimidine ring.	NT	NT	A	A
1047*	390	The structure is similar to 1046*, but the pyrimidine ring is replaced by a pyridine ring.	NT	NT	A	A
1048*	391	The structure is identical to 1046*.	NT	NT	A	A
1049*	421	The structure is similar to 1046*, but the pyrimidine ring is replaced by a pyridine ring with a methoxy group (-OCH3) at the 2-position.	NT	NT	A	A
1050*	408	The structure is similar to 1046*, but the pyrimidine ring is replaced by a pyridine ring with a fluorine atom (-F) at the 3-position.	NT	NT	A	A
1051	353	The structure is similar to 1046*, but the pyridine ring is replaced by a pyrimidine ring with a methoxy group (-OCH3) at the 2-position, and the pyrrolidine ring is substituted with a methyl group.	NT	NT	C	B

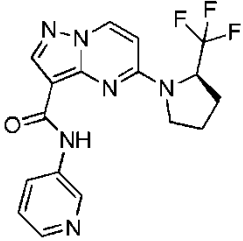
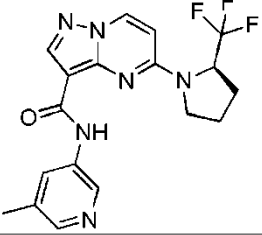
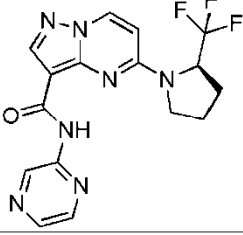
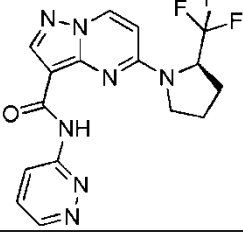
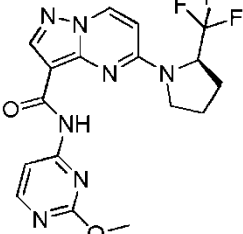
1052	340		NT	NT	B	B
1053	322		NT	NT	B	A
1054	323		NT	NT	C	B
1055	323		NT	NT	B	A
1056	322		NT	NT	B	B
1057	323		NT	NT	C	B

1058	336		NT	NT	B	B
1059	340		NT	NT	B	B
1060*	390		NT	NT	A	A
1061*	391		NT	NT	B	A
1062*	391		NT	NT	A	A
1063*	391		NT	NT	A	A



1064*	421		NT	NT	A	A
1065*	424		NT	NT	B	A
1066*	390		NT	NT	A	A
1067*	408		NT	NT	B	A
1068*	391		NT	NT	B	A
1069*	408		NT	NT	A	A

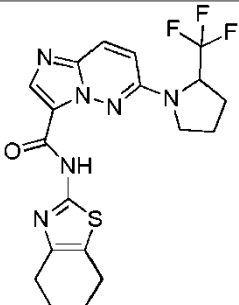
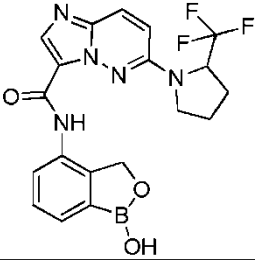
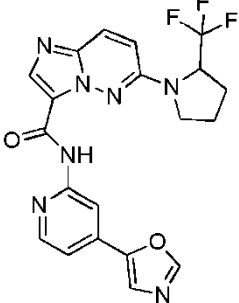
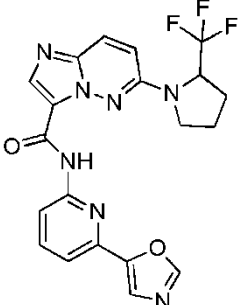
1070*	390	The structure shows a central pyrimidopyrimidine ring system. A methyl group is attached to the 2-position. A trifluoromethyl group is attached to the 4-position. A pyrrolidine ring is attached to the 6-position. A pyridin-2-yl group is attached to the 5-position via an amide linkage (-NH-C(=O)-).	NT	NT	B	A
1071*	390	The structure is identical to 1070*, but the pyridin-2-yl group is attached to the 5-position via a secondary amide linkage (-NH-C(=O)-).	NT	NT	A	A
1072*	404	The structure is identical to 1070*, but the pyridin-2-yl group is attached to the 5-position via a secondary amide linkage (-NH-C(=O)-).	NT	NT	A	A
1073*	404	The structure shows a central pyrimidopyrimidine ring system. A methyl group is attached to the 2-position. A trifluoromethyl group is attached to the 4-position. A piperidine ring is attached to the 6-position. A 3-methylpyridin-2-yl group is attached to the 5-position via an amide linkage (-NH-C(=O)-).	NT	NT	A	A
1074*	457	The structure shows a central pyrimidopyrimidine ring system. A methyl group is attached to the 2-position. A trifluoromethyl group is attached to the 4-position. A piperidine ring is attached to the 6-position. A 5-(1,2,4-oxazol-5-yl)pyridin-2-yl group is attached to the 5-position via an amide linkage (-NH-C(=O)-).	NT	NT	A	A
1075*	391	The structure shows a central pyrimidopyrimidine ring system. A methyl group is attached to the 2-position. A trifluoromethyl group is attached to the 4-position. A pyrrolidine ring is attached to the 6-position. A pyridin-4-yl group is attached to the 5-position via an amide linkage (-NH-C(=O)-).	NT	NT	B	A

1076*	376		NT	NT	B	A
1077*	390		NT	NT	A	A
1078*	377		NT	NT	B	A
1079*	377		NT	NT	B	A
1080*	407		NT	NT	A	B

1081*	443	<p>Chemical structure of compound 1081*: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ylidene-1H-imidazole-4-carboxamide derivative. The pyrimidine ring is substituted with a trifluoromethyl group and a pyrrolidine ring. The imidazole ring is substituted with a 2-furyl group.</p>	NT	NT	A	A
1082*	424	<p>Chemical structure of compound 1082*: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ylidene-1H-imidazole-4-carboxamide derivative. The pyrimidine ring is substituted with a methyl group, a trifluoromethyl group, and a pyrrolidine ring. The imidazole ring is substituted with a 2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group.</p>	NT	NT	A	A
1083*	457	<p>Chemical structure of compound 1083*: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ylidene-1H-imidazole-4-carboxamide derivative. The pyrimidine ring is substituted with a trifluoromethyl group and a piperidine ring. The imidazole ring is substituted with a 2-furyl group.</p>	NT	NT	A	A
1084*	391	<p>Chemical structure of compound 1084*: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ylidene-1H-imidazole-4-carboxamide derivative. The pyrimidine ring is substituted with a methyl group and a trifluoromethyl group. The imidazole ring is substituted with a 2-imidazolyl group.</p>	NT	NT	B	A
1085*	421	<p>Chemical structure of compound 1085*: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ylidene-1H-imidazole-4-carboxamide derivative. The pyrimidine ring is substituted with a methyl group and a trifluoromethyl group. The imidazole ring is substituted with a 2-methoxy-1H-imidazol-5-yl group.</p>	NT	NT	A	A

1086*	457	The structure features a central pyrimidopyrimidine bicyclic core. A trifluoromethyl group (-CF <sub>3</sub> ) is attached to the nitrogen atom of the five-membered ring. A methyl group is attached to the 4-position of the six-membered ring. A carbonyl group (-C(=O)-NH-) is attached to the 5-position of the six-membered ring. The nitrogen atom of this carbonyl group is further substituted with a 2-(1,3,4-oxadiazol-5-yl)pyridin-4-yl group.	NT	NT	A	A
1087*	457	The structure is identical to 1086*, but the pyridine ring in the side chain is substituted at the 3-position with a 1,3,4-oxadiazol-5-yl group.	NT	NT	A	A
1088*	410	The structure is identical to 1086*, but the side chain is a 2-(2,4,6-trimethyl-1,3,4-thiazol-5-yl)pyridin-4-yl group.	NT	NT	B	A
1089*	394	The structure is identical to 1086*, but the side chain is a 2-(4-fluoropyridin-2-yl)pyridin-4-yl group.	NT	NT	B	B
1090*	376	The structure is identical to 1086*, but the side chain is a 2-pyridin-4-ylpyridin-4-yl group.	NT	NT	C	B

1091*	443	The structure shows a central bicyclic pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. A trifluoromethyl group (-CF <sub>3</sub> ) is attached to the nitrogen atom at the 2-position of the pyrimidine ring. A pyrrolidine ring is attached to the nitrogen at the 4-position. At the 5-position of the pyrimidine ring, there is a carbonyl group (-C(=O)-NH-) which is further substituted with a 2-(1,2,4-oxazol-5-yl)pyridin-4-yl group.	NT	NT	B	A
1092	429	The structure is similar to 1091* but the substituent at the 5-position is a 2-(1,2,4-triazol-5-yl)pyridin-4-yl group.	NT	NT	A	A
1093*	377	The structure is similar to 1091* but the substituent at the 5-position is a 2-(1,2,4-triazol-5-yl)pyridin-3-yl group.	NT	NT	B	B
1094	445	The structure is similar to 1091* but the substituent at the 5-position is a 2-(1,2,4-triazol-5-yl)pyridin-4-yl group where the pyridine ring is fused to a piperidine ring.	NT	NT	B	A
1095	432	The structure is similar to 1091* but the substituent at the 5-position is a 2-(1,2,4-triazol-5-yl)pyridin-4-yl group where the pyridine ring is fused to a tetrahydropyridine ring.	NT	NT	B	A

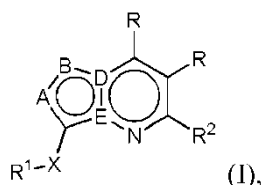
1096	436		NT	NT	A	A
1097	431		NT	NT	B	A
1098	443		NT	NT	A	A
1099	443		NT	NT	A	A

\*indica un compuesto de referencia

5 En algunas realizaciones, el compuesto como se define en la reivindicación 1 es uno cualquiera de los números de compuesto 14, 94, 97, 98, 99, 100, 105, 119, 143, 159, 164, 165, 224, 225, 226, 230, 233, 301, 308, 318, 342, 344, 355, 370, 379, 424, 474, 479, 537, 586, 601, 665, 668, 761, 811, 812, 870, 880, 890, 918, 924, 928, 953, 958, 959, 966, 968, 969, 970, 974, 978, 979, 986, 990, 994, 998, 1005, 1015, 1016, 1017, 1018, 1020, 1092, 1096 y 1098.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



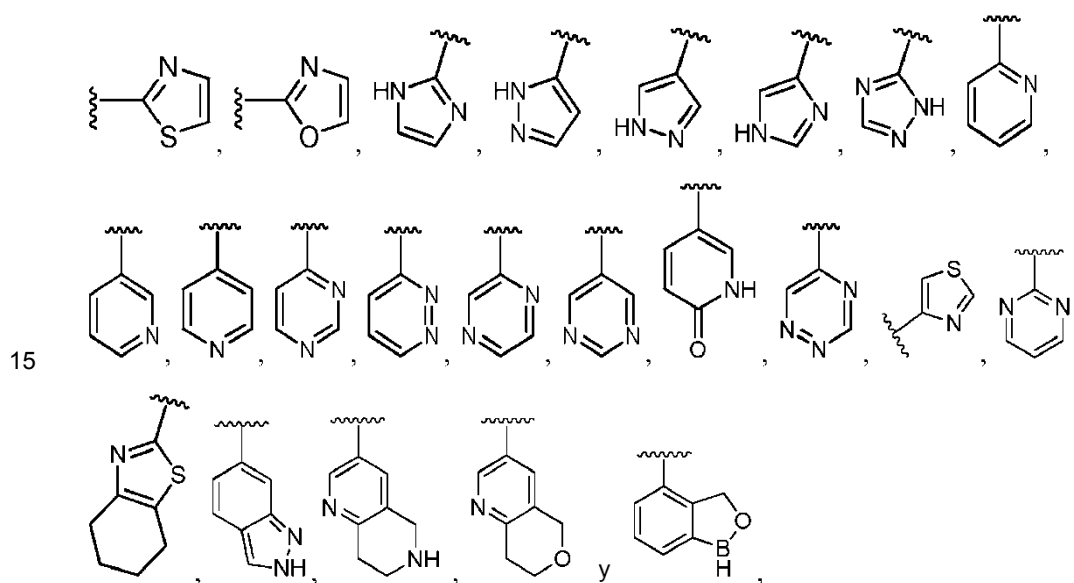
en donde E es N y D es C; y

5 B es N y A es CR;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

10 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, OH, C=N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, OR<sup>3</sup>, O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno)-, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)<sub>2</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)-, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)-, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)-, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, y heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, metilo sustituido con halógeno y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>1</sup> se selecciona de:



20 en donde R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C=N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, O-R<sup>3</sup>, O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, S-R<sup>3</sup>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), C(O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(=O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-CR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>-(alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-, CR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, fenilo, O-fenilo, heterociclo, O-(heterociclo), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con halógeno, 3,4-etilendioxi, y 3,4-etilendioxi sustituido con halógeno, en donde cualquier sustituyente fenilo o heterociclo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C=N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno);

25

30 R<sup>2</sup> es un carbociclo o un heterociclo, en donde R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C=N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con hidroxilo, O-R<sup>3</sup>, O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OR<sup>3</sup>, =O, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, S-R<sup>3</sup>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), C(=O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(=O)-N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>), O-fenilo, O-(heterociclo), 3,4-metilendioxi, 3,4-metilendioxi sustituido con halógeno, 3,4-etilendioxi, y 3,4-etilendioxi sustituido con halógeno, en donde cualquier sustituyente fenilo o heterociclo de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C=N, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con



halógeno, O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno)-, O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno);

5 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de OH, O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halógeno, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)-, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)-, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub> y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)<sub>2</sub>; o

10 dos R<sup>3</sup> se consideran junto con el átomo de nitrógeno o carbono al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros, que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional independientemente seleccionado de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde el heterociclo formado por los dos R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o más de OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)-, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con hidroxilo)<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)-, o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con metoxi)<sub>2</sub>, y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituable con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno;

15 dos R<sup>x</sup> considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forma un carbociclo o heterociclo de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y O, en donde el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con uno o más de OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno, NH<sub>2</sub>, y N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3</sup>) y opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituable con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con halógeno; y

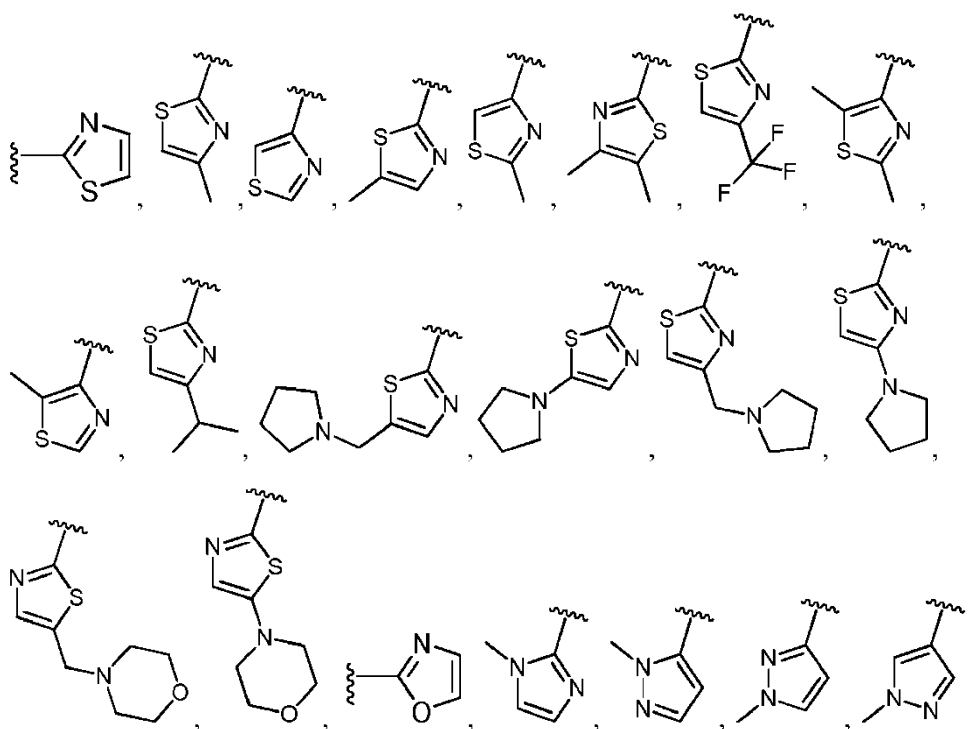
X se selecciona de C(=O)-NH-†, NH-C(=O)-†;

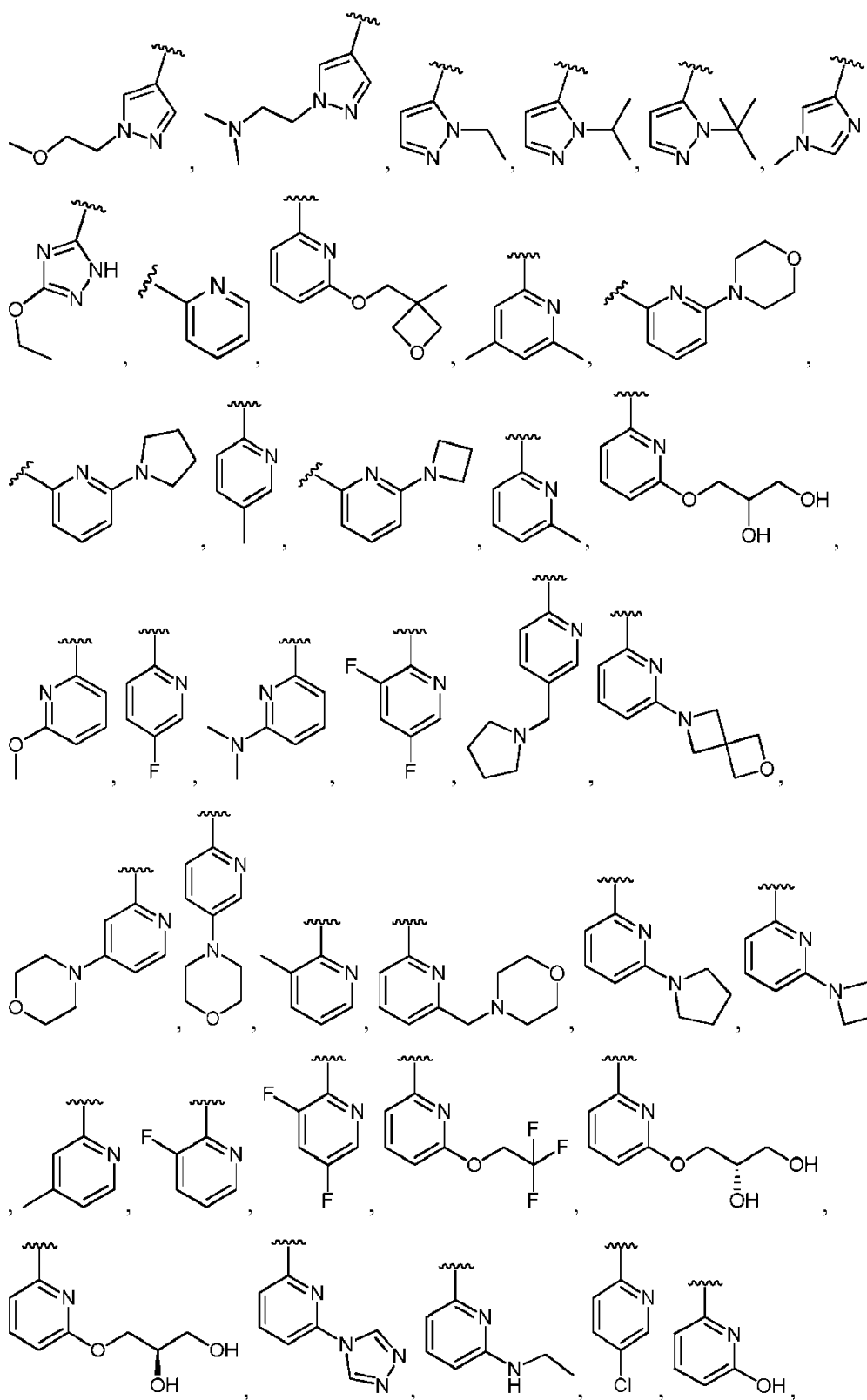
en donde:

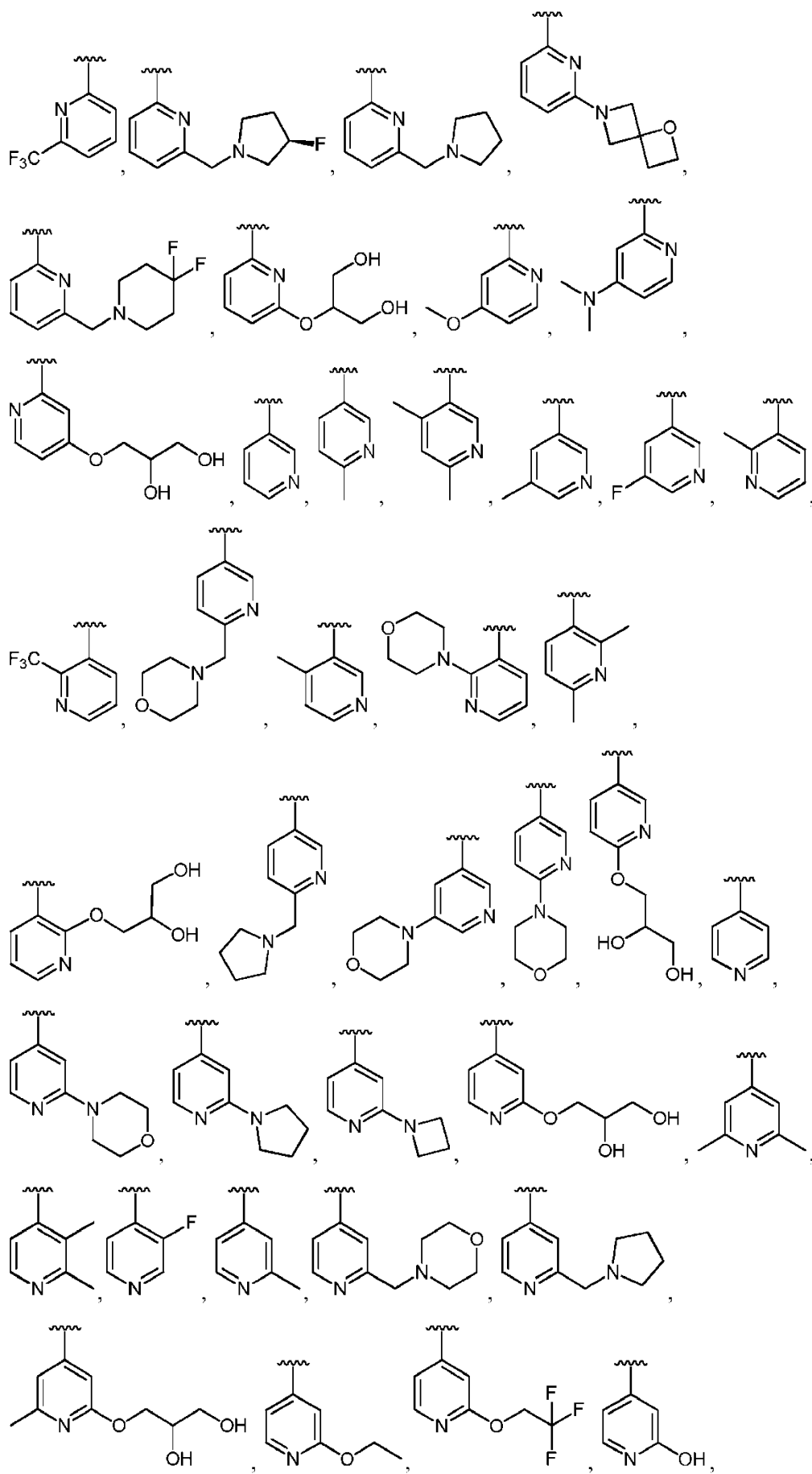
† representa donde X está unido a R<sup>1</sup>.

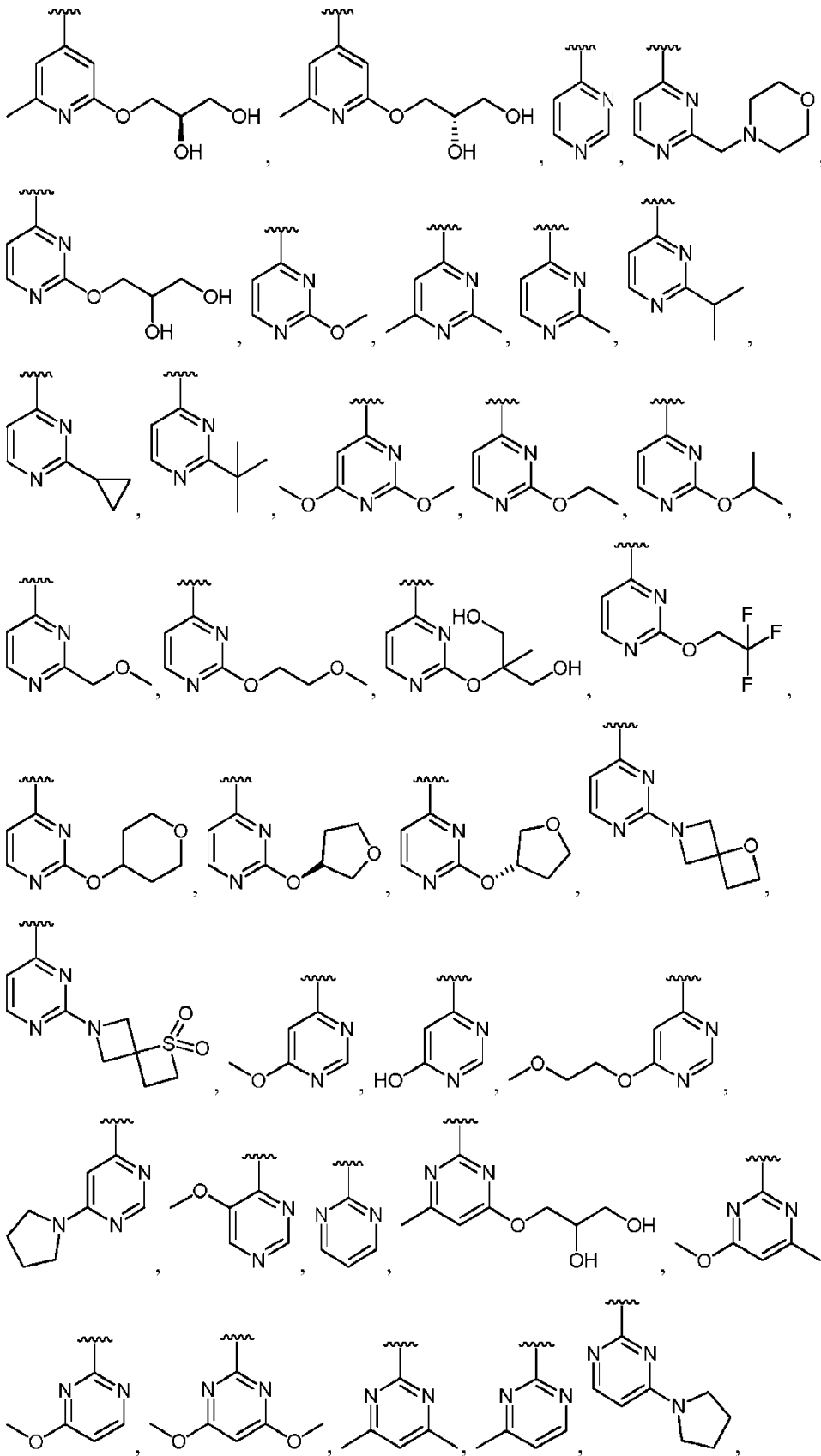
25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, O-R<sup>3</sup> y heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros.

