

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 436**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2015 PCT/US2015/050267**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16044323**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2015 E 15779059 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019 EP 3194403**

54 Título: **Derivados de pirrolopirimidina como antagonistas del receptor NMDA NR2B**

30 Prioridad:

15.09.2014 US 201462050692 P

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

27.08.2019

73 Titular/es:

**RUGEN HOLDINGS (CAYMAN) LIMITED (100.0%)
P.O. BOX 309 Ugland House
Grand Cayman KY1-1104, KY**

72 Inventor/es:

SHAPIRO, GIDEON

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 723 436 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

Derivados de pirrolopirimidina como antagonistas del receptor NMDA NR2B

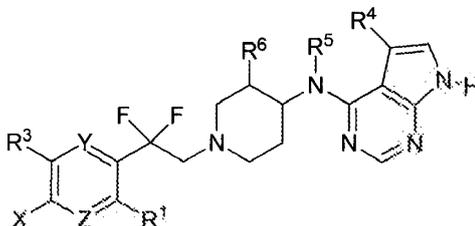
Antecedentes

5 Los antagonistas no selectivos del receptor NMDA, desarrollados originalmente en accidente cerebrovascular y traumatismo craneoencefálico, han demostrado recientemente su eficacia clínica en el tratamiento de la depresión. Se ha demostrado que el antagonista no selectivo del receptor NMDA, ketamina, tiene un inicio y una eficacia rápidos en la depresión resistente a la terapia convencional con inhibidores de la recaptación de monoamina (Mathews y Zarate, 2013, J. Clin. Psychiatry 74: 516-158). Sin embargo, los antagonistas del receptor NMDA no selectivos, como la ketamina, tienen una variedad de actividades farmacológicas indeseables que limitan la aplicación en seres humanos. En particular, los efectos secundarios disociativos o psicógenos son particularmente prominentes para los antagonistas no selectivos del receptor NMDA. Más recientemente, los antagonistas selectivos del receptor NMDA subtipo NR2B han demostrado potencial en una amplia gama de indicaciones clínicas. En particular, los antagonistas de NR2B también han demostrado actividad antidepressiva en ensayos clínicos en etapa temprana (Ibrahim