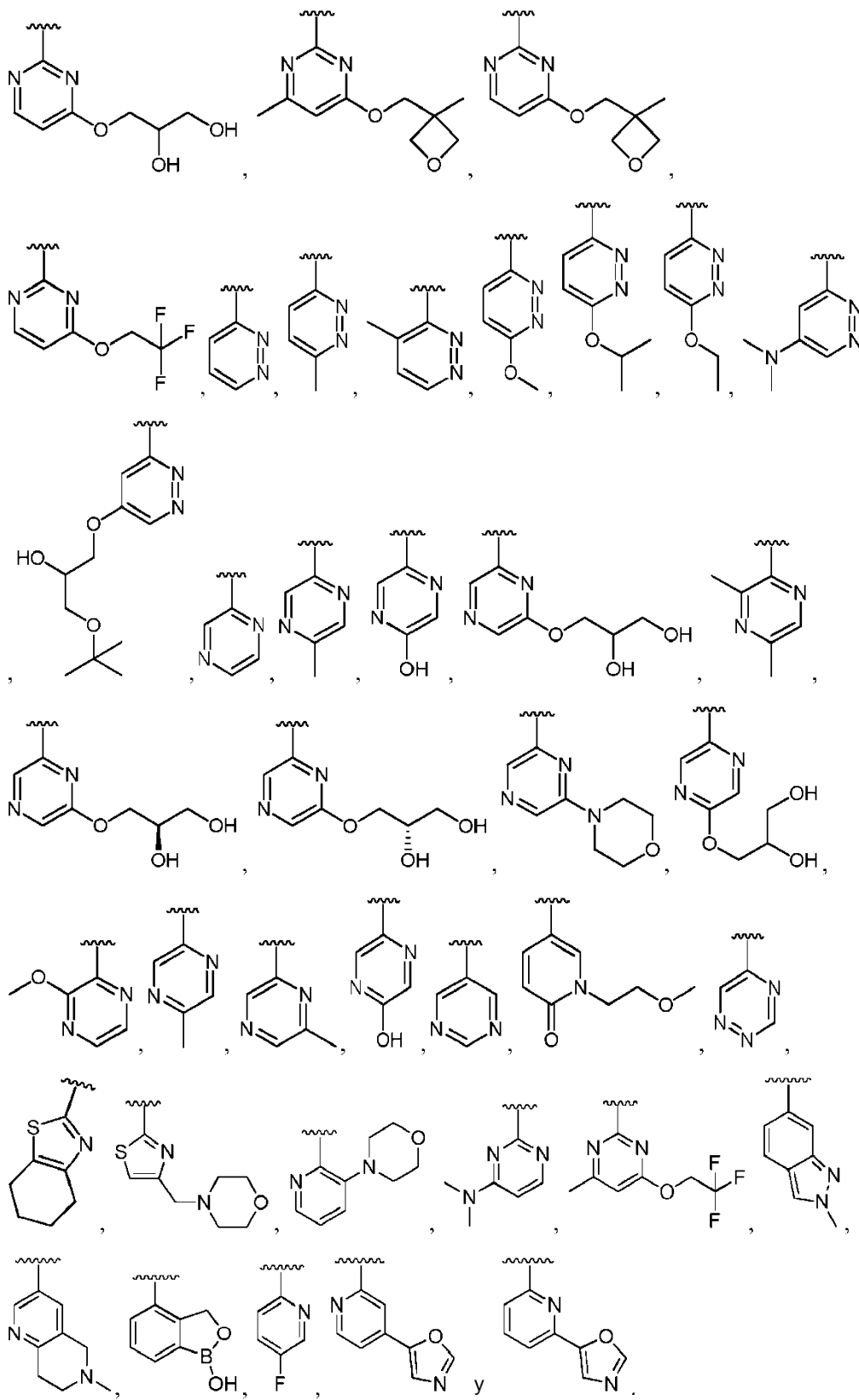
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>1</sup> se selecciona de



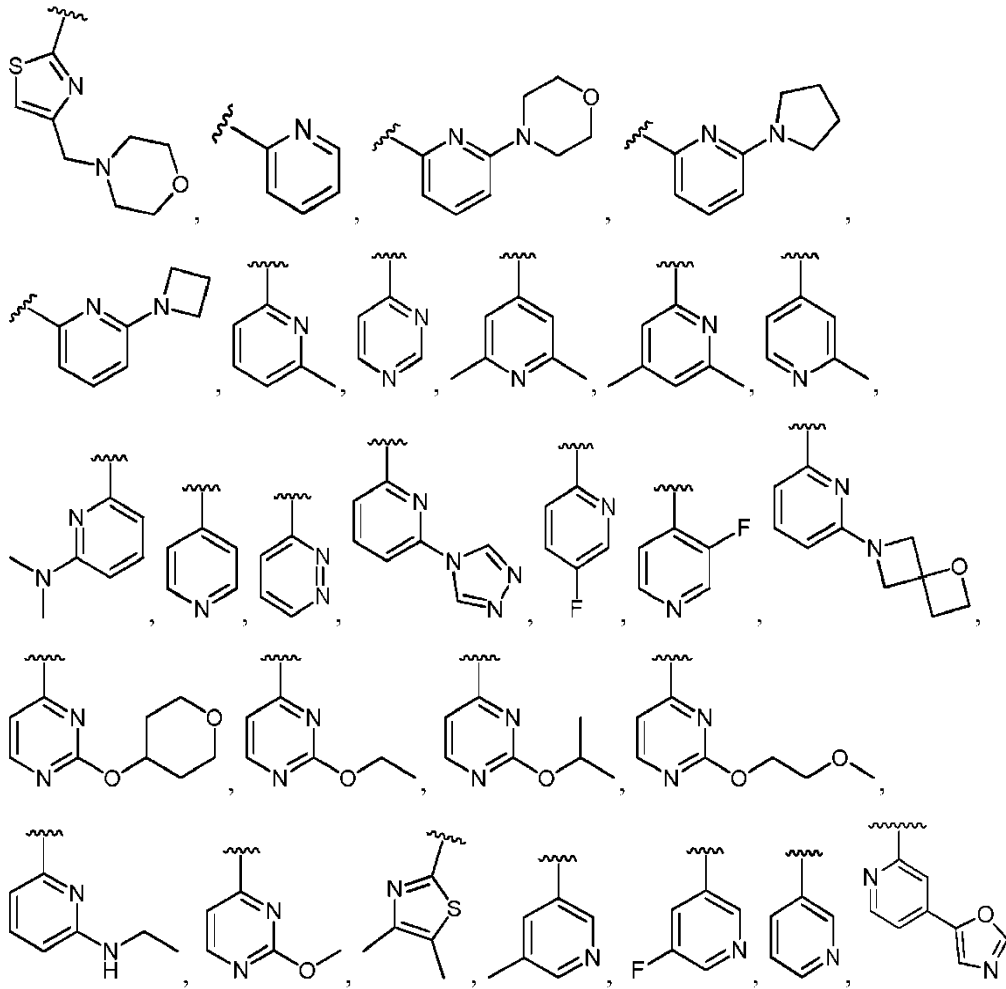




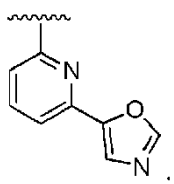




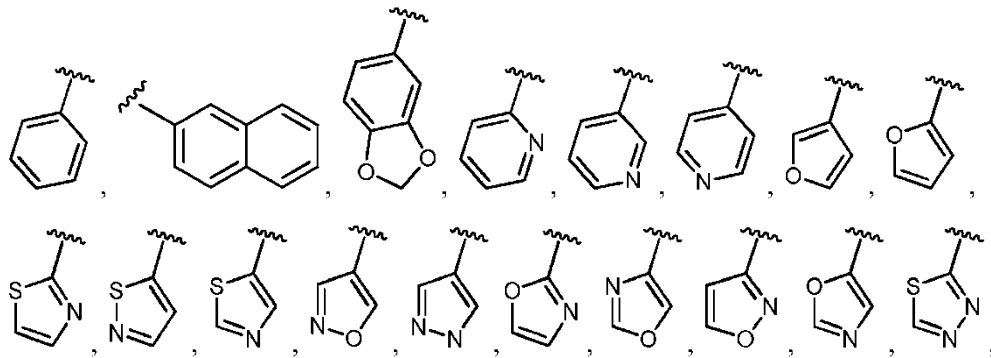
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde  $R^1$  se selecciona de:

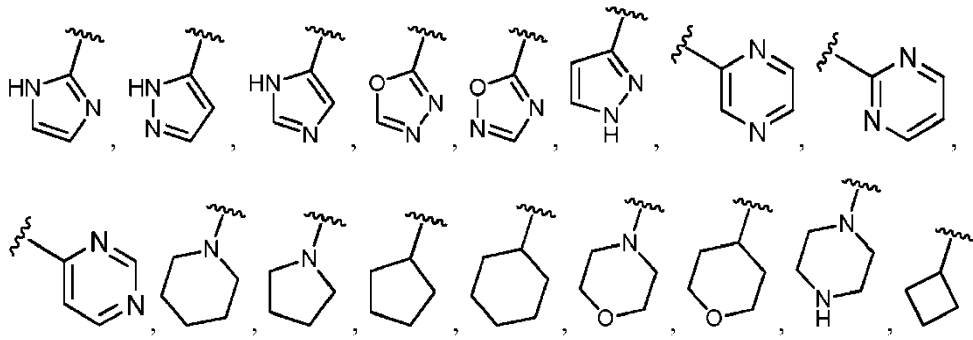


y

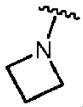


5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^2$  se selecciona de:



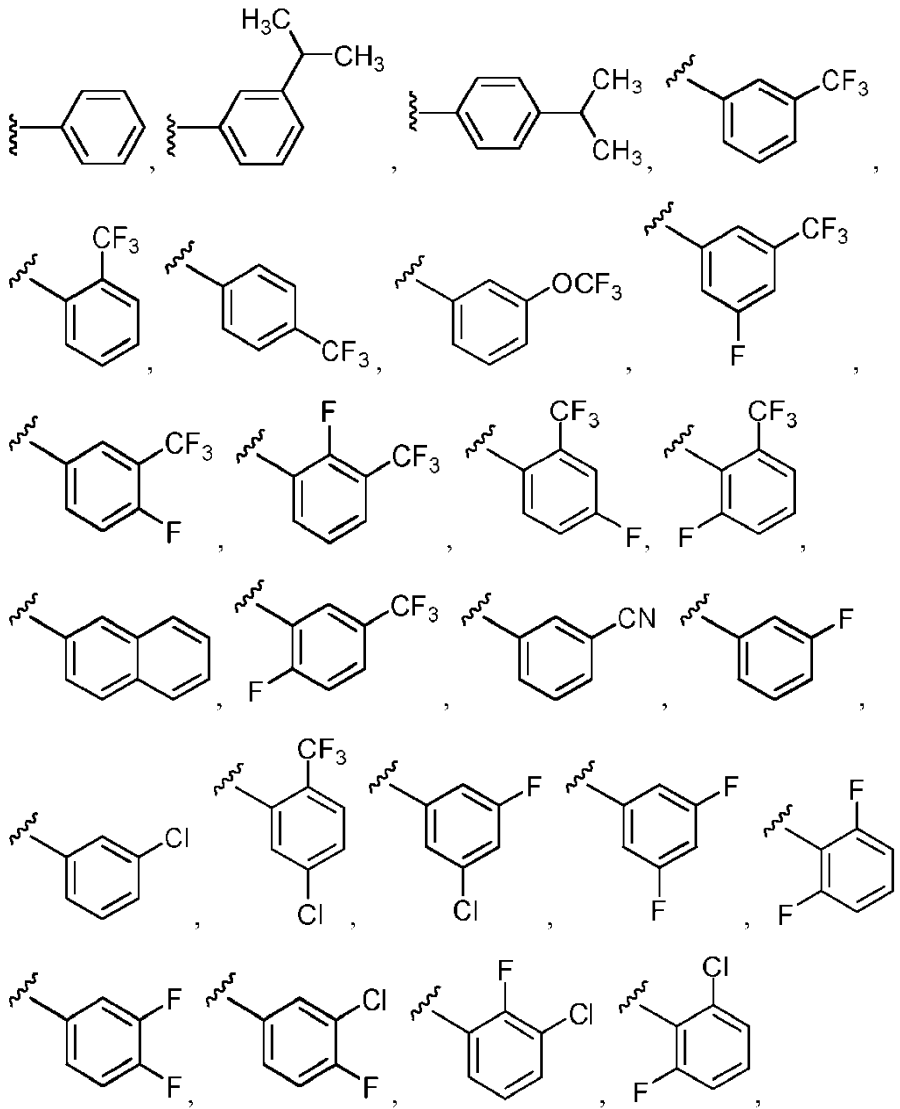


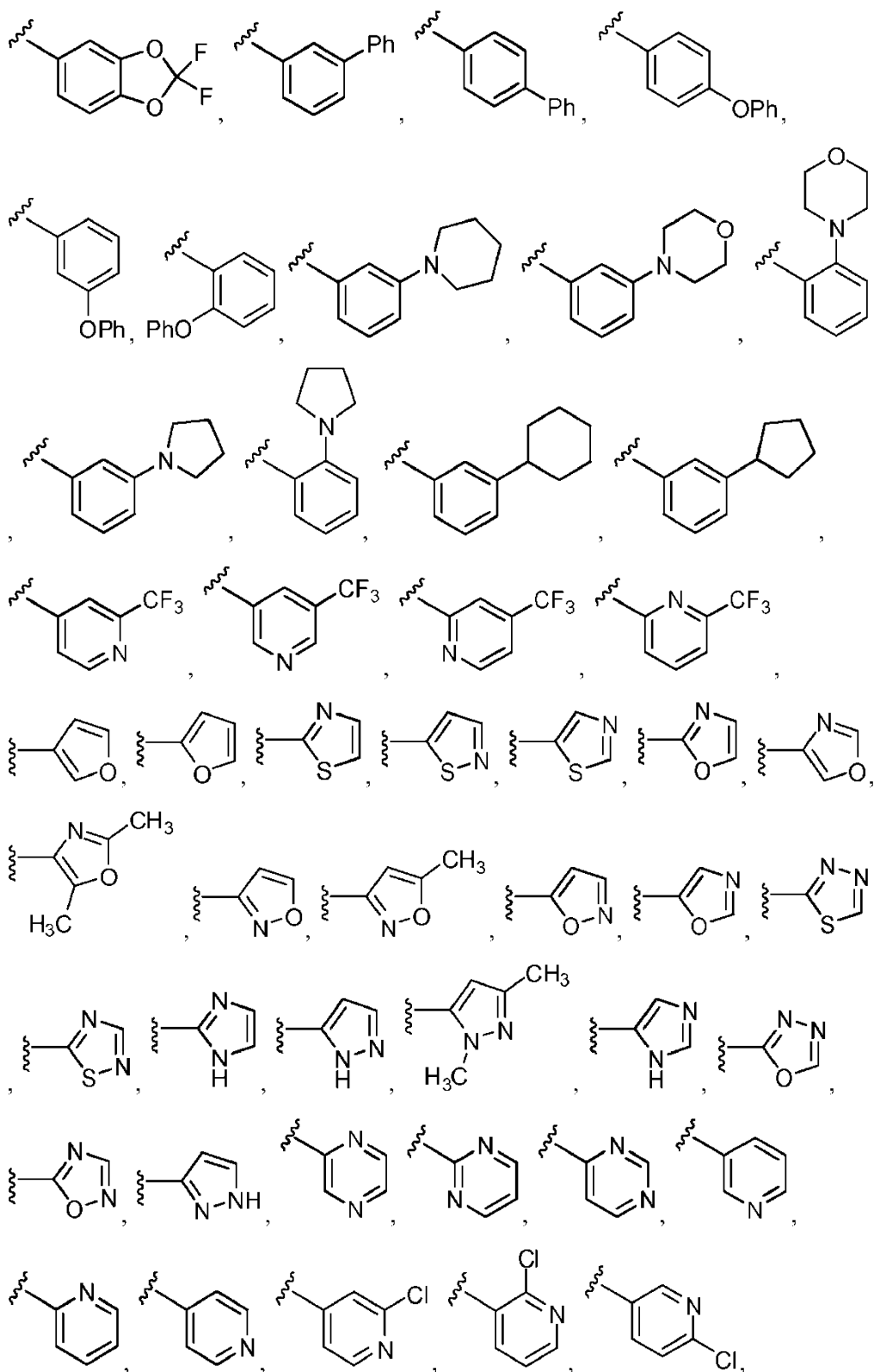
y



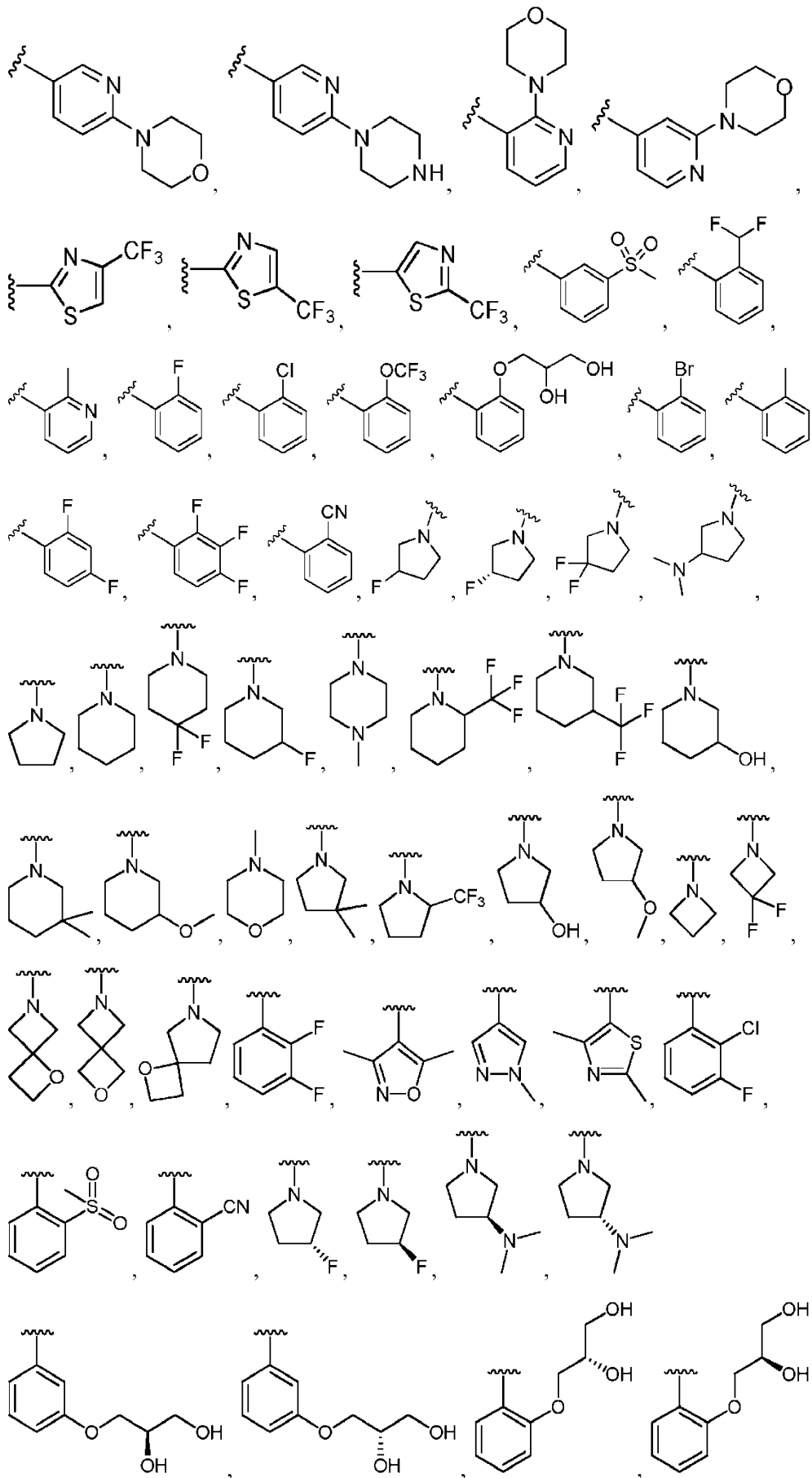
, opcionalmente sustituidos.

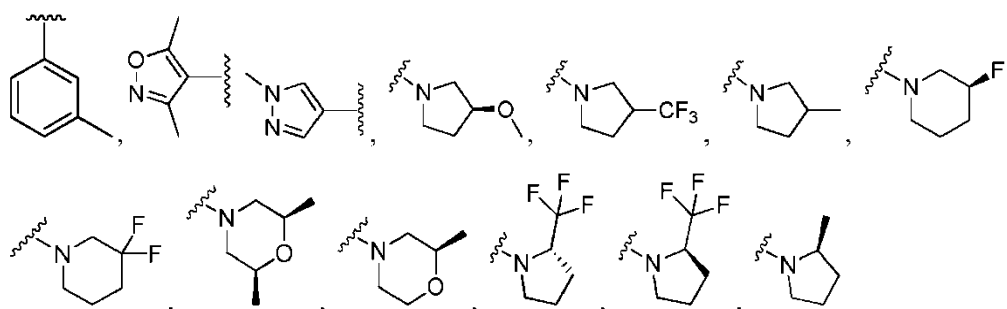
5 6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R<sup>2</sup> se selecciona de



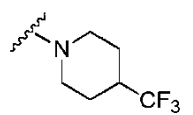




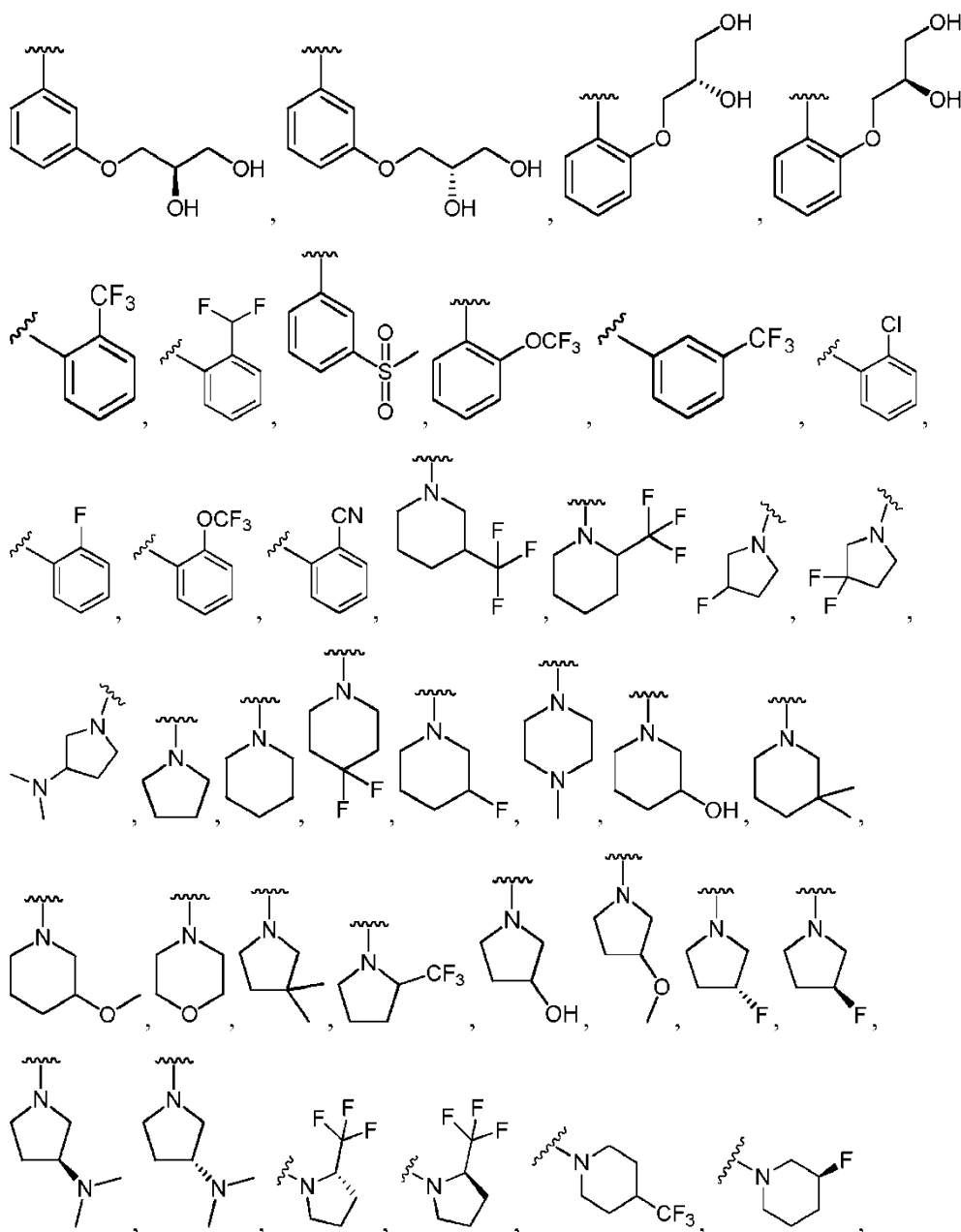


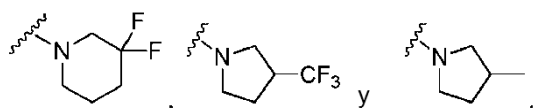


y



5 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R<sup>2</sup> se selecciona de:





8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sup>2</sup> se selecciona de carbociclo opcionalmente sustituido y heterociclo no aromático opcionalmente sustituido.

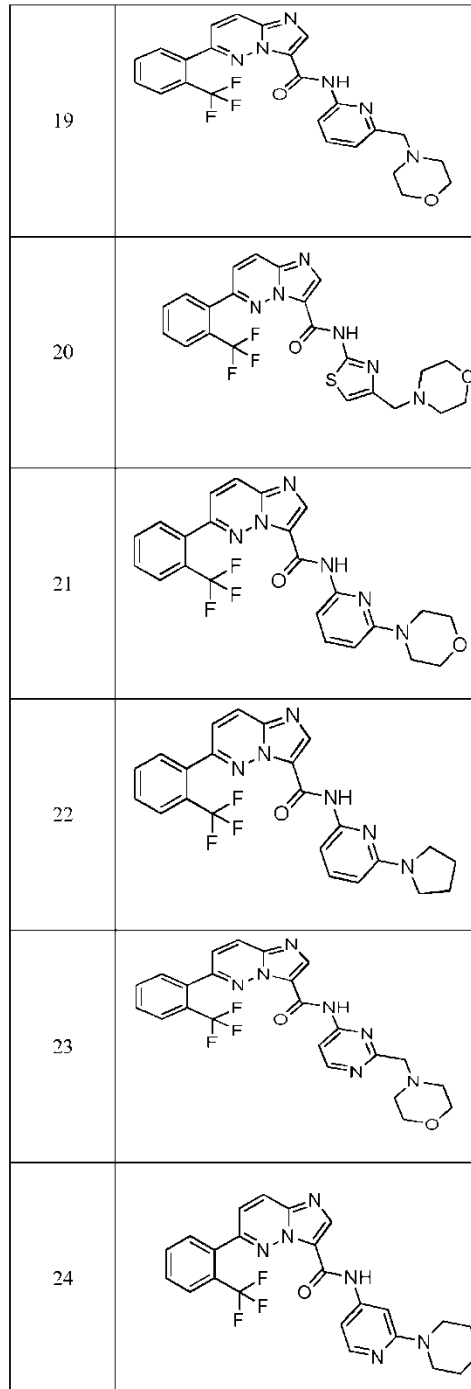
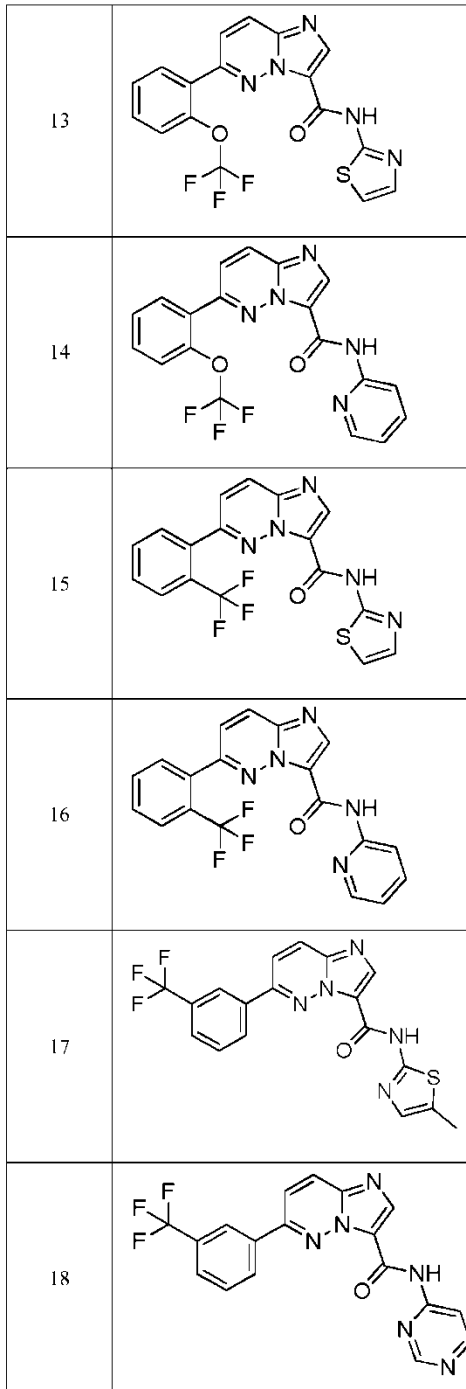
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde X es C(=O)-NH-†.

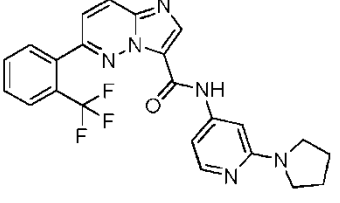
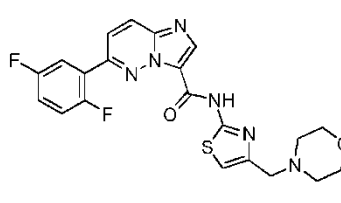
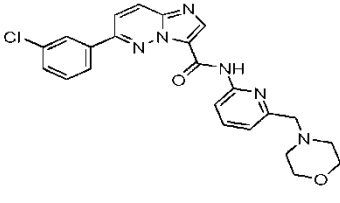
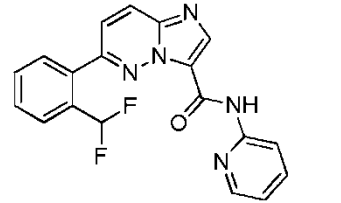
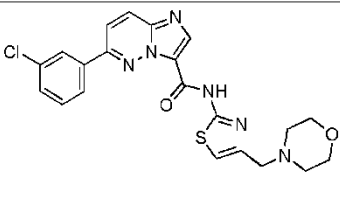
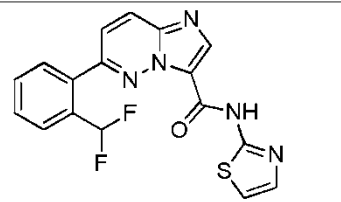
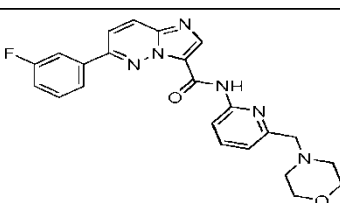
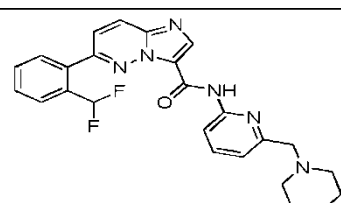
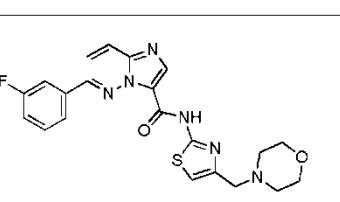
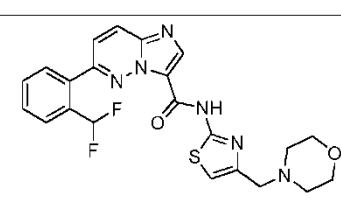
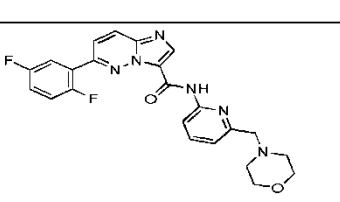
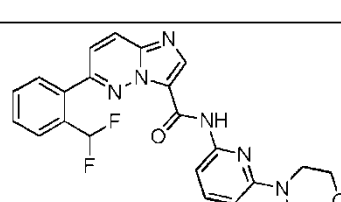
5 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde X es NH-C(=O)†.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es uno cualquiera de

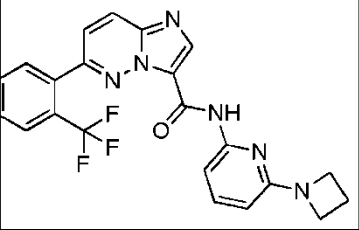
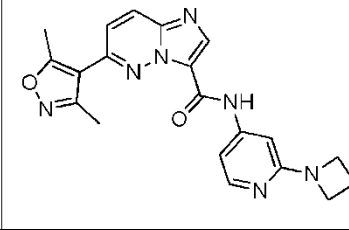
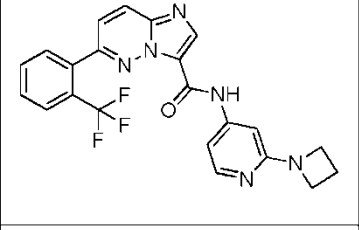
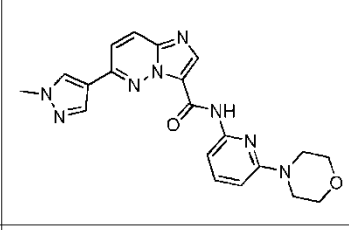
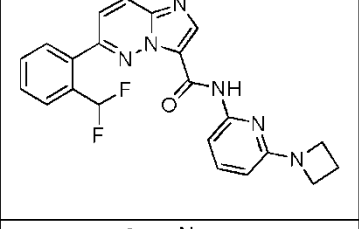
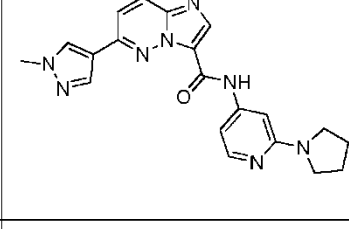
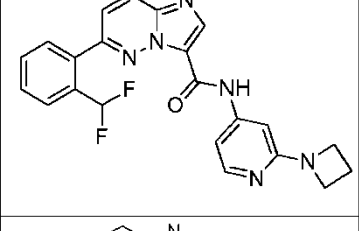
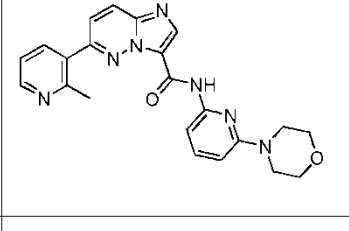
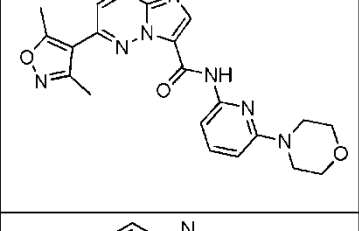
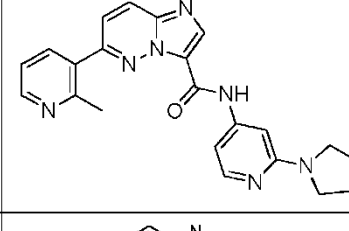
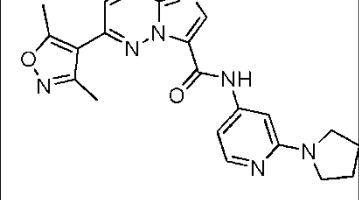
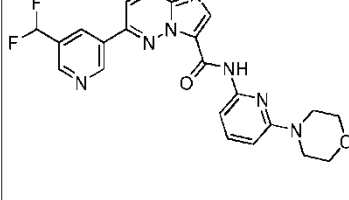
Compuesto n°	Estructura
2	
3	
4	
5	
6	

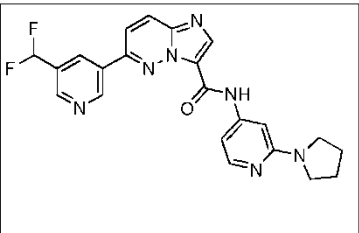
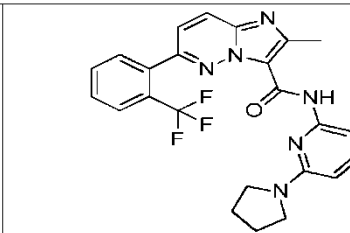
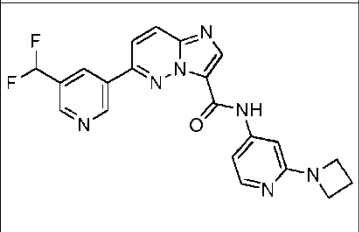
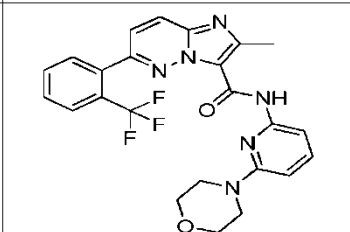
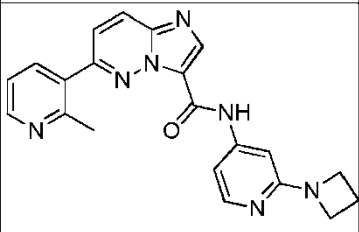
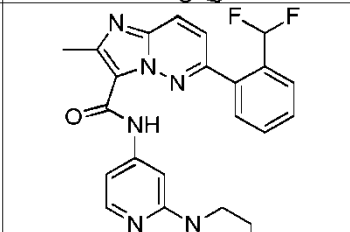
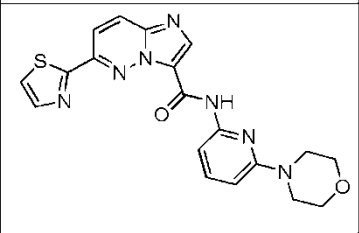
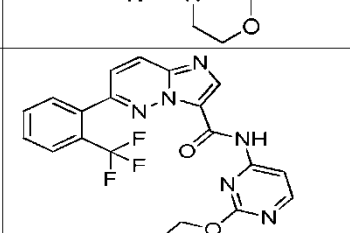
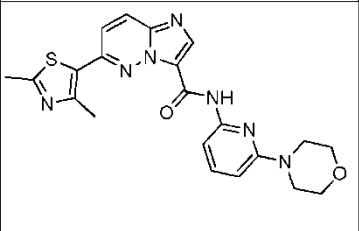
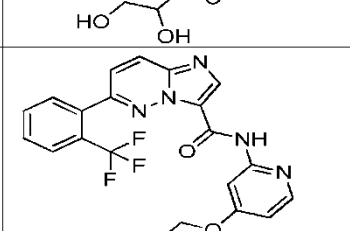
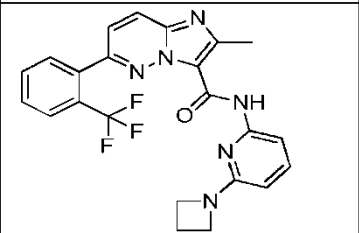
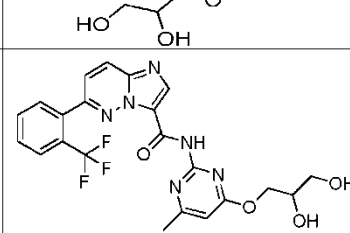
7	
8	
9	
10	
11	
12	



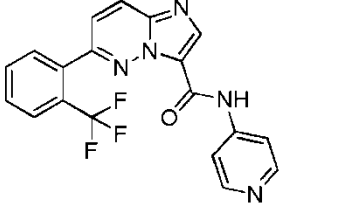
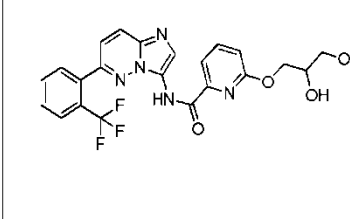
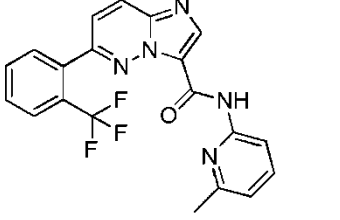
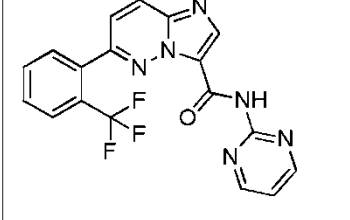
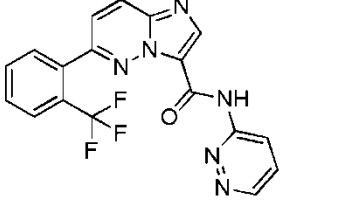
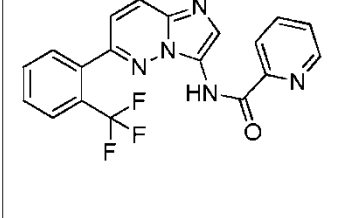
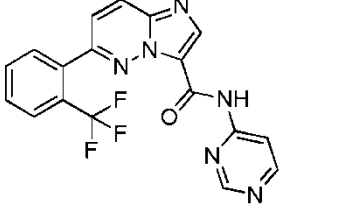
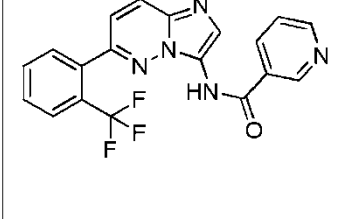
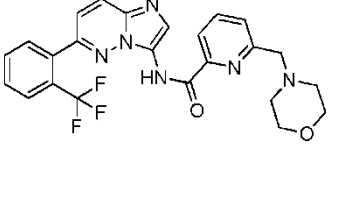
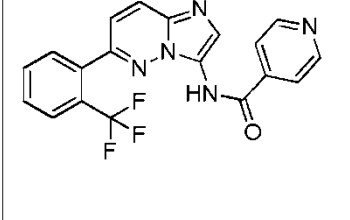
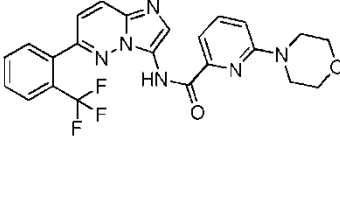
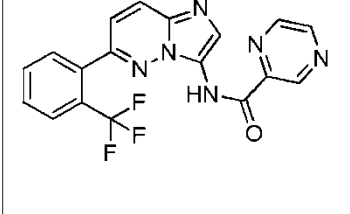
25		31	
26		32	
27		33	
28		34	
29		35	
30		36	

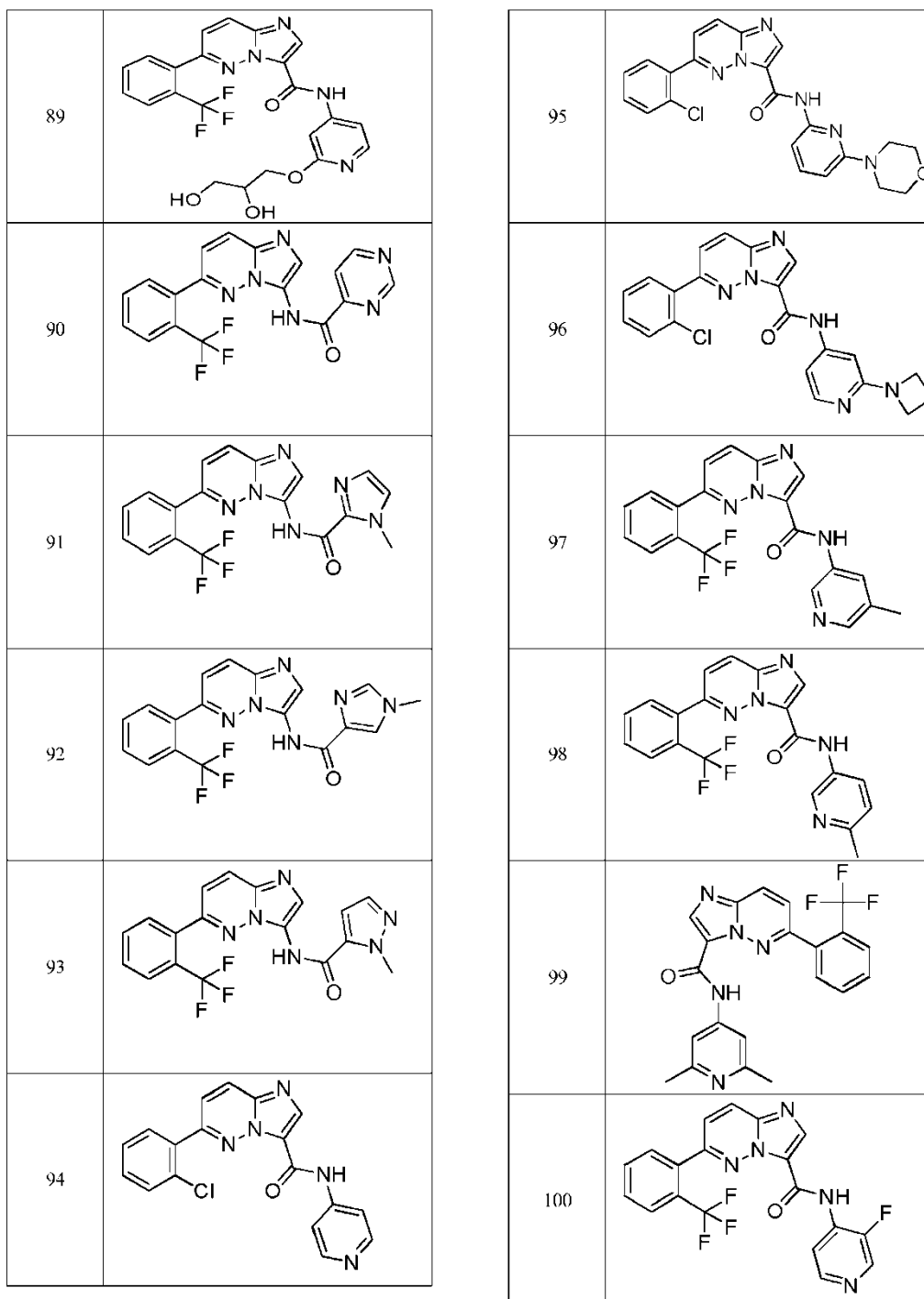
37		43	
38		44	
39		45	
40		46	
41		47	
42		48	

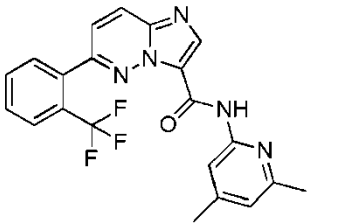
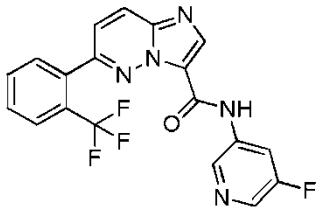
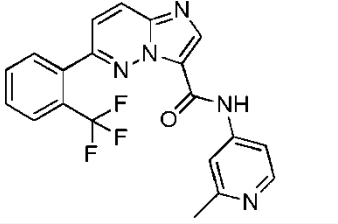
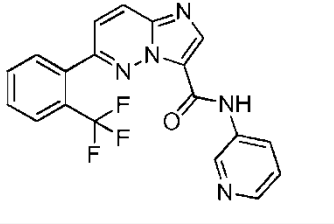
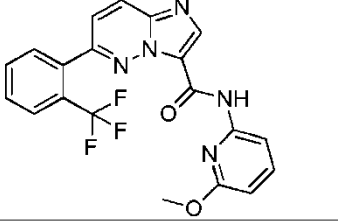
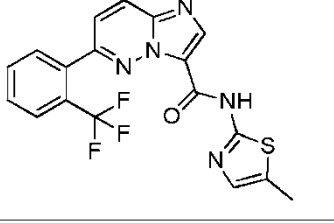
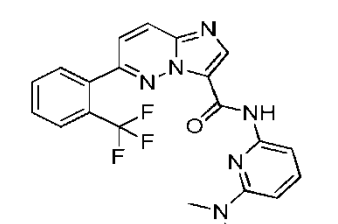
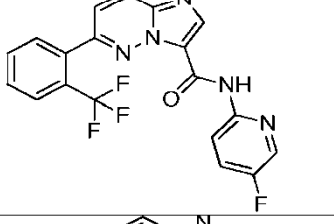
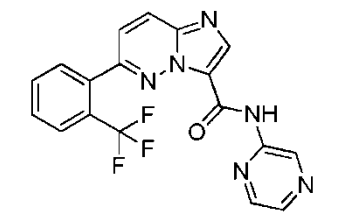
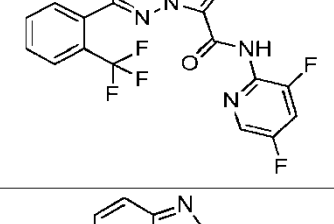
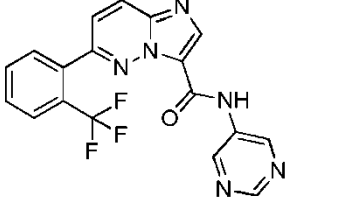
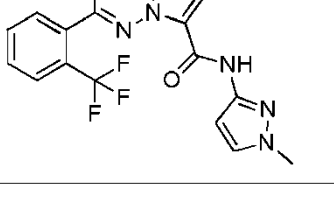
49		55	
50		56	
51		57	
52		58	
53		59	
54		60	

61		70	
62		71	
63		72	
64		74	
65		75	
69		76	



77		83	
78		84	
79		85	
80		86	
81		87	
82		88	

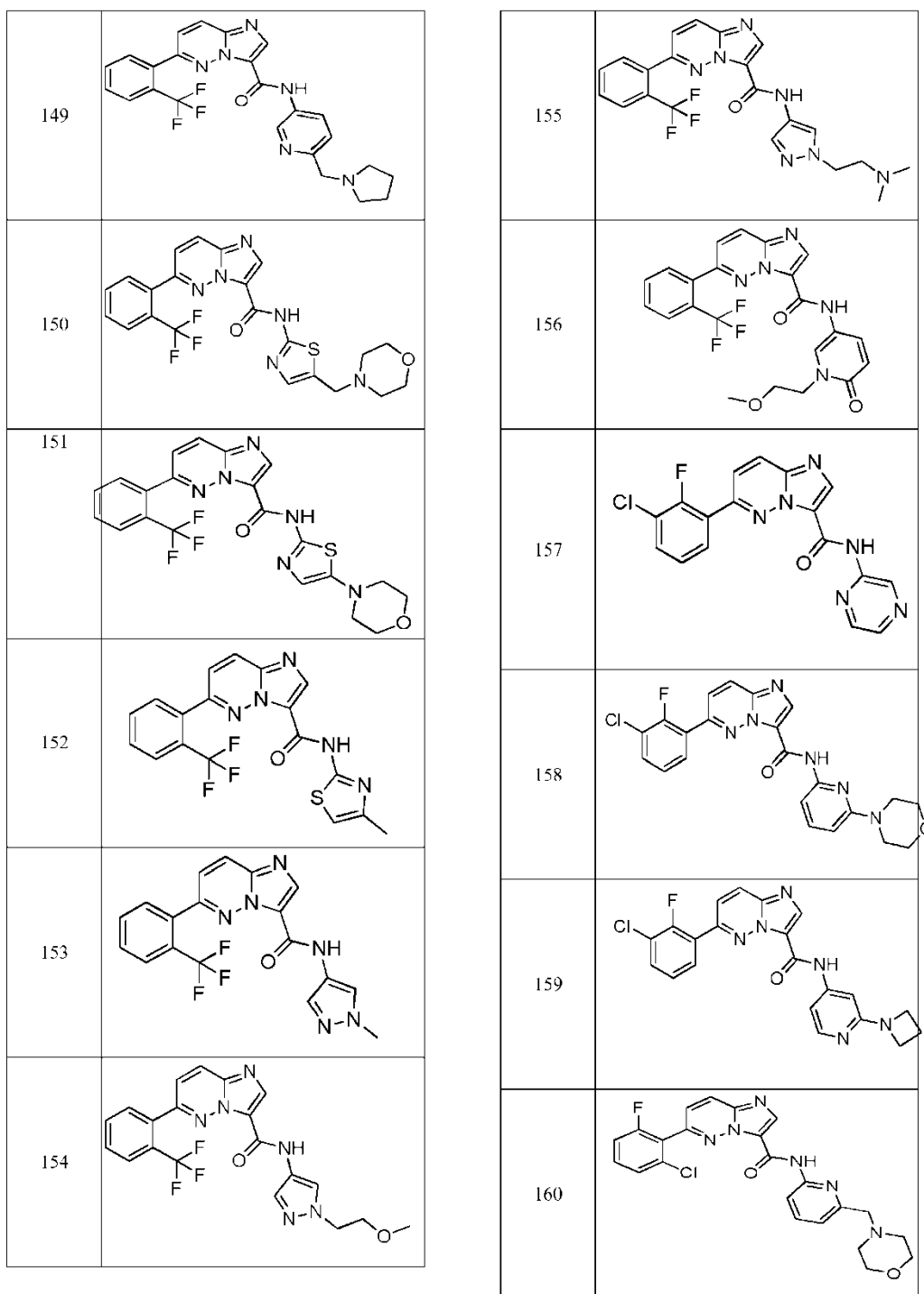


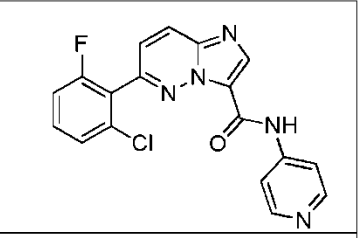
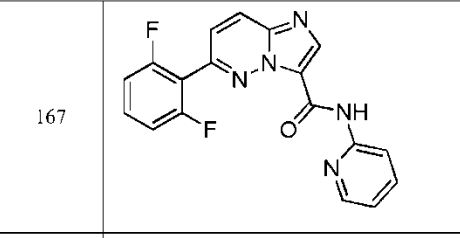
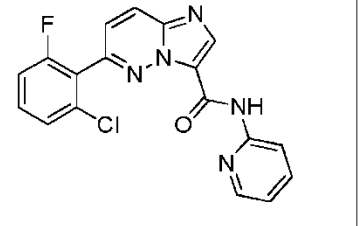
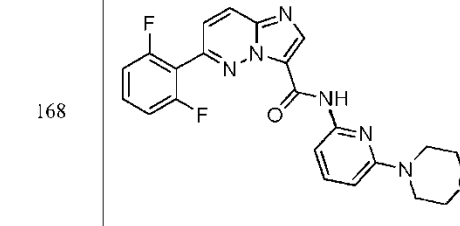
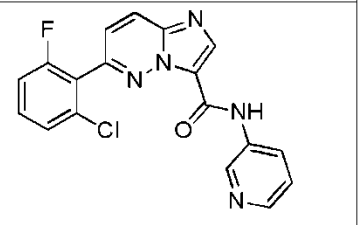
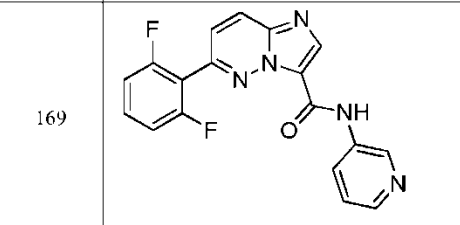
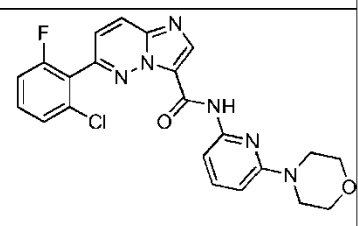
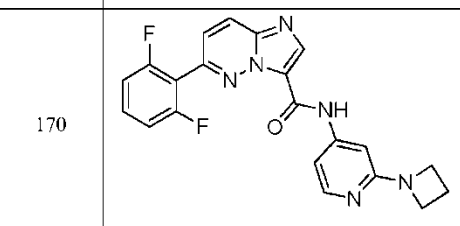
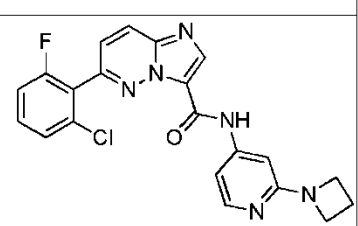
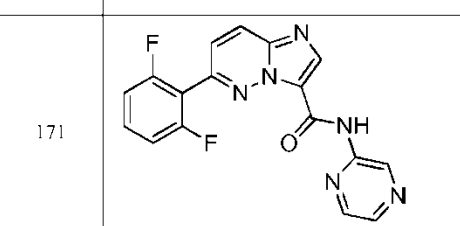
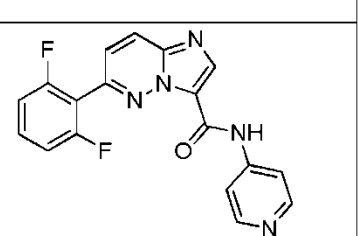
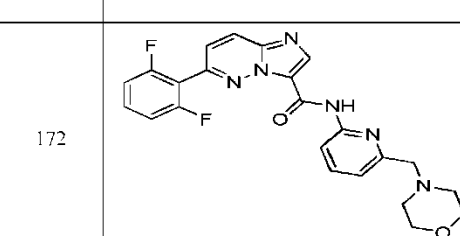
101		107	
102		108	
103		109	
104		110	
105		111	
106		112	

113		119	
114		120	
115		121	
116		122	
117		123	
118		124	

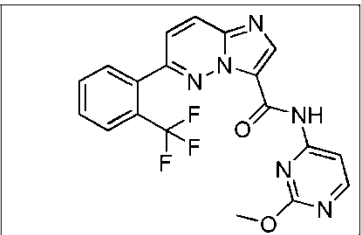
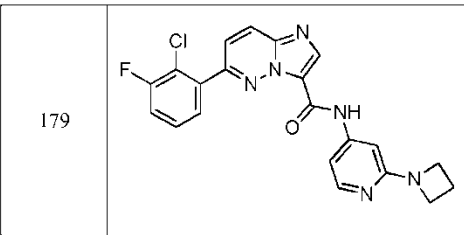
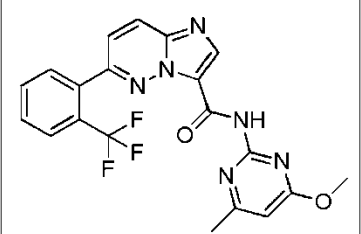
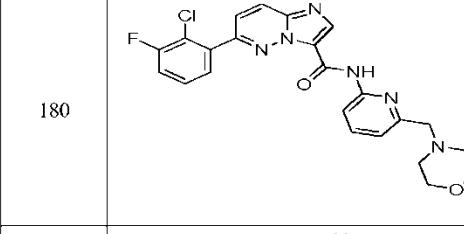
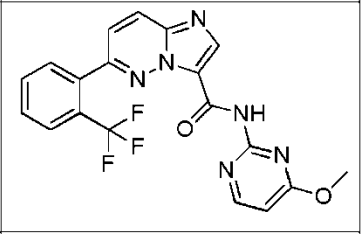
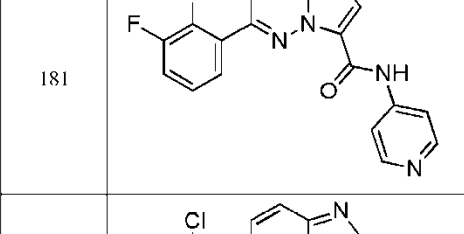
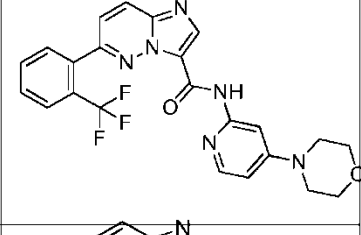
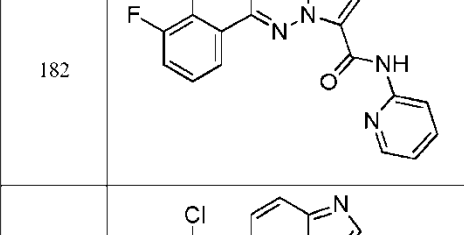
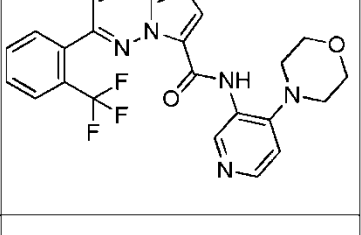
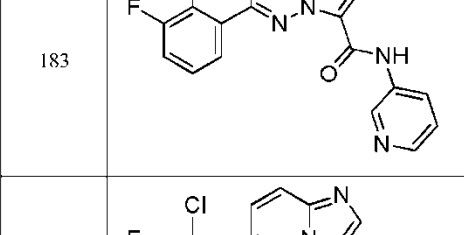
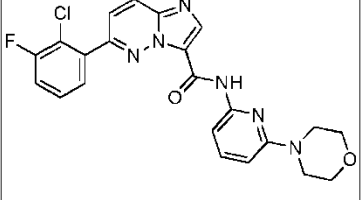
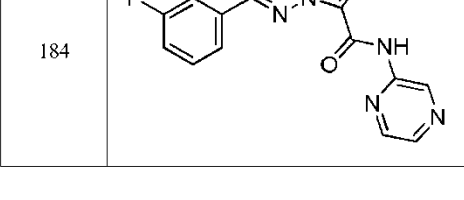
125		131	
126		132	
127		133	
128		134	
129		135	
130		136	

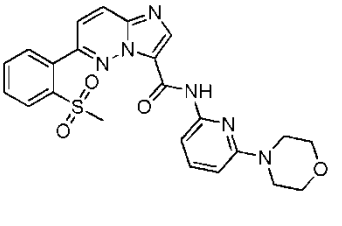
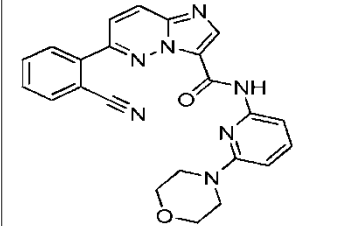
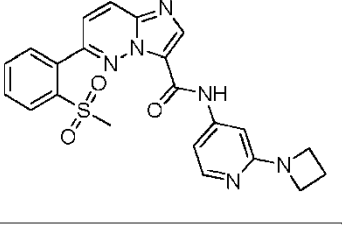
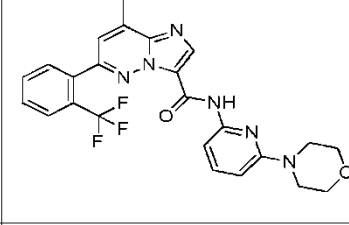
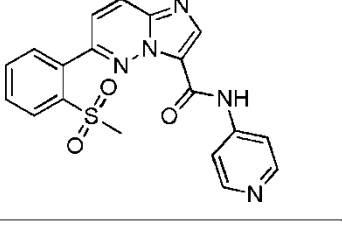
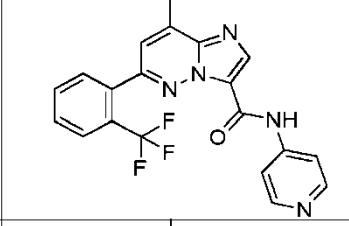
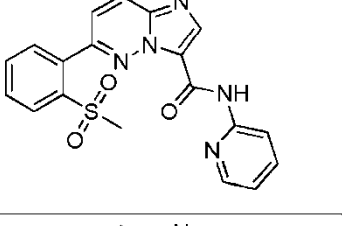
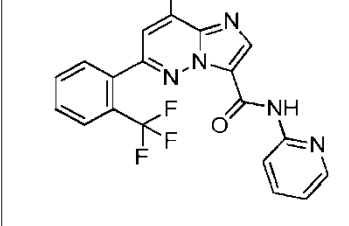
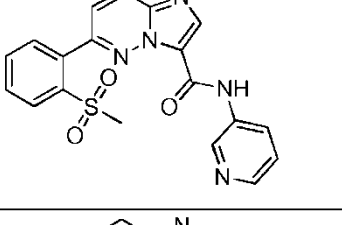
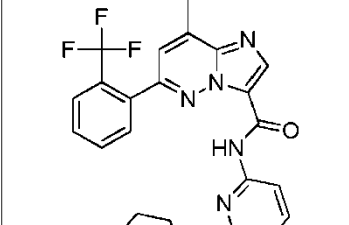
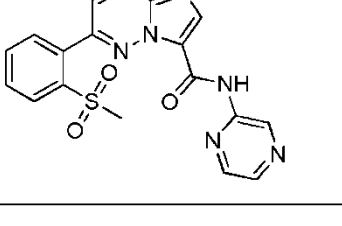
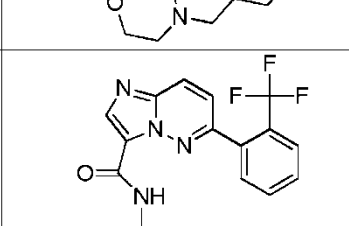
137		143	
138		144	
139		145	
140		146	
141		147	
142		148	

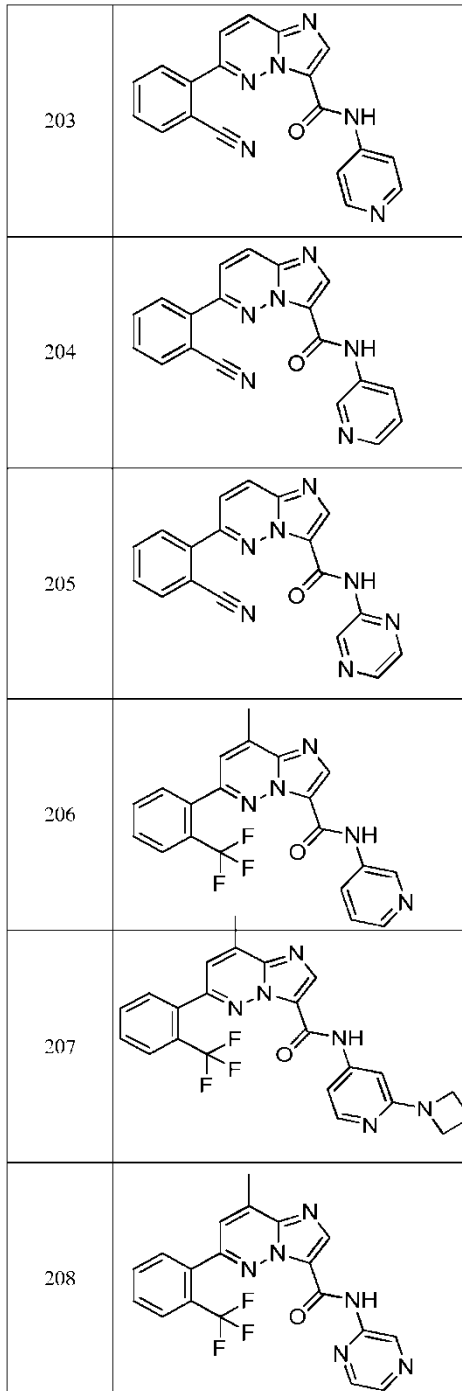
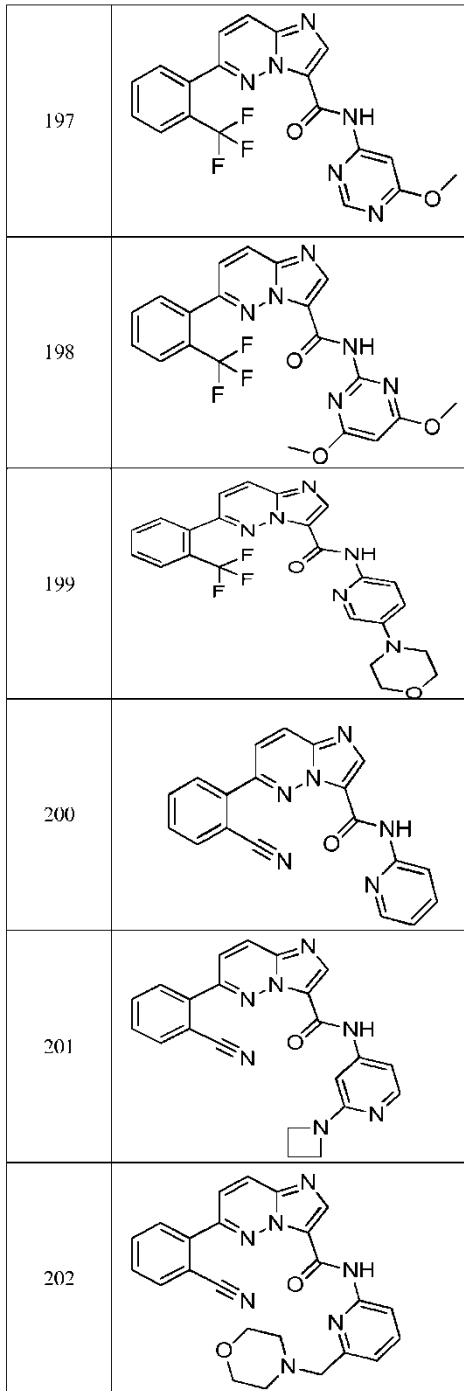


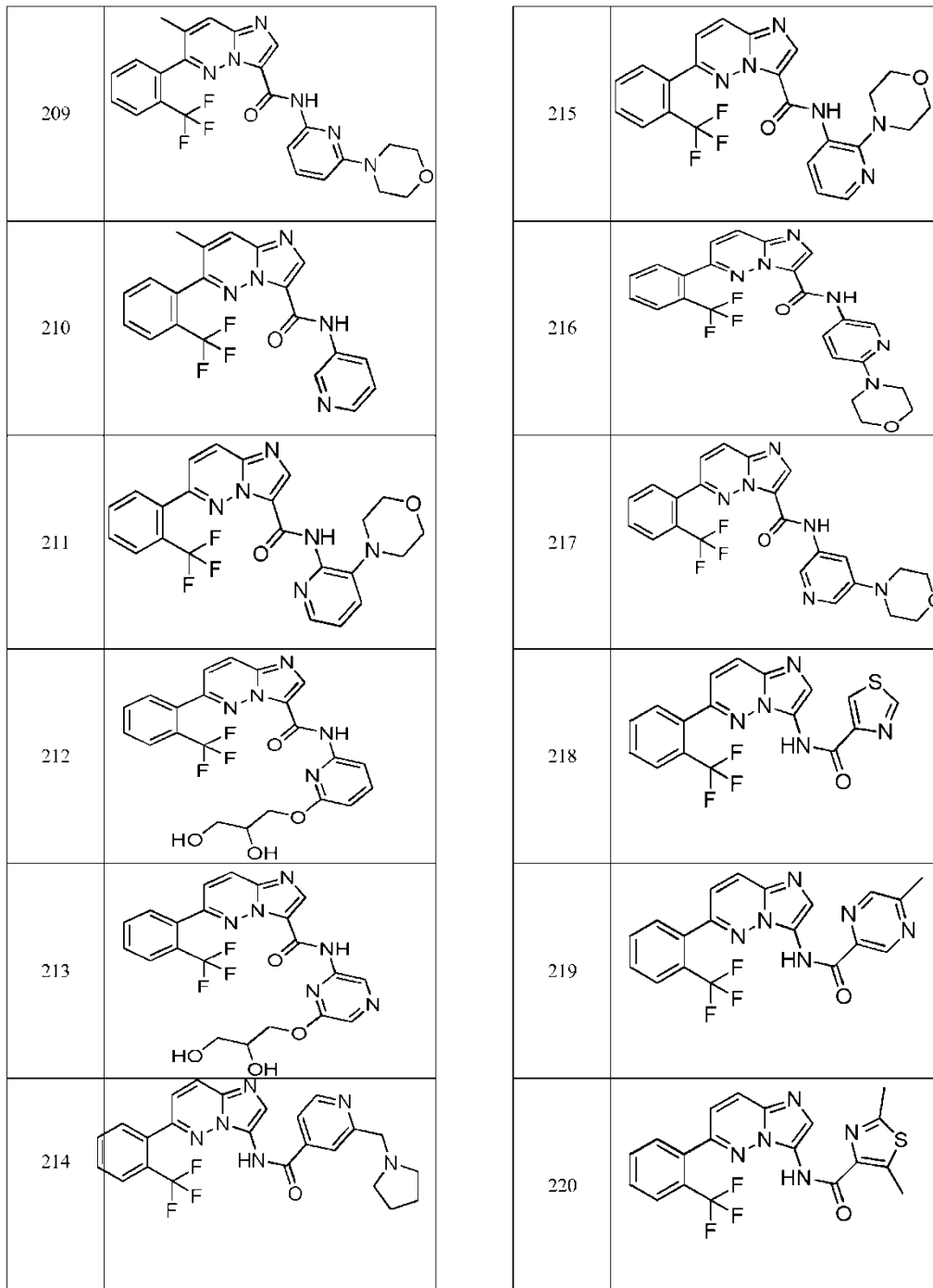
161		167	
162		168	
163		169	
164		170	
165		171	
166		172	

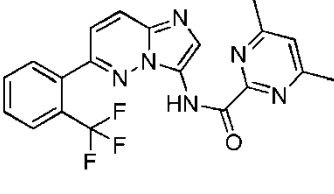
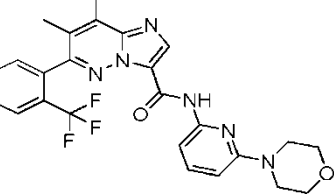
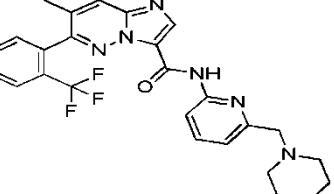
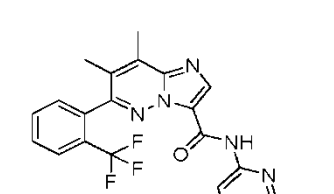
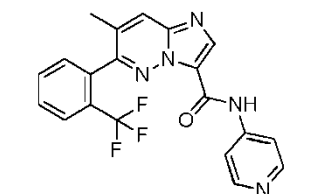
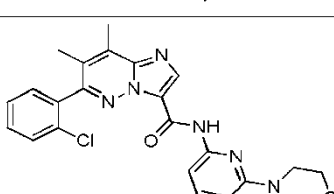
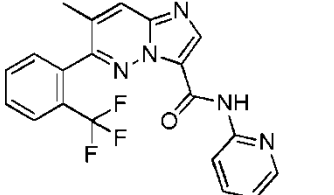
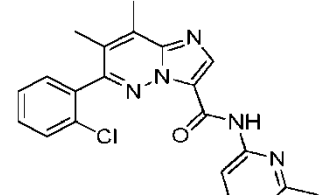
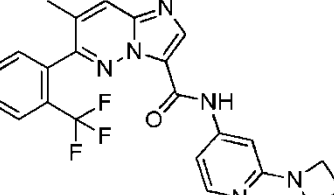
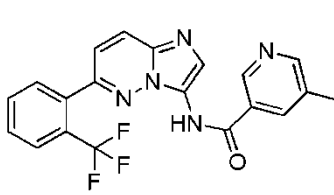
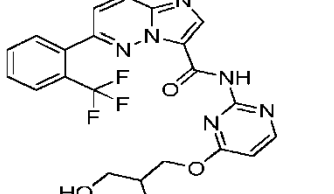
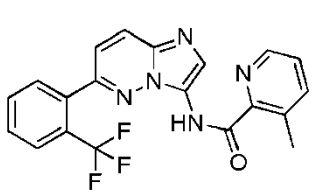


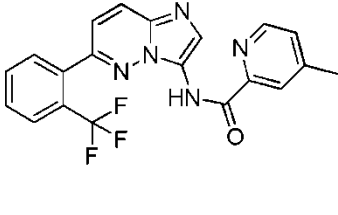
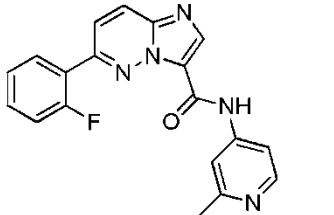
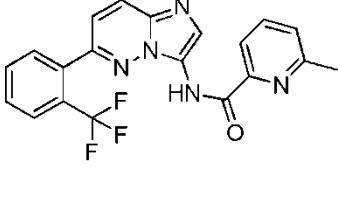
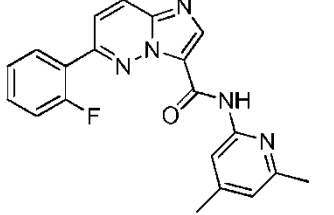
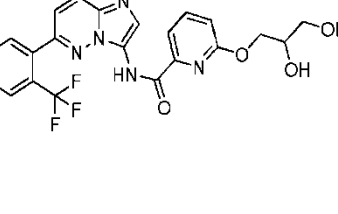
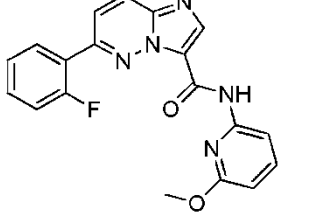
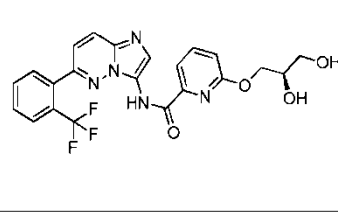
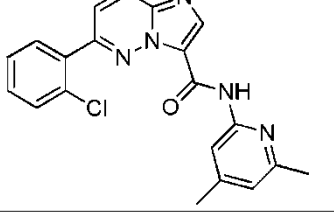
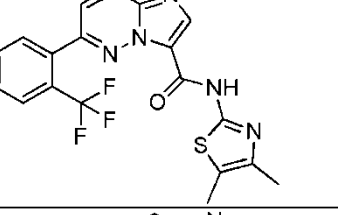
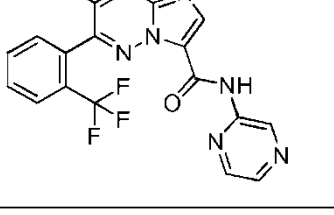
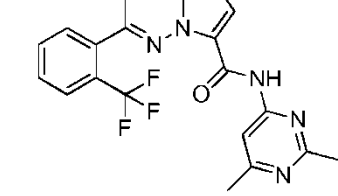
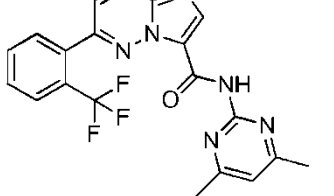
173		179	
174		180	
175		181	
176		182	
177		183	
178		184	

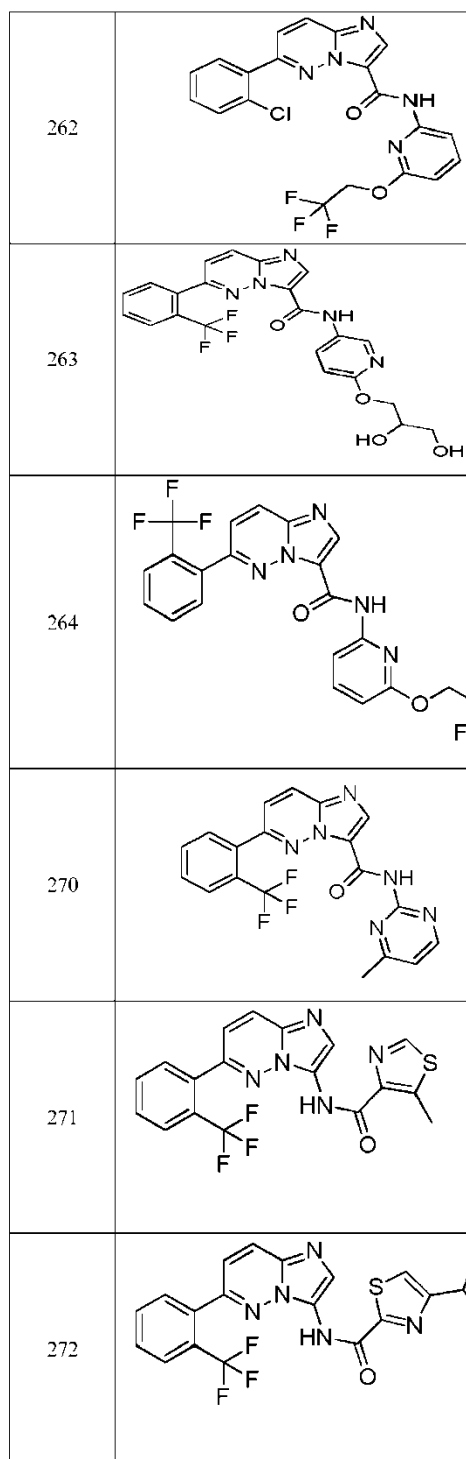
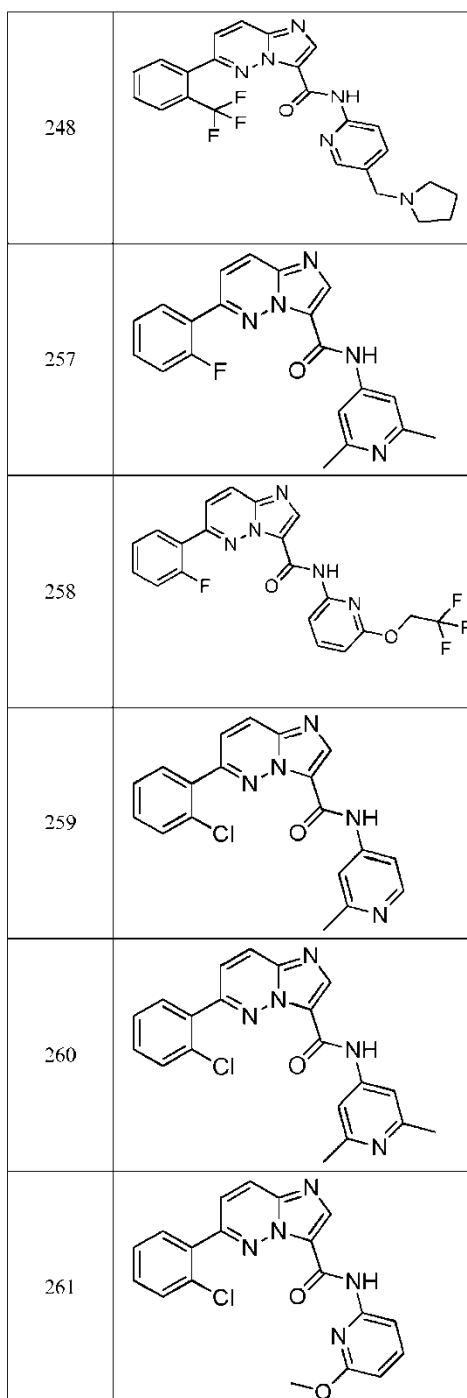
185		191	
186		192	
187		193	
188		194	
189		195	
190		196	

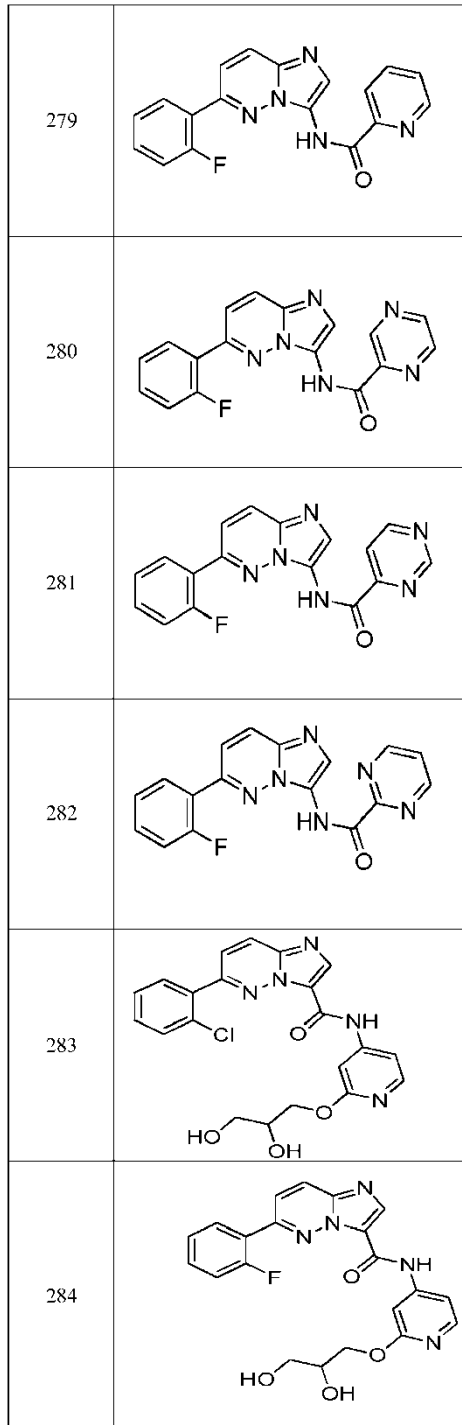
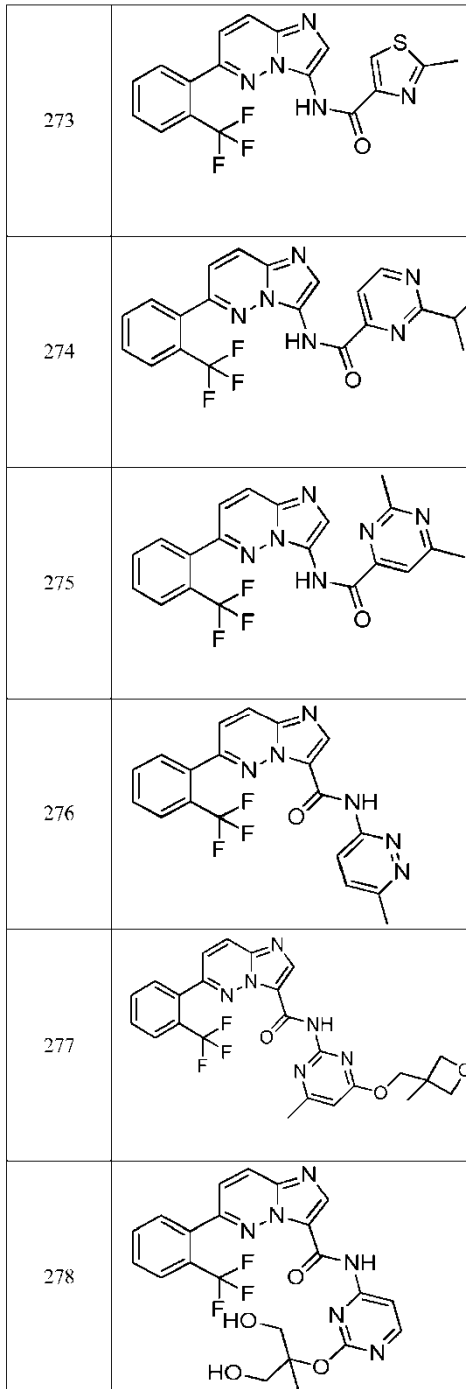




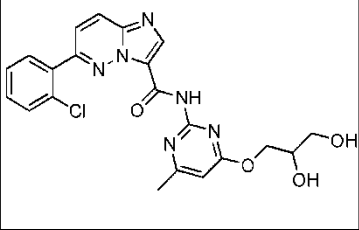
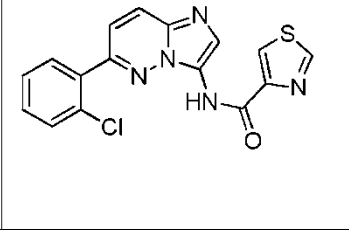
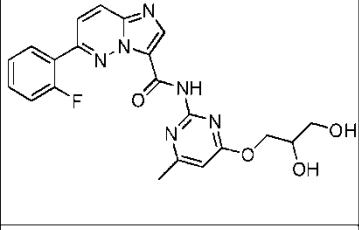
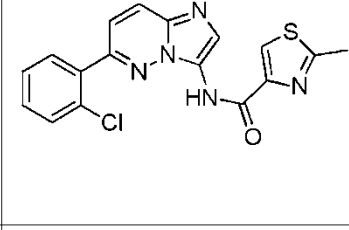
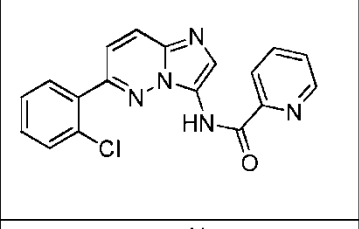
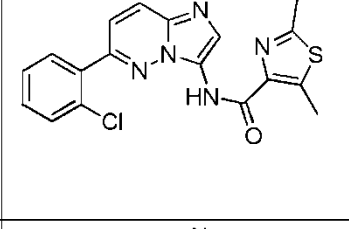
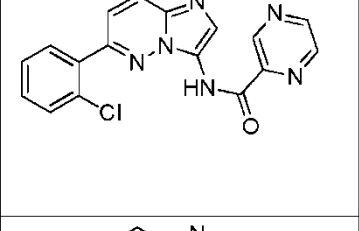
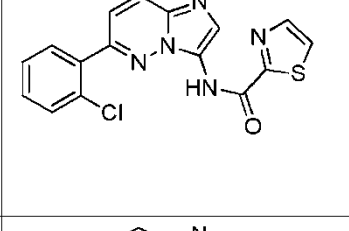
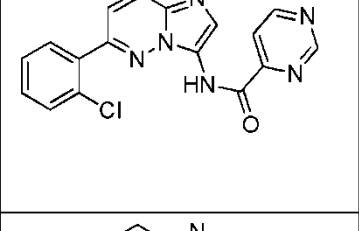
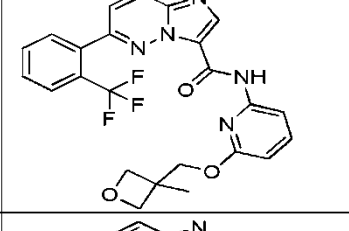
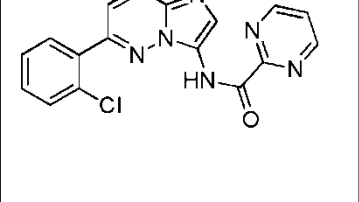
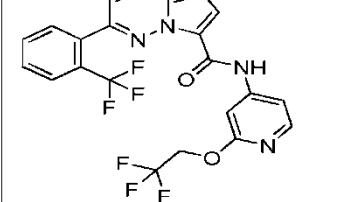
221		227	
222		228	
223		229	
224		230	
225		231	
226		232	

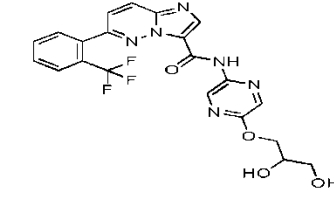
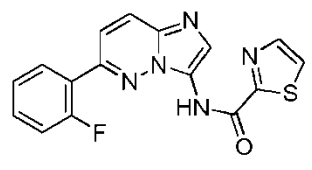
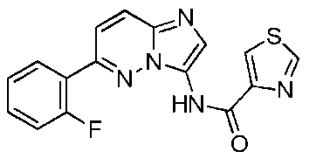
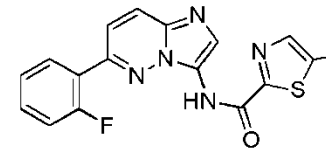
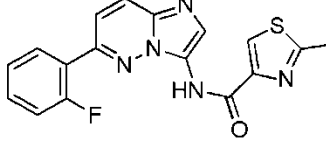
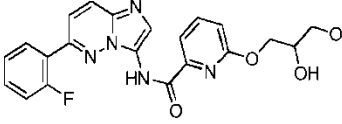
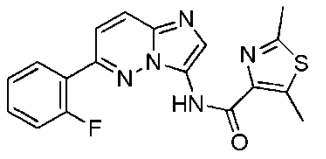
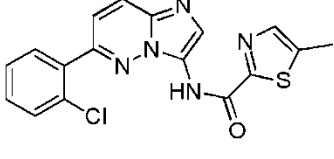
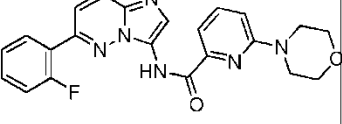
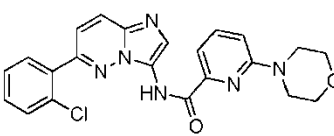
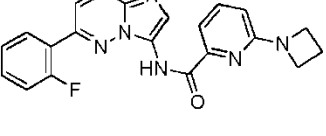
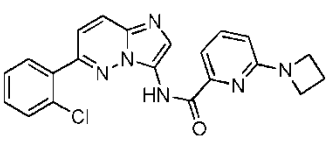
233		242	
234		243	
235		244	
236		245	
237		246	
238		247	

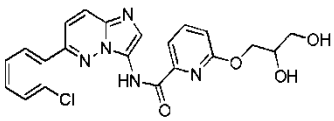
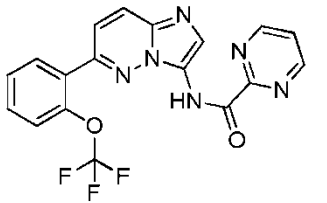
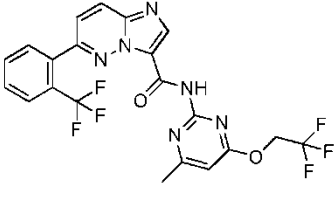
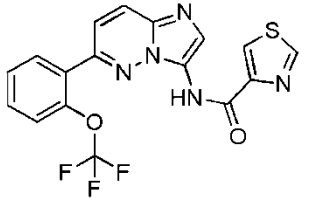
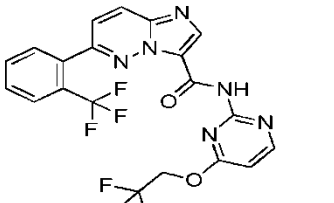
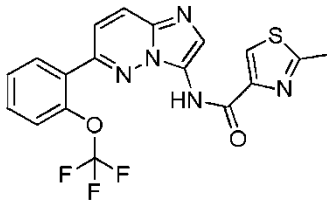
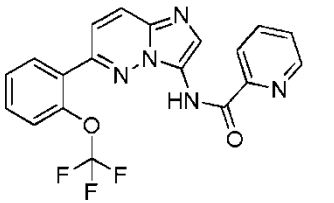
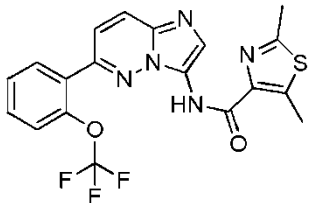
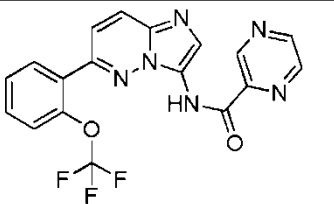
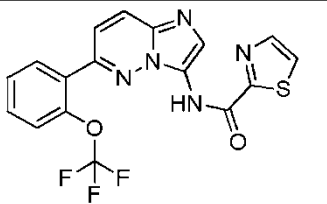
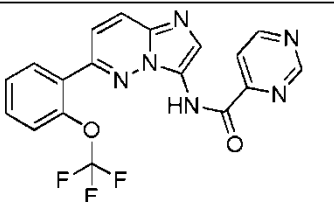
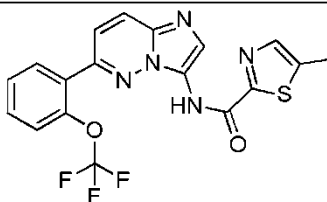


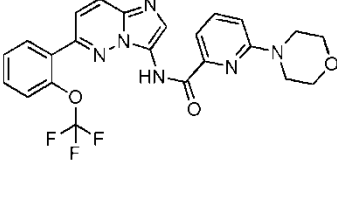
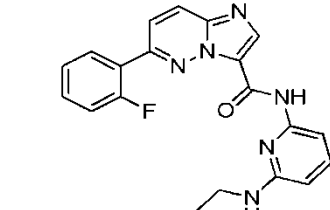
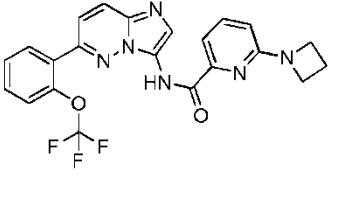
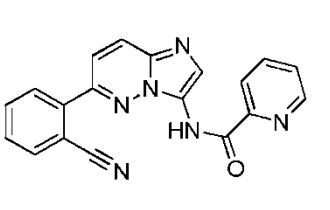
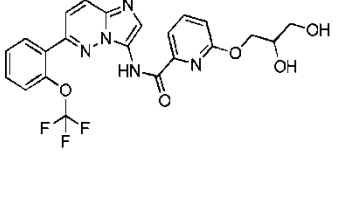
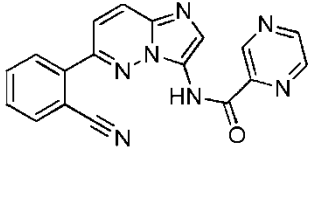
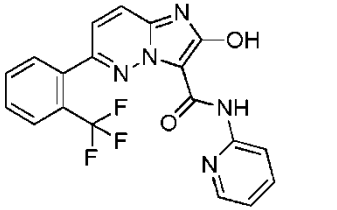
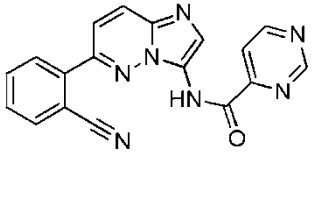
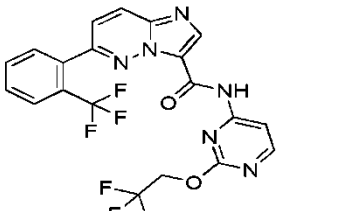
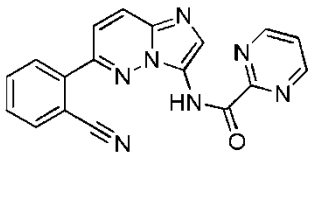
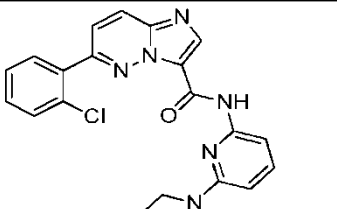
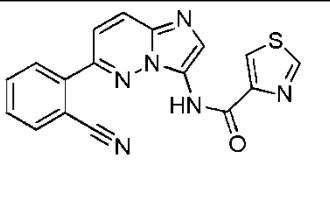


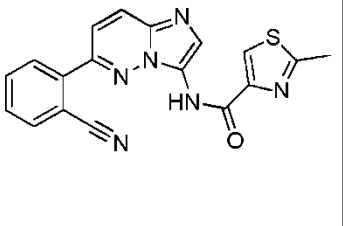
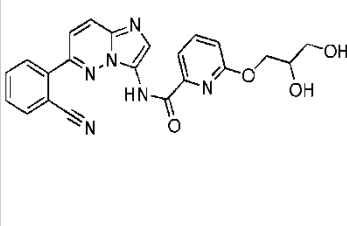
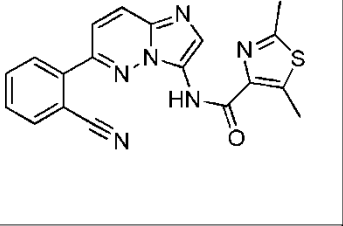
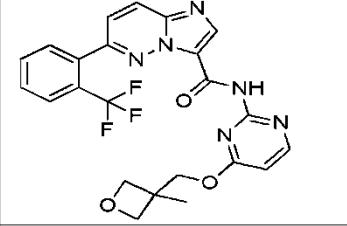
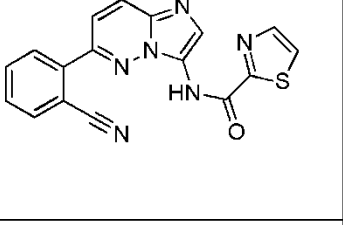
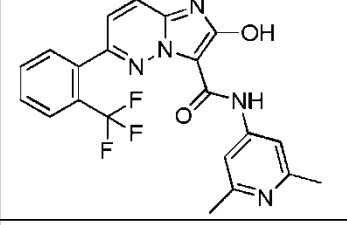
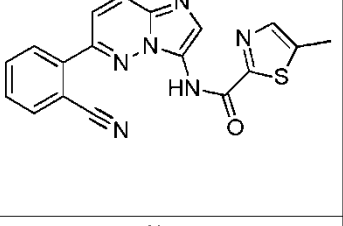
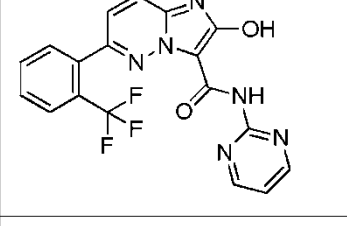
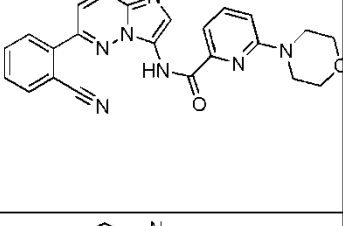
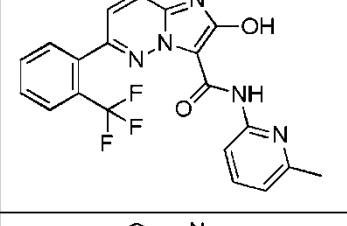
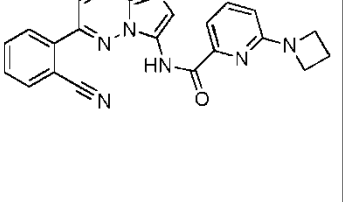
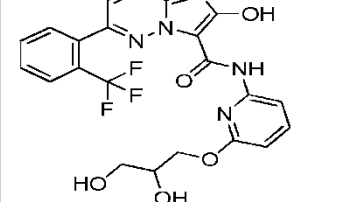


285		291	
286		292	
287		293	
288		294	
289		295	
290		296	

297		303	
298		304	
299		305	
300		306	
301		307	
302		308	

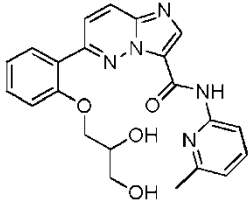
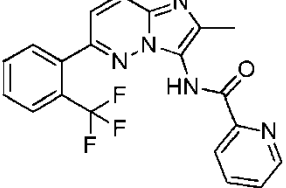
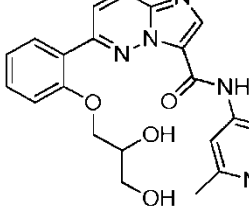
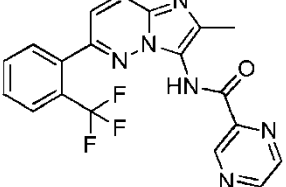
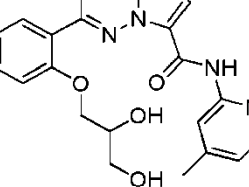
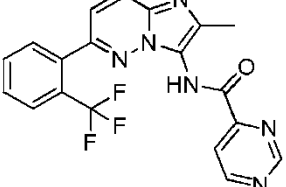
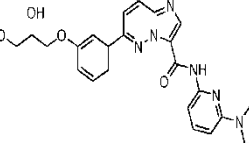
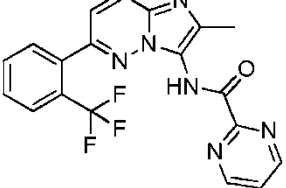
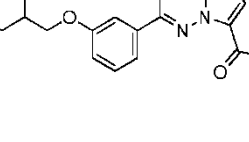
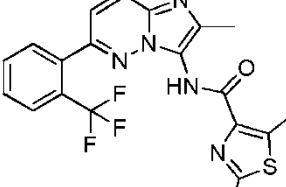
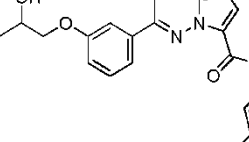
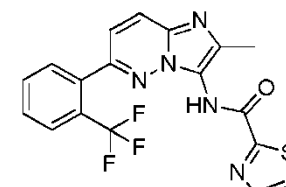
309		315	
310		316	
311		317	
312		318	
313		319	
314		320	

321		327	
322		328	
323		329	
324		330	
325		331	
326		332	

333		339	
334		340	
335		341	
336		342	
337		343	
338		344	

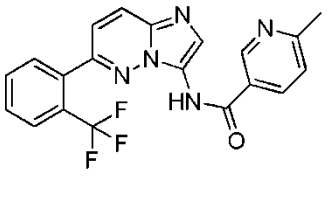
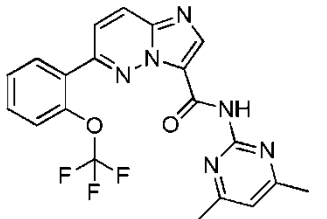
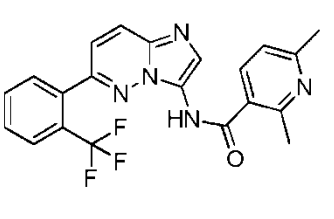
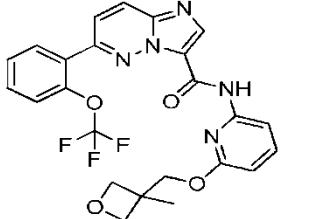
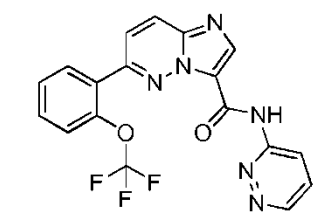
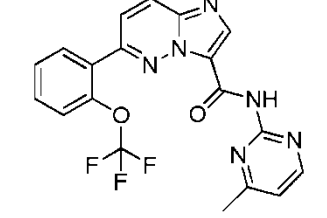
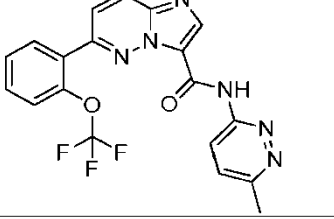
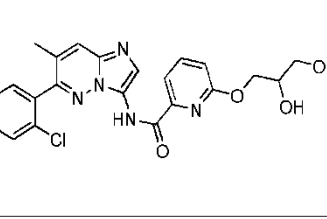
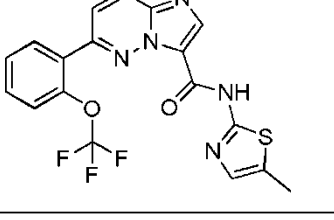
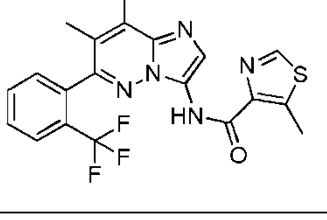
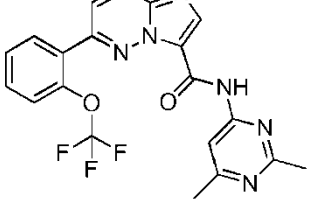
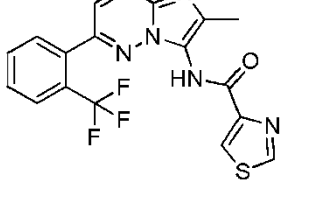
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	

357		363	
358		364	
359		365	
360		366	
361		367	
362		368	

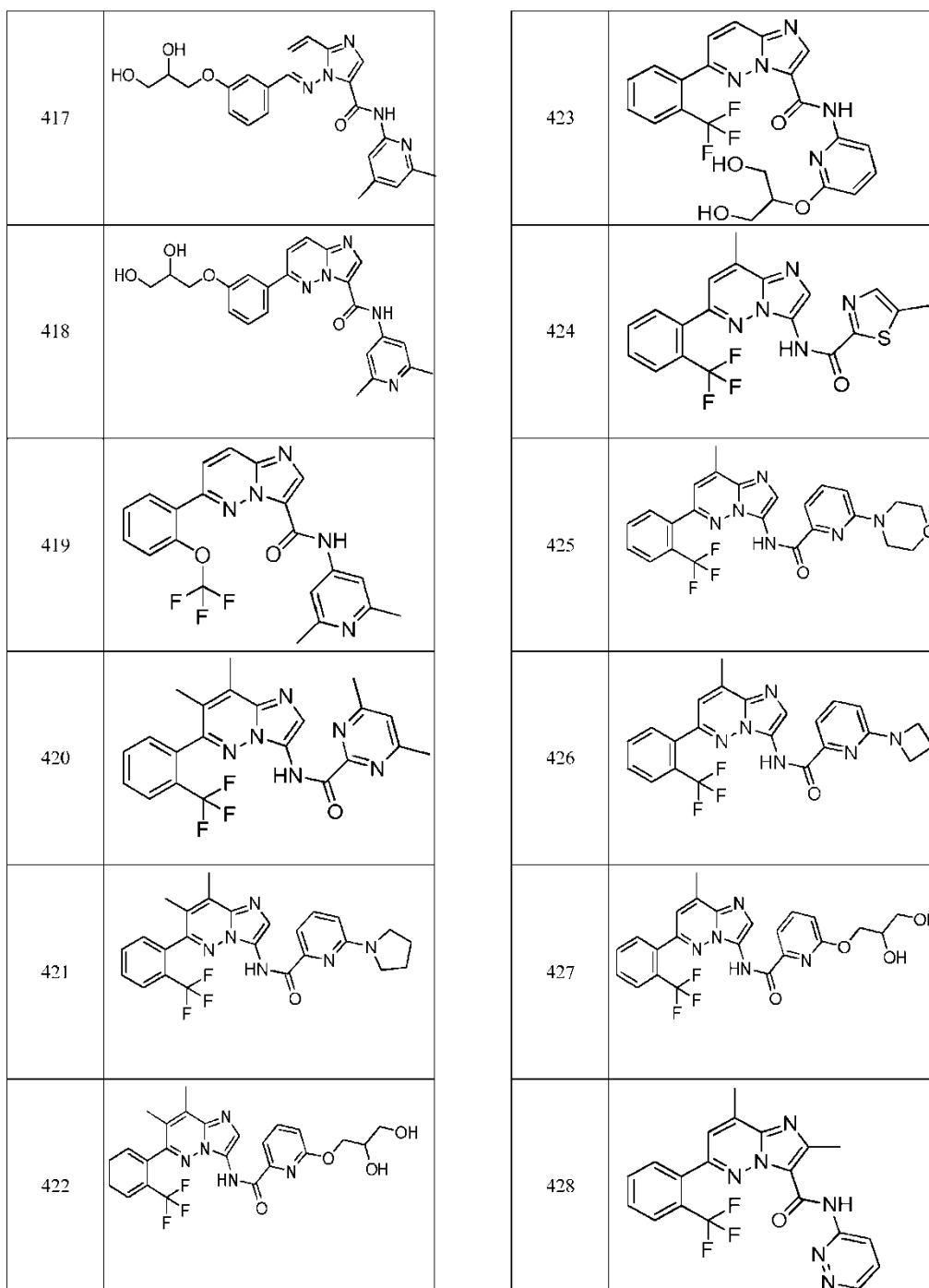
369		375	
370		376	
371		377	
372		378	
373		379	
374		380	

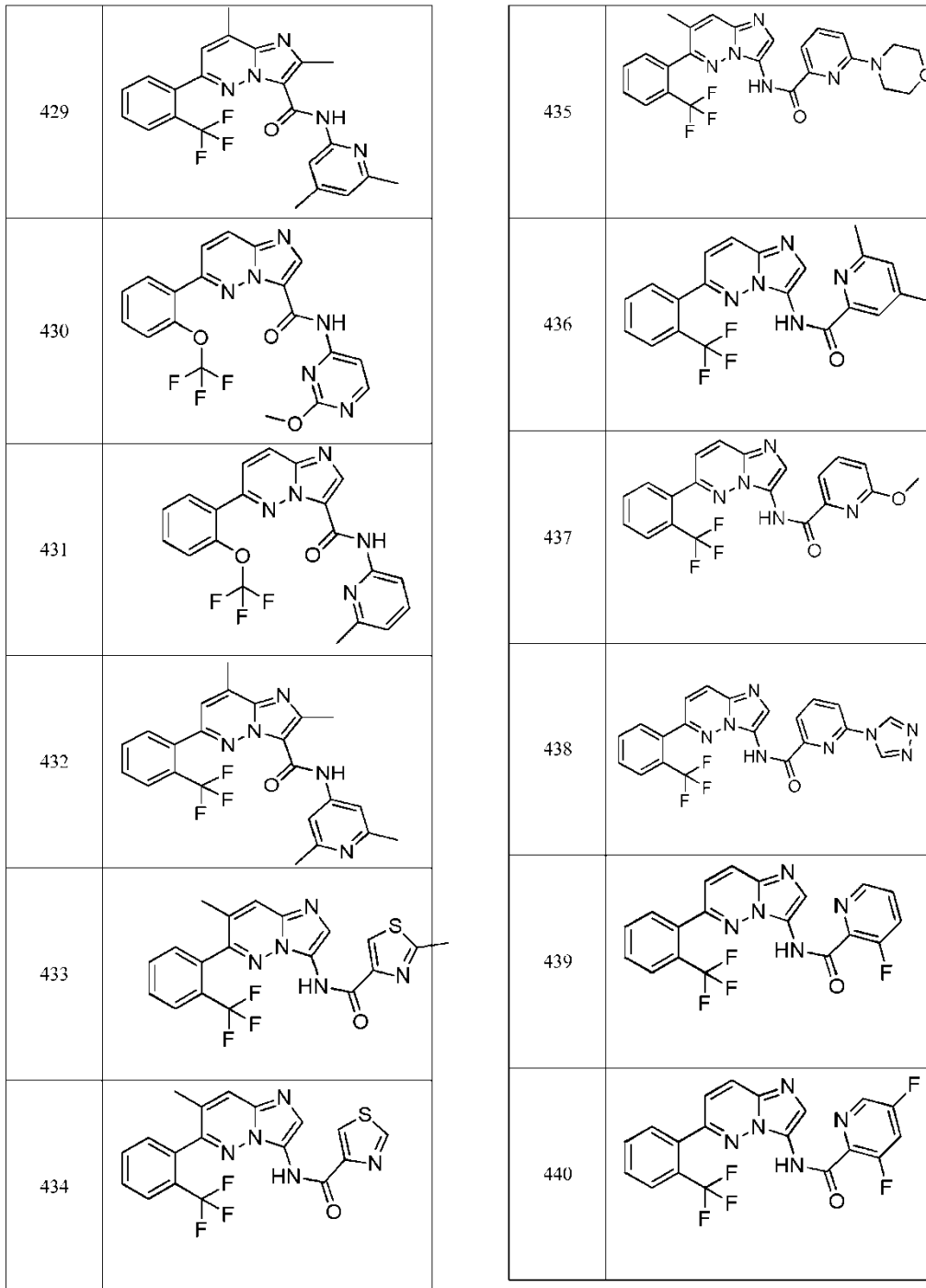


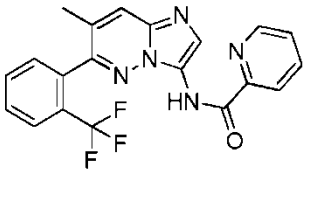
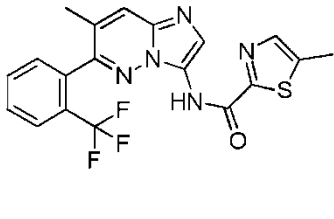
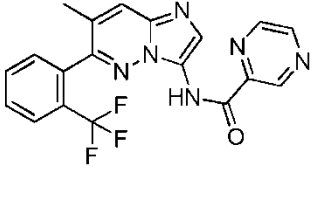
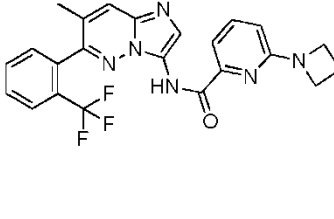
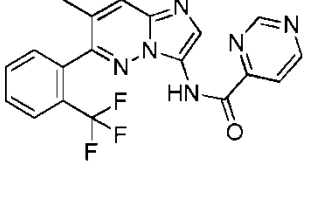
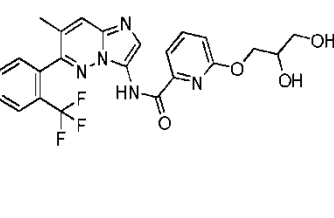
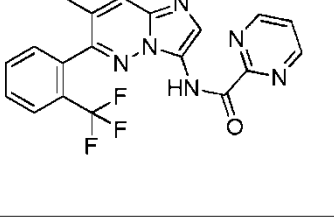
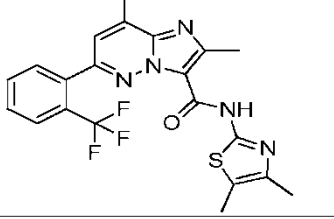
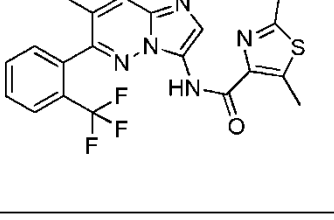
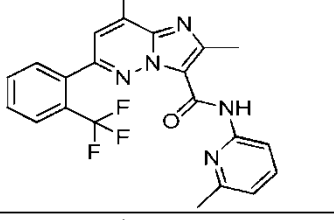
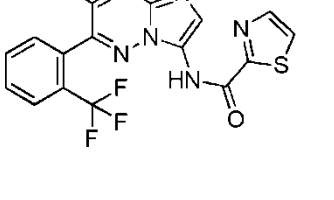
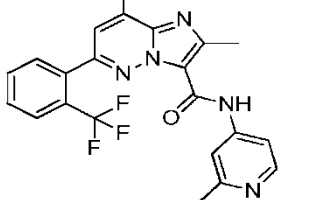
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	
391	
392	

393		399	
394		400	
395		401	
396		402	
397		403	
398		404	

405		411	
406		412	
407		413	
408		414	
409		415	
410		416	



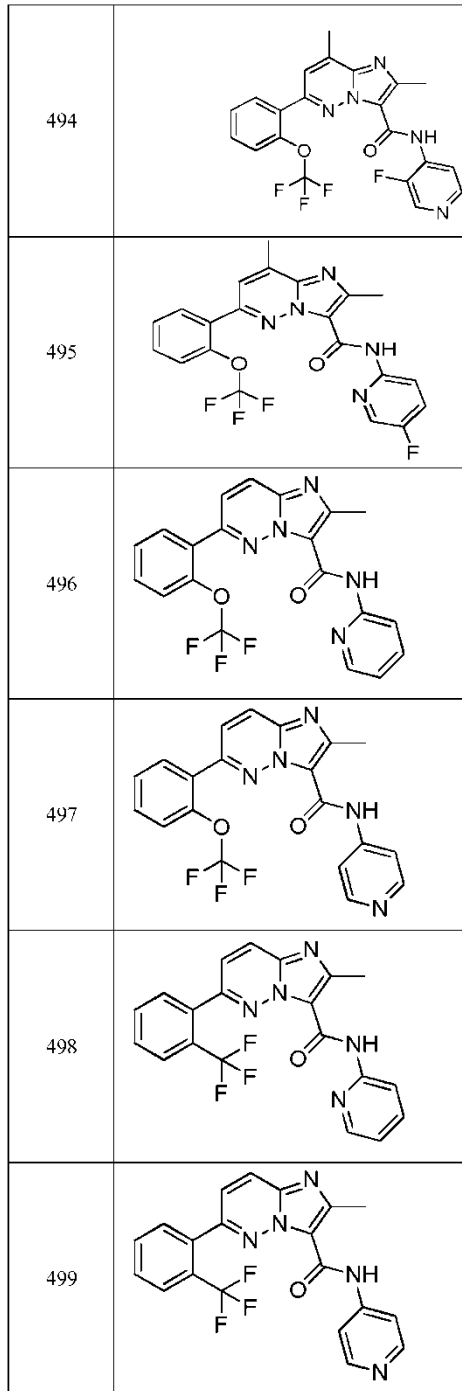
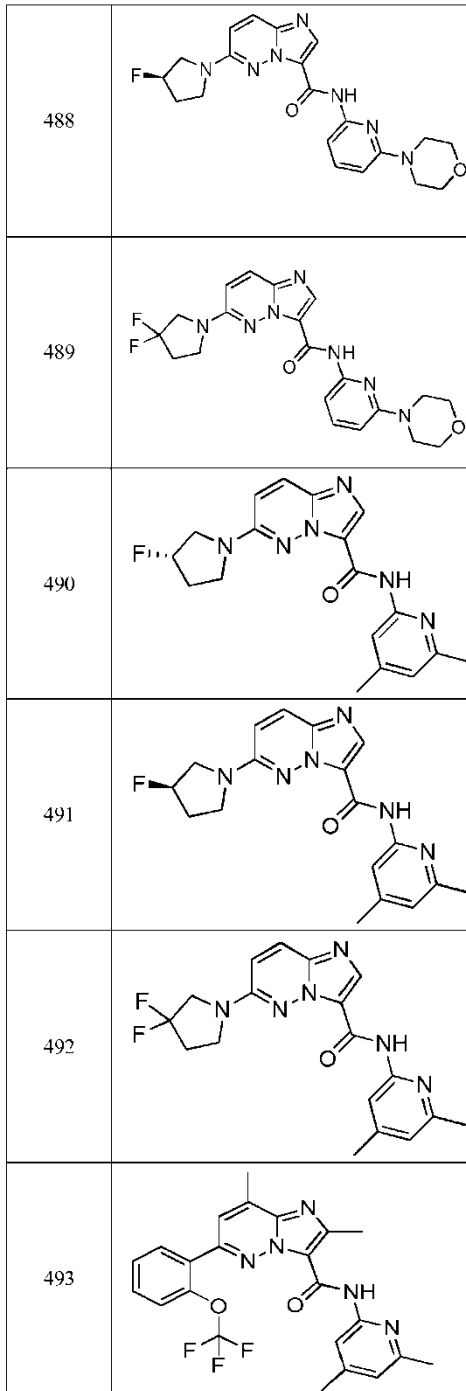


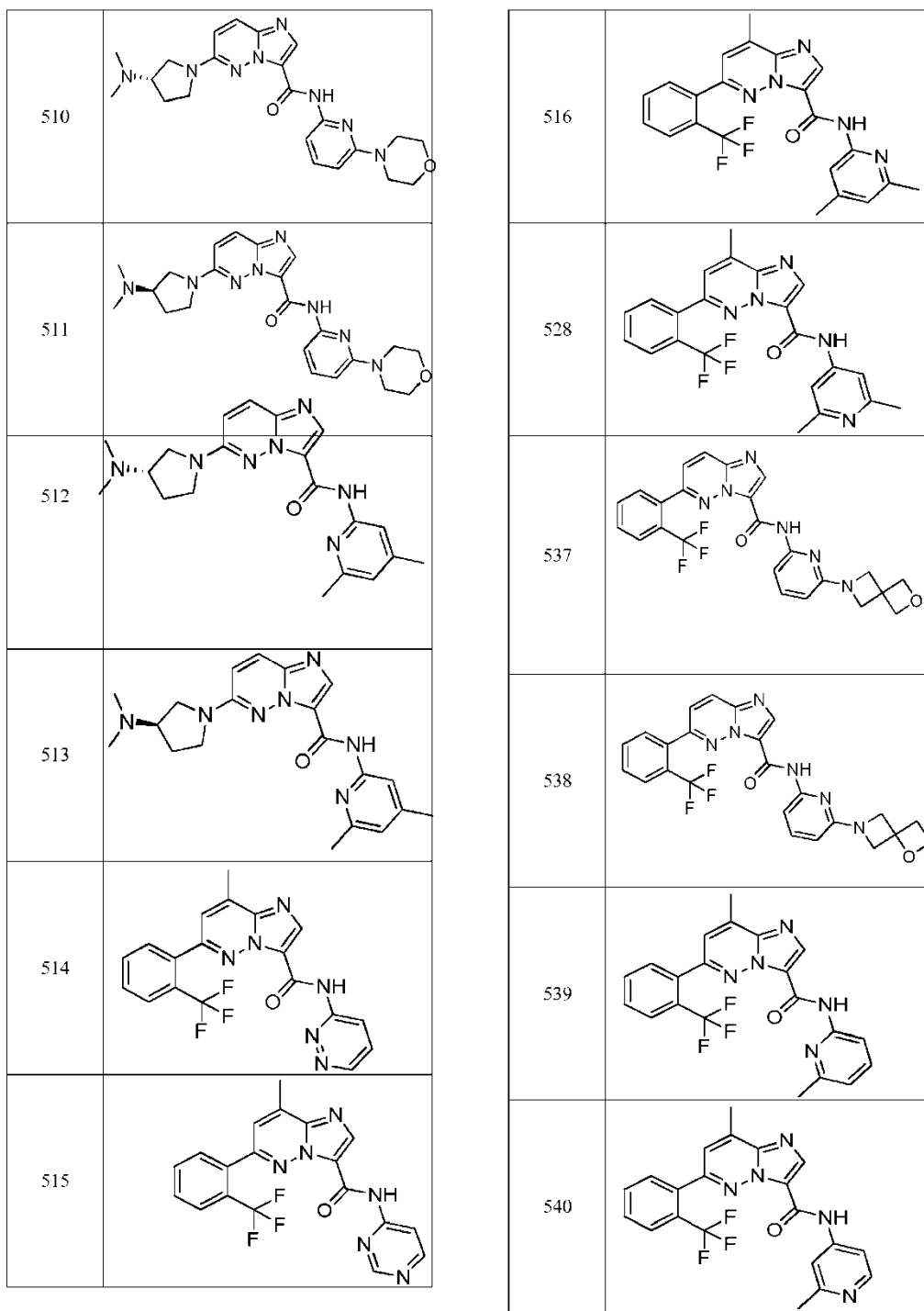
441		447	
442		448	
443		449	
444		457	
445		458	
446		459	

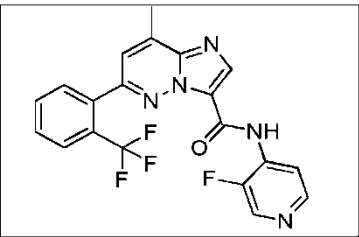
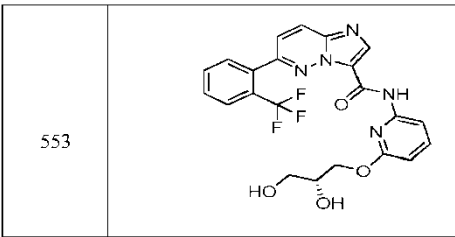
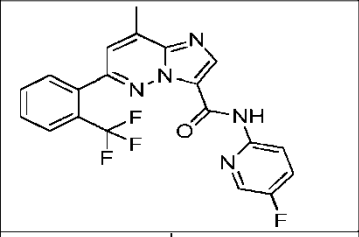
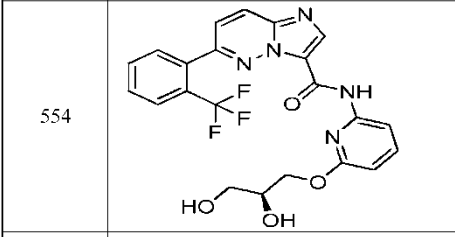
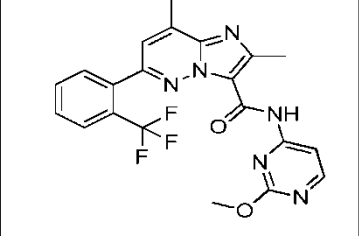
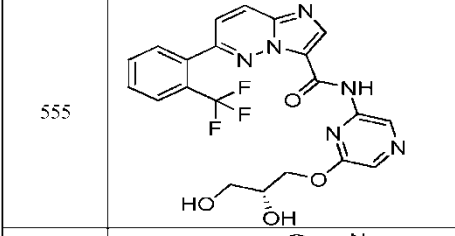
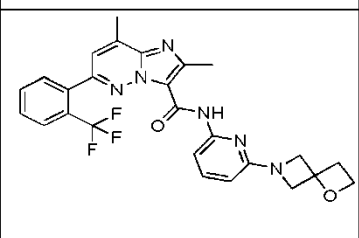
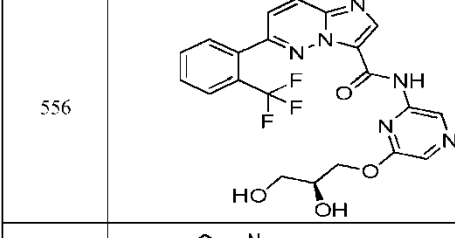
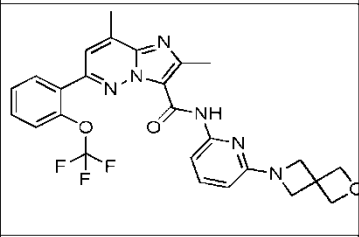
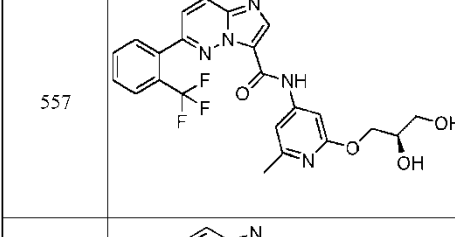
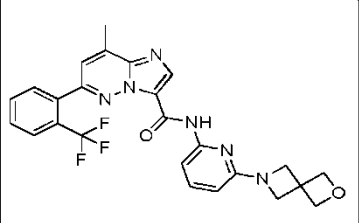
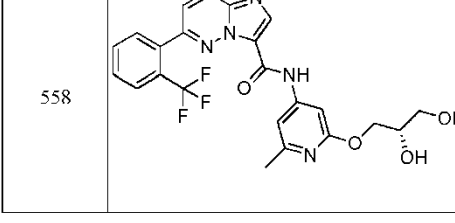
460		466	
461		467	
462		468	
463		469	
464		470	
465		471	

472		478	
473		479	
474		480	
475		481	
476		482	
477		487	





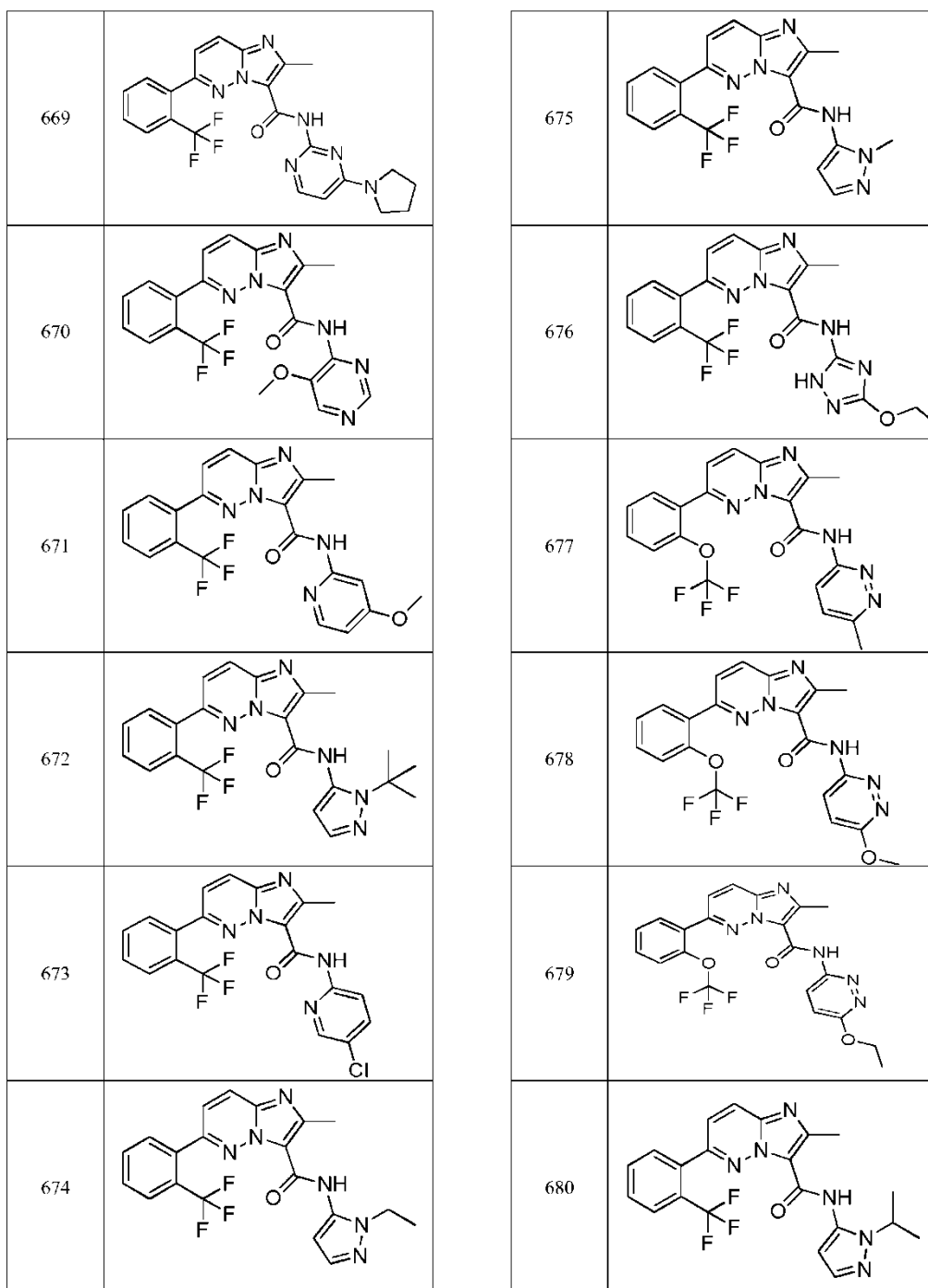


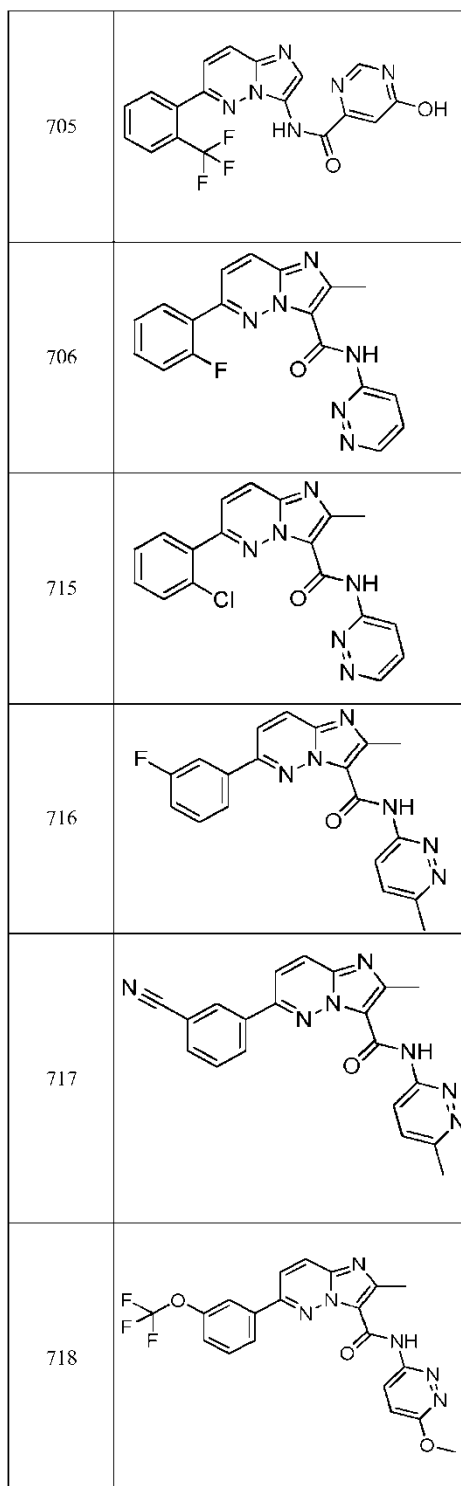
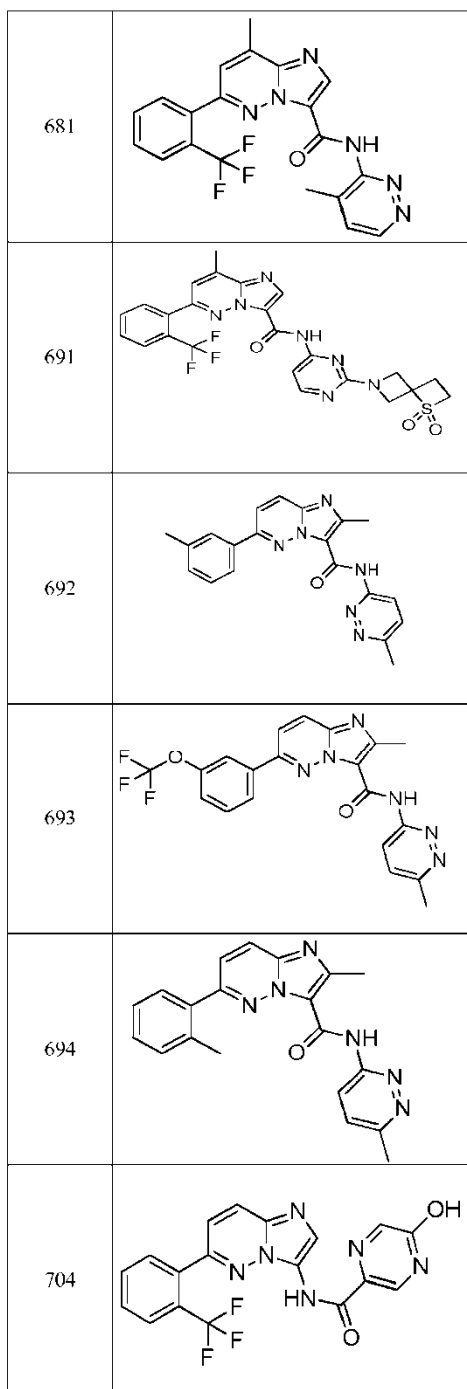
541		553	
542		554	
543		555	
544		556	
545		557	
546		558	

561		579	
562		586	
564		587	
565		588	
566		589	
578		590	

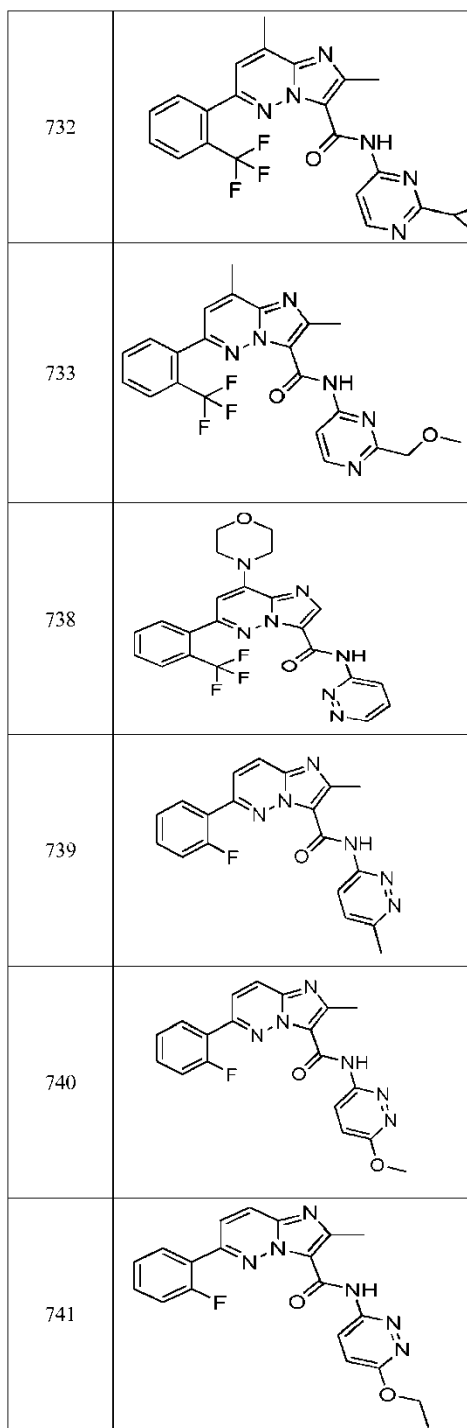
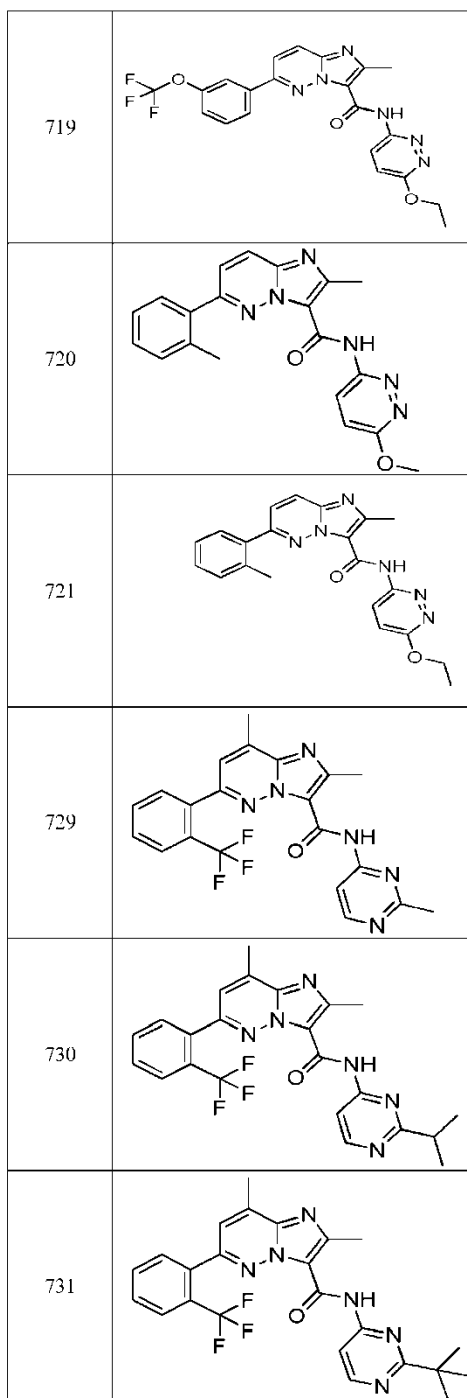
591		597	
592		598	
593		600	
594		601	
595		602	
596		615	

627		663	
634		664	
645		665	
646		666	
647		667	
662		668	

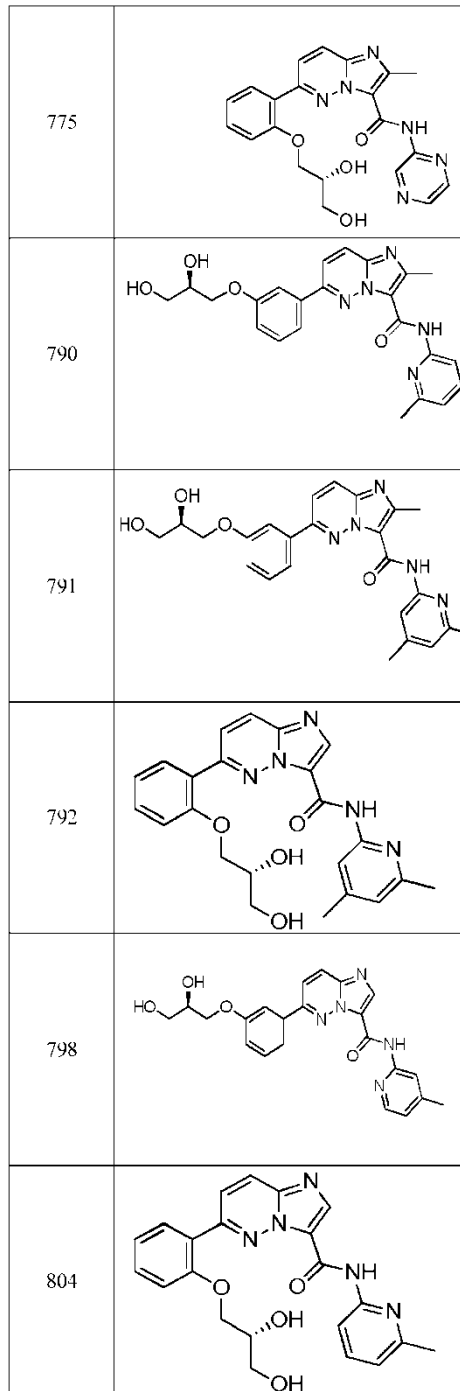
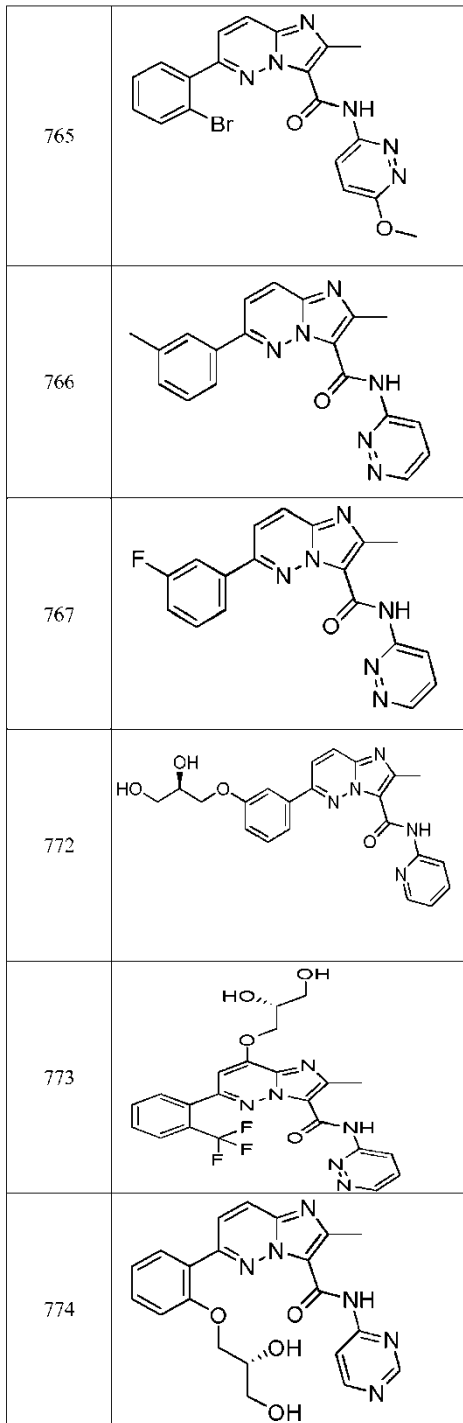


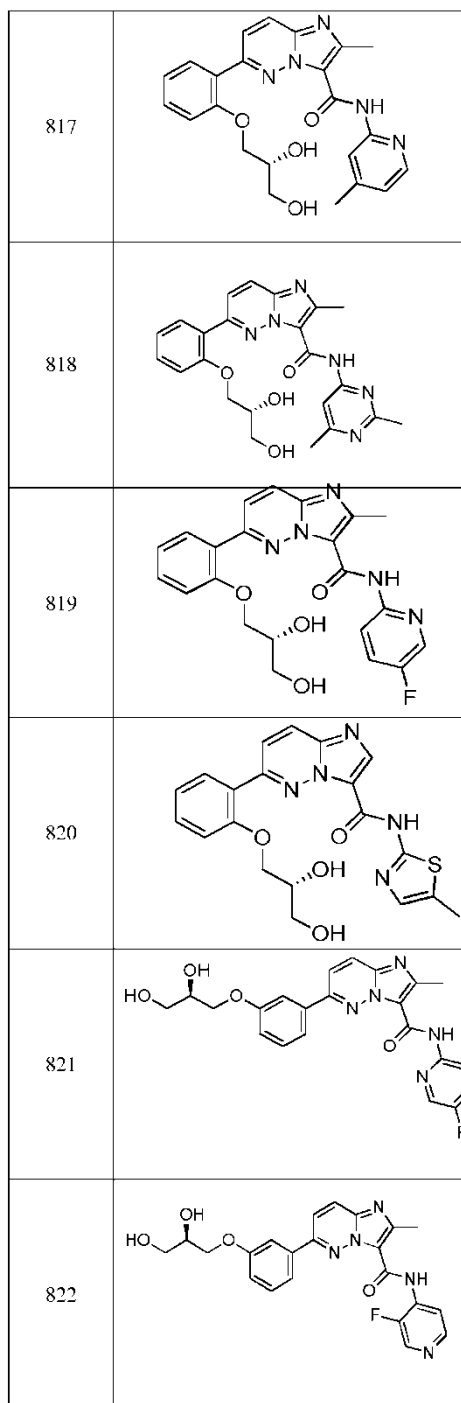
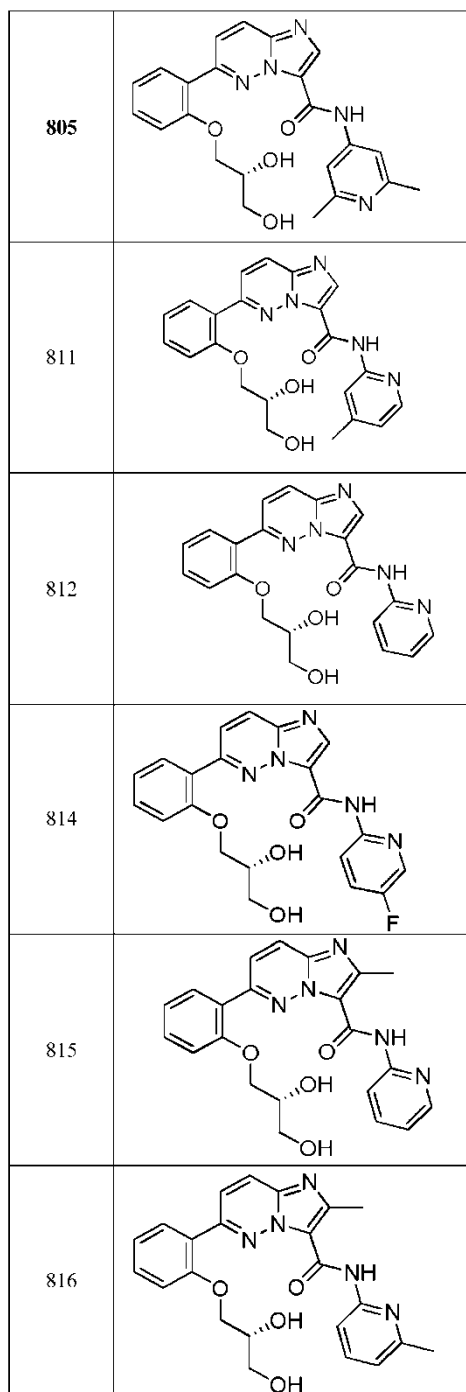


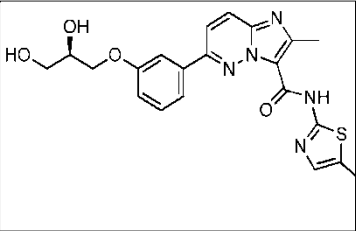
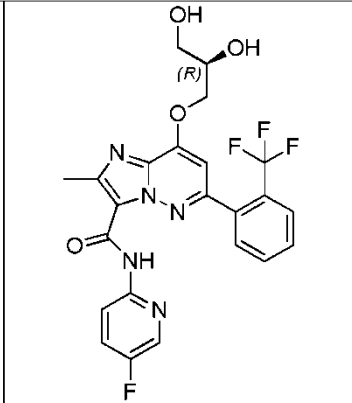
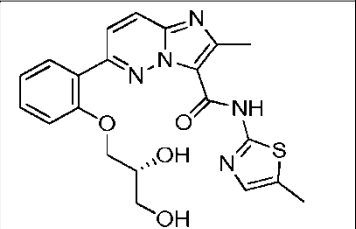
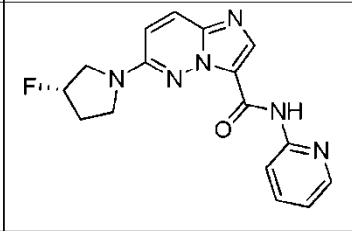
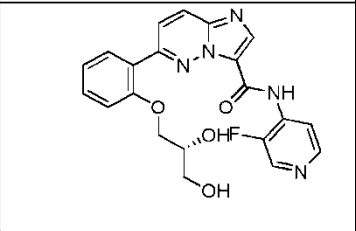
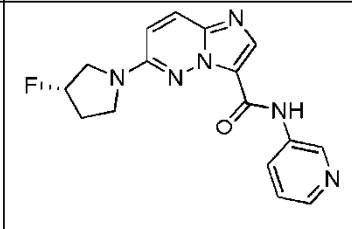
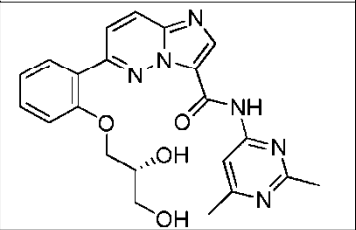
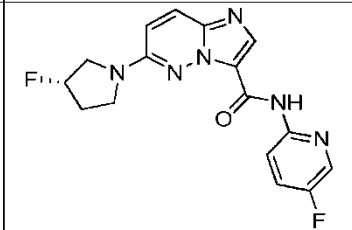
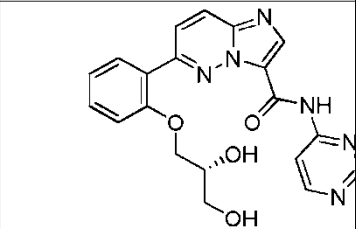
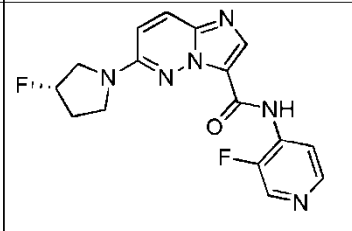
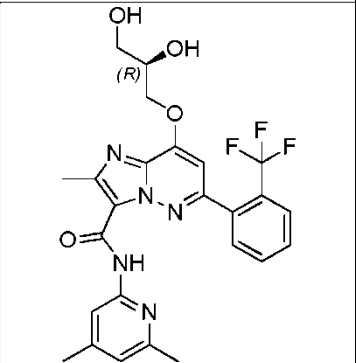


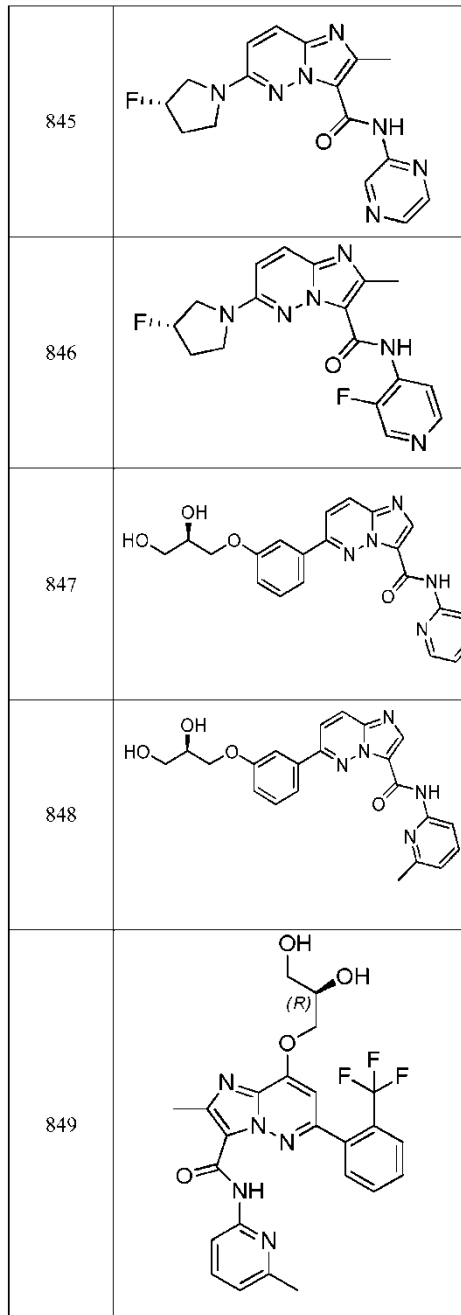
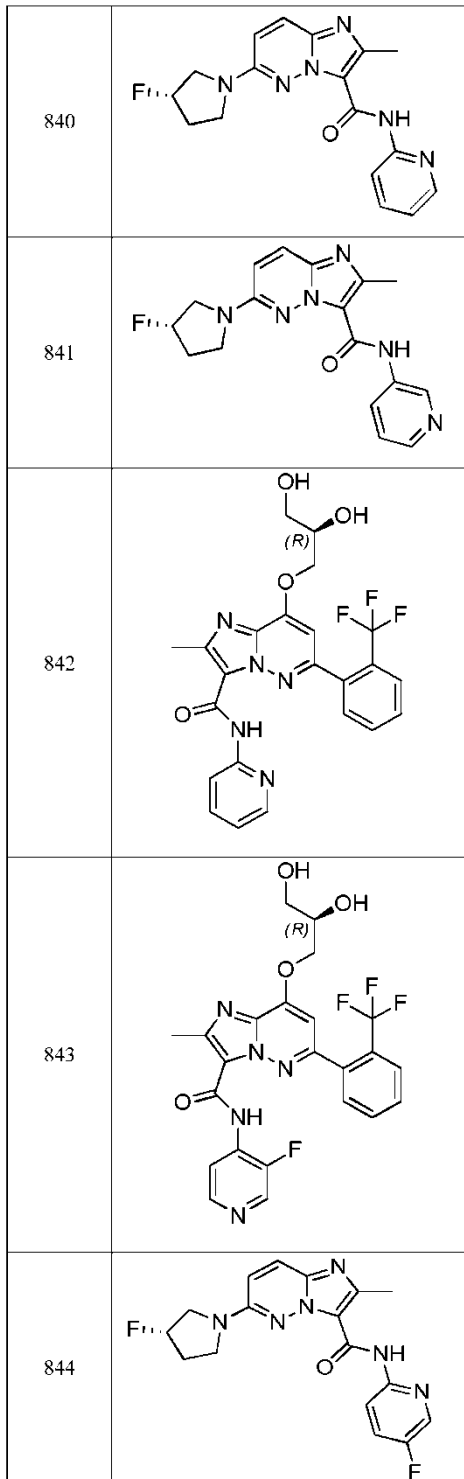


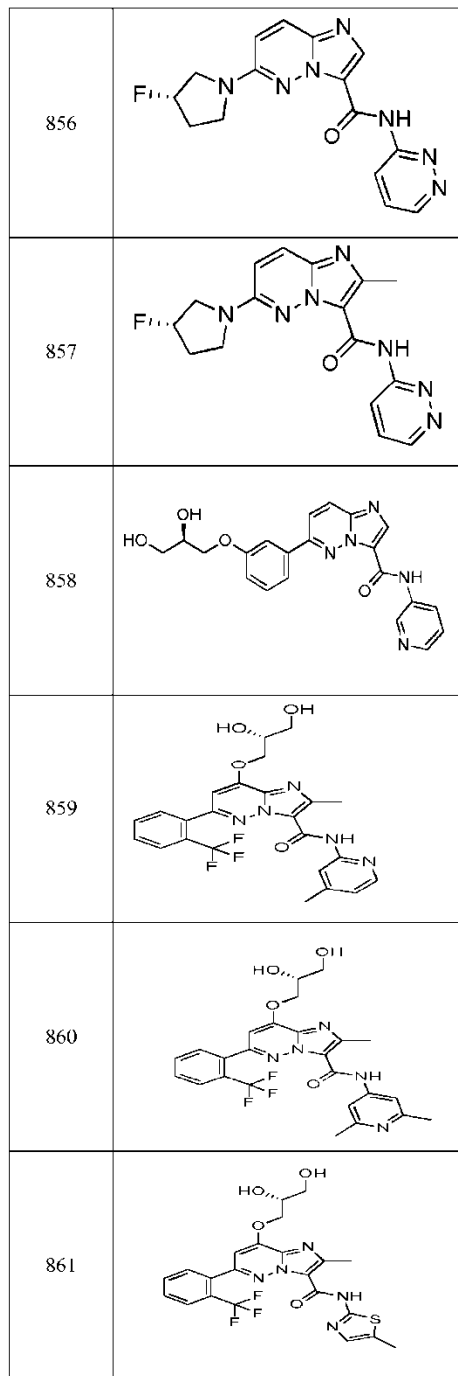
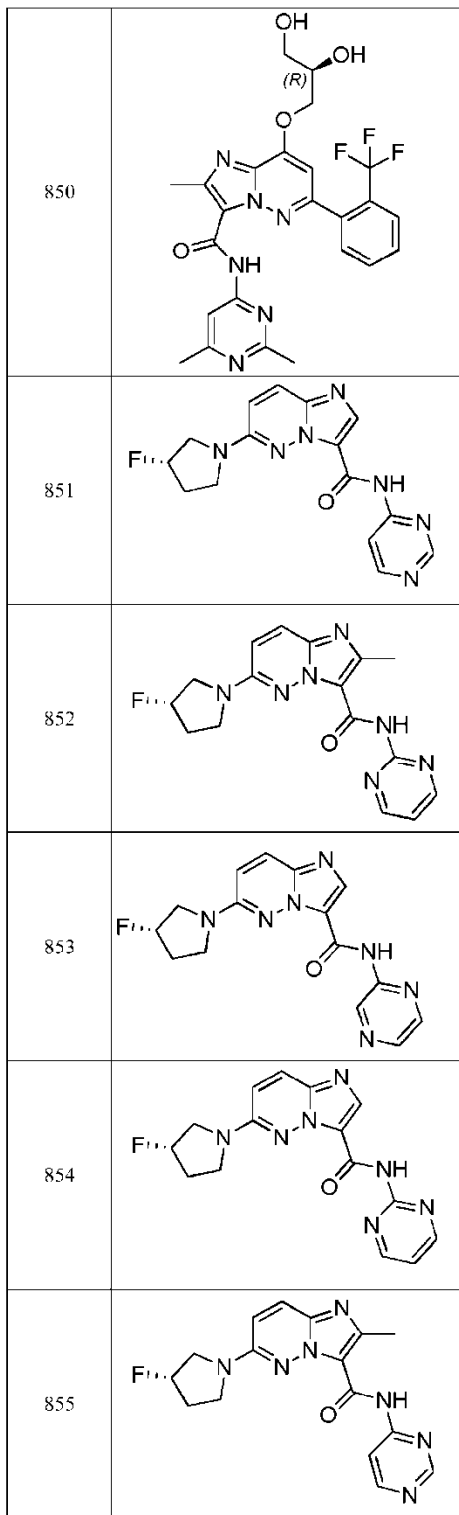
742		759	
743		760	
744		761	
745		762	
757		763	
		764	

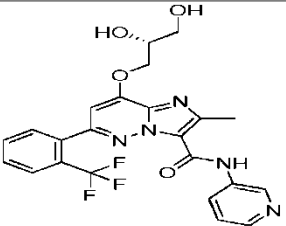
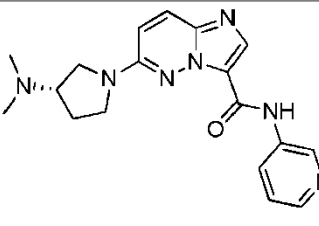
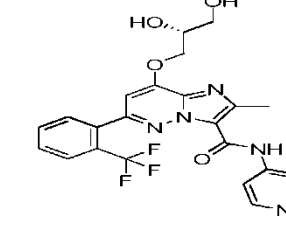
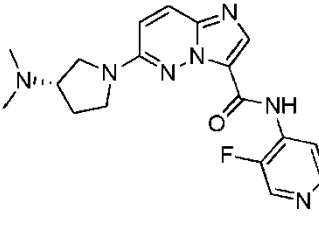
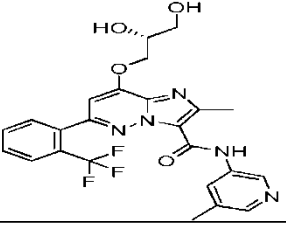
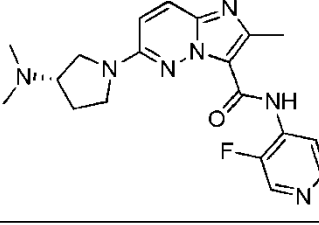
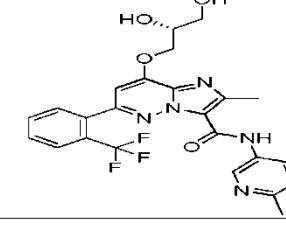
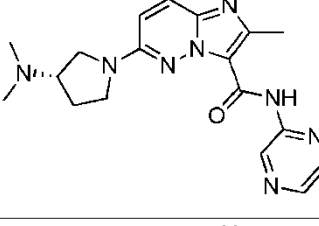
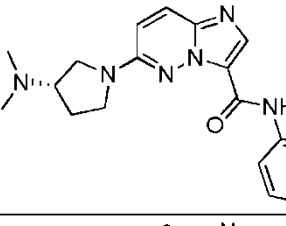
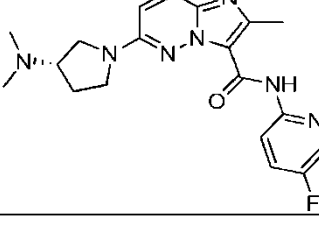
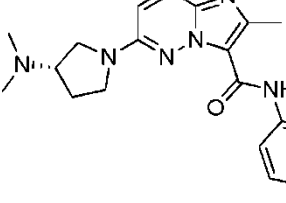
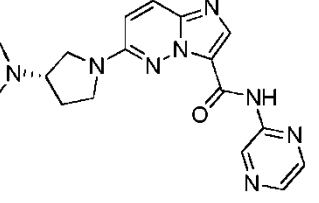




823		835	
829		836	
831		837	
832		838	
833		839	
834			

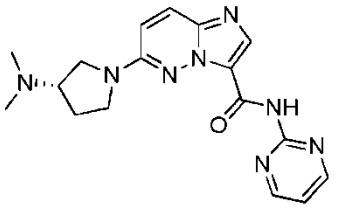
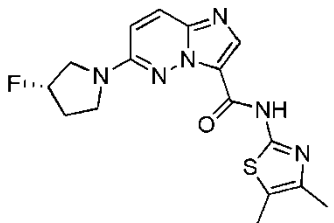
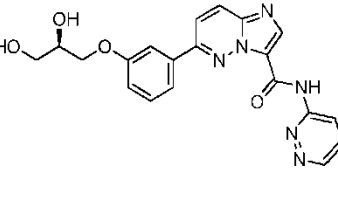
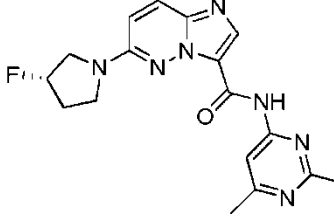
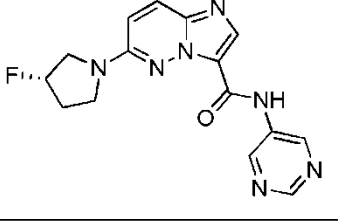
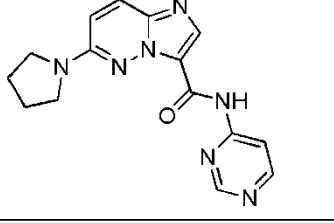
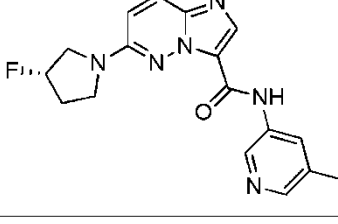
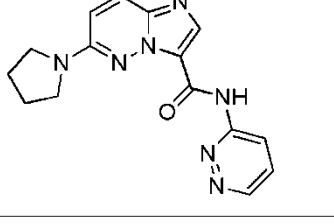
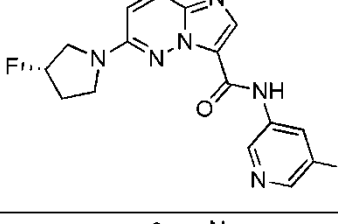
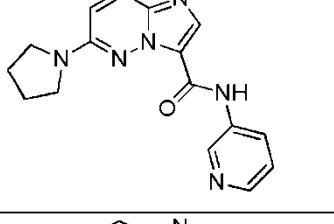
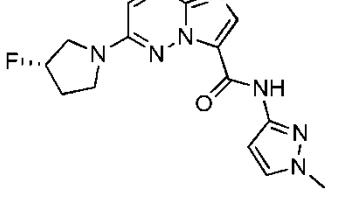
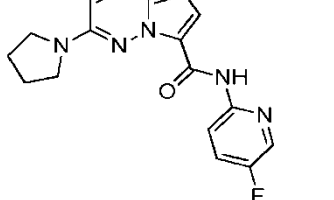


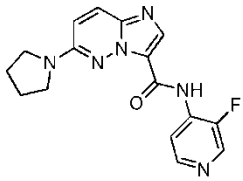
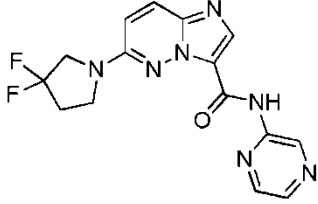
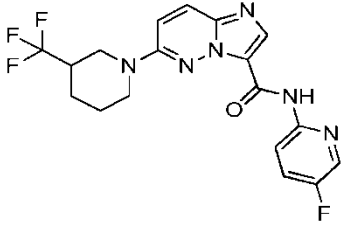
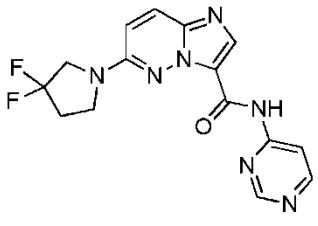
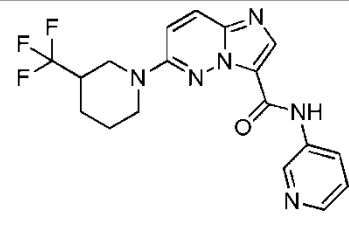
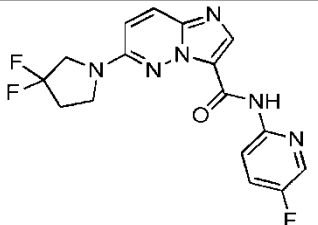
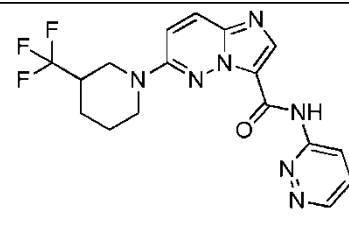
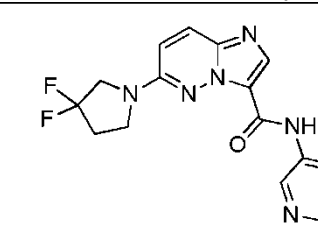
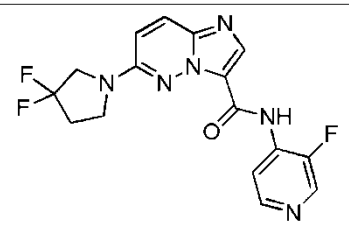
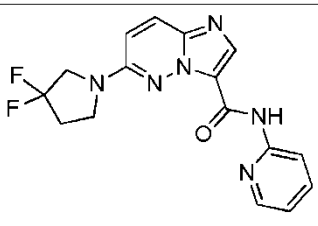
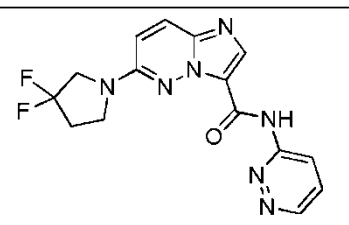
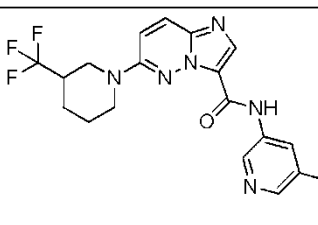


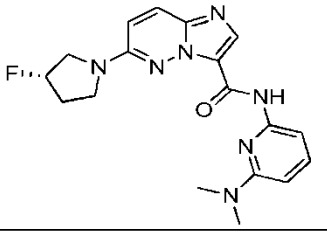
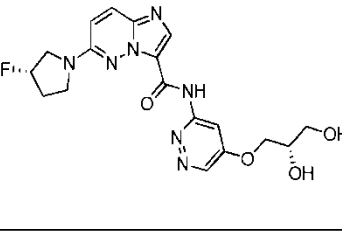
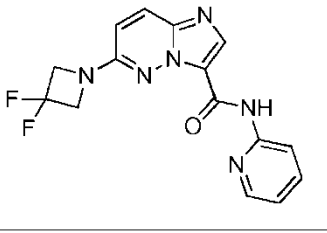
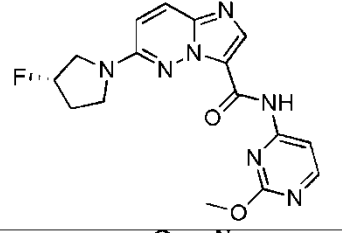
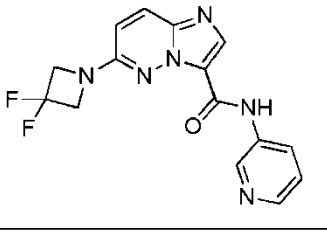
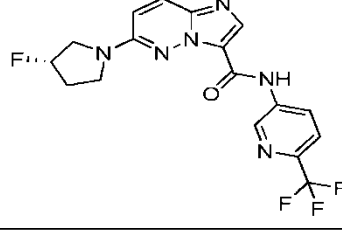
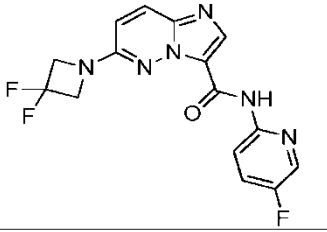
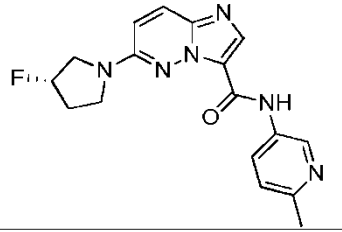
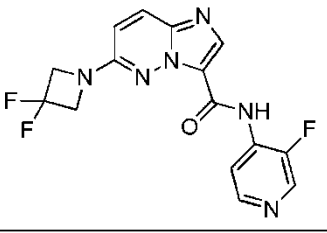
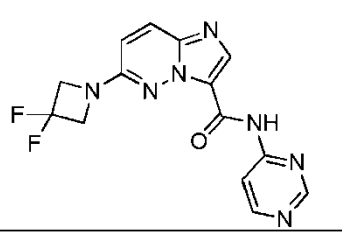
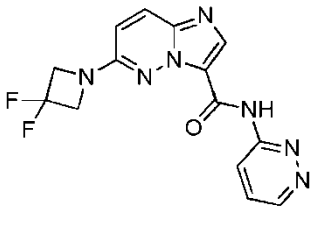
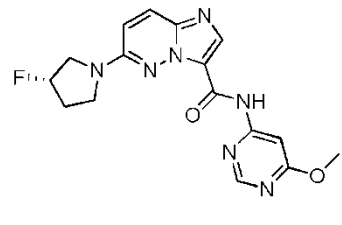
862		868	
863		869	
864		870	
865		871	
866		872	
867		873	

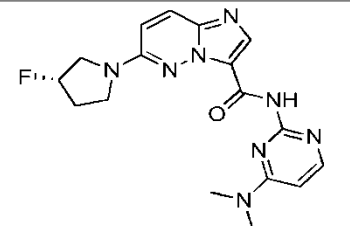
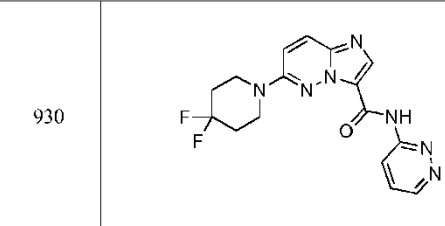
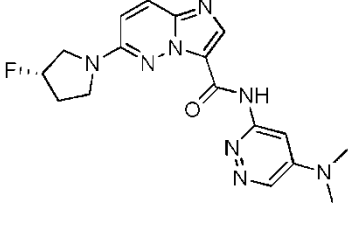
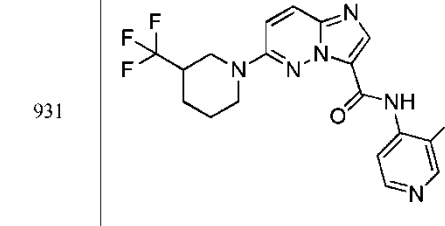
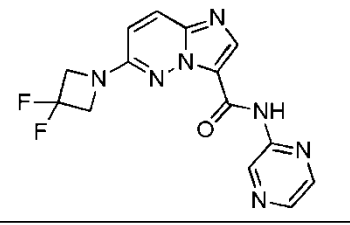
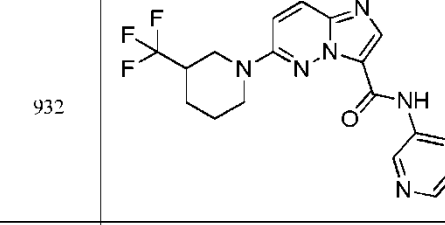
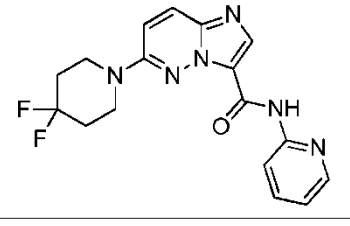
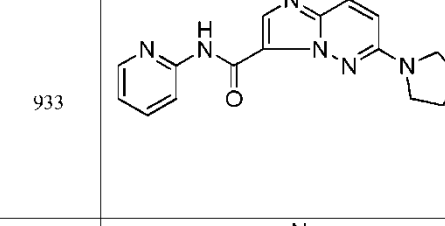
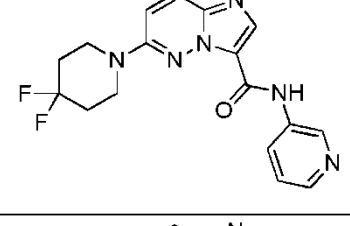
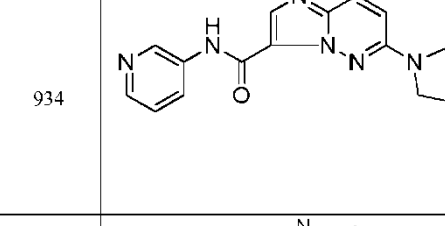
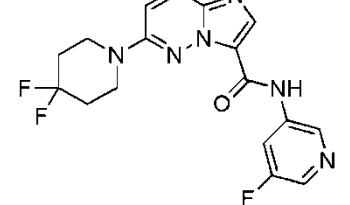
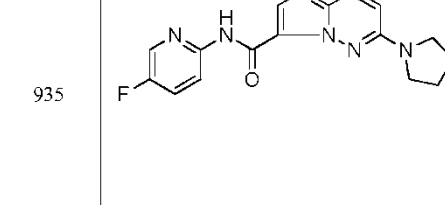


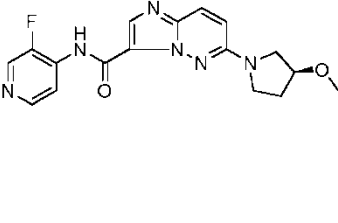
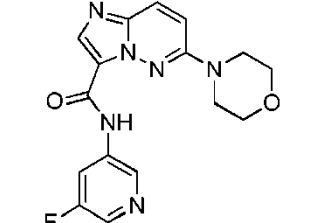
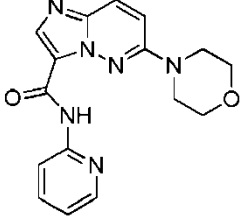
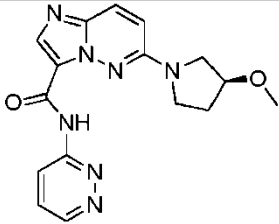
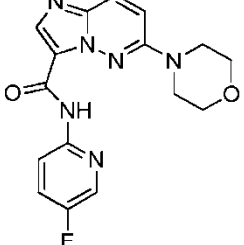
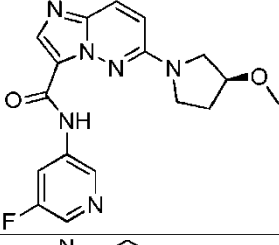
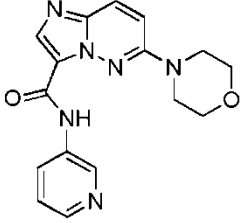
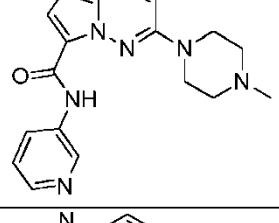
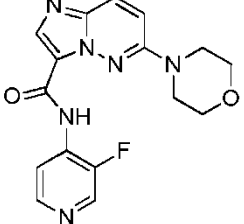
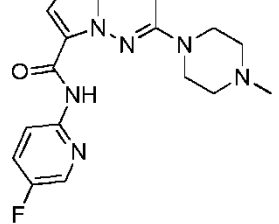
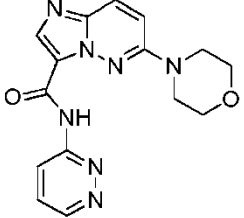
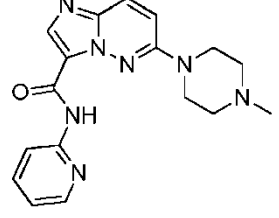
874		880	
875		881	
876		882	
877		883	
878		884	
879		885	

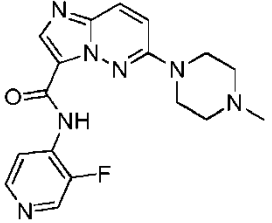
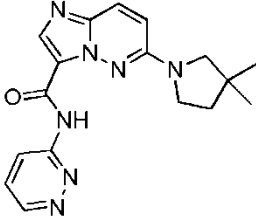
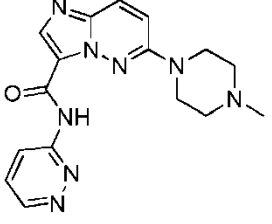
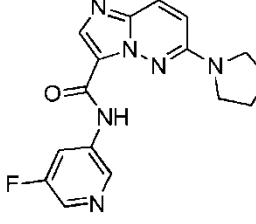
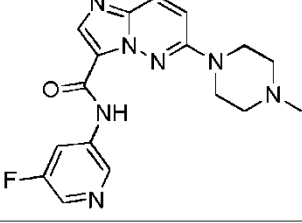
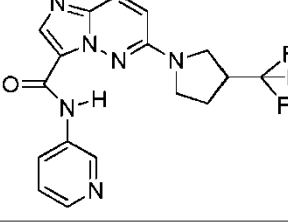
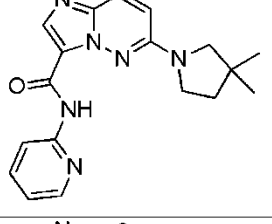
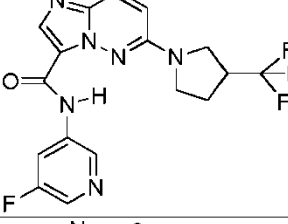
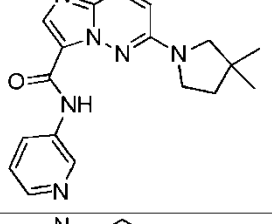
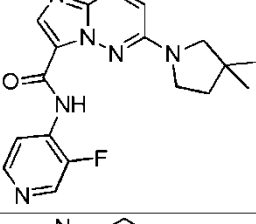
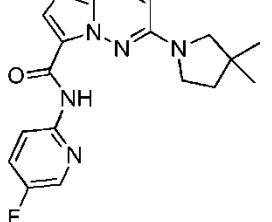
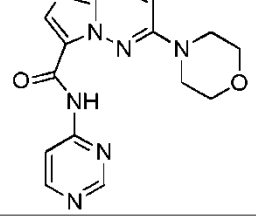
886		892	
887		893	
888		894	
889		895	
890		896	
891		897	

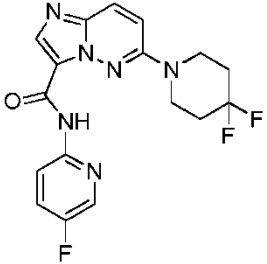
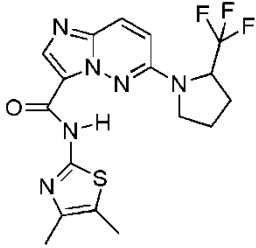
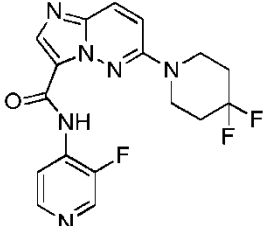
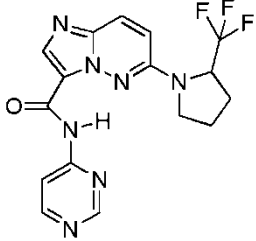
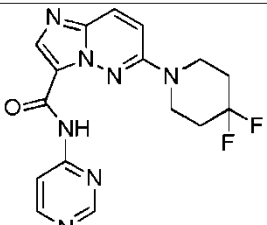
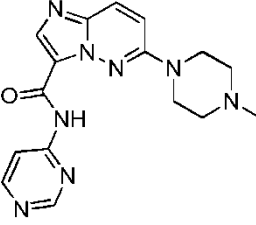
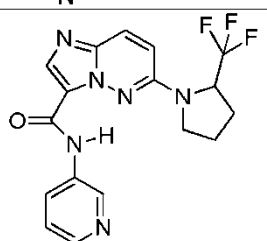
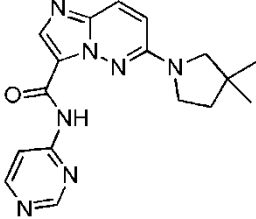
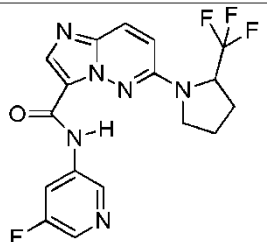
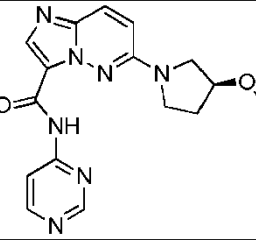
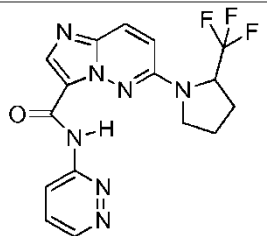
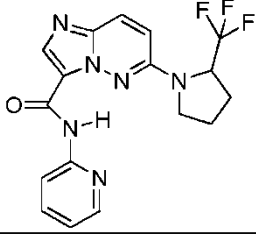
898		905	
900		906	
901		907	
902		908	
903		909	
904		910	

911		917	
912		918	
913		919	
914		920	
915		921	
916		922	

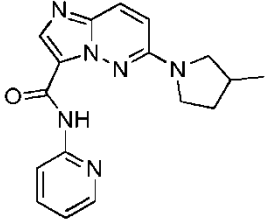
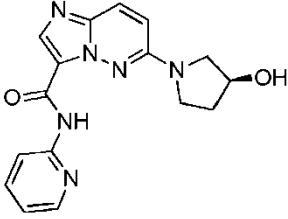
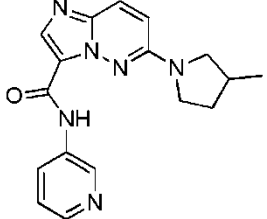
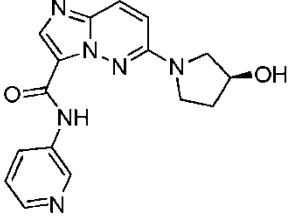
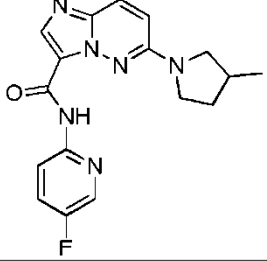
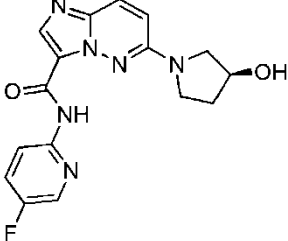
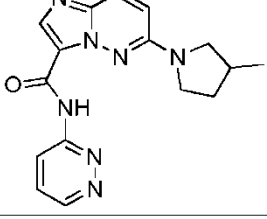
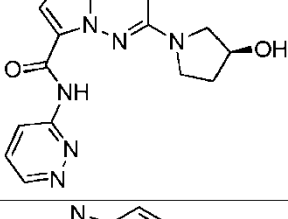
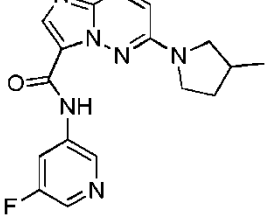
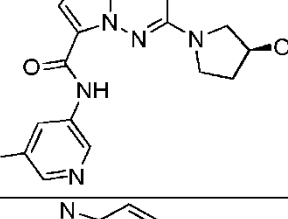
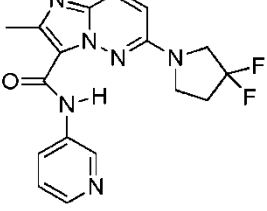
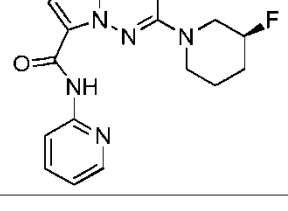
923		930	
924		931	
926		932	
927		933	
928		934	
929		935	

936		942	
937		943	
938		944	
939		946	
940		947	
941		948	

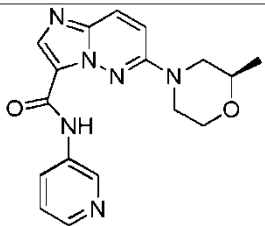
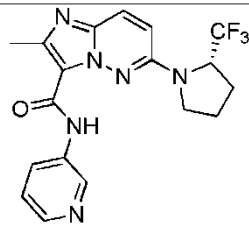
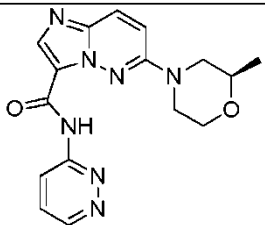
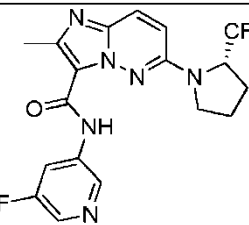
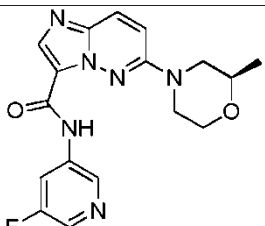
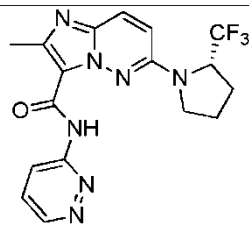
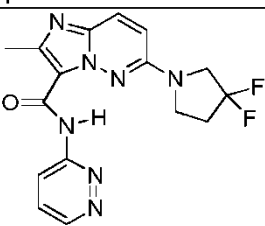
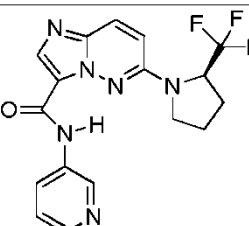
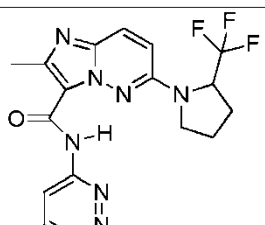
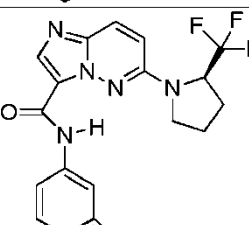
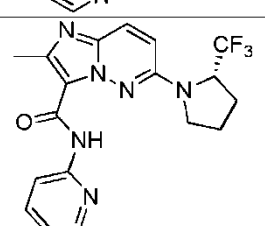
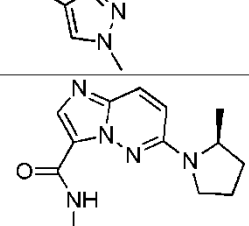
949		955	
950		956	
951		958	
952		959	
953		960	
954		961	

962		969	
963		970	
964		971	
966		972	
967		973	
968		974	



975		981	
976		982	
977		983	
978		984	
979		985	
980		986	

987		993	
988		994	
989		995	
990		996	
991		997	
992		998	

1002		1016	
1003		1017	
1004		1018	
1005		1019	
1006		1020	
1015		1051	

1052		1058	
1053		1059	
1054		1092	
1055		1094	
1056		1095	
1057			

1096	
1097	
1098	
1099	

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

- 5 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición de la reivindicación 12, para usar en el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer resistencia a la insulina, un síndrome metabólico, diabetes o complicaciones de las mismas, o para aumentar la sensibilidad a la insulina en un sujeto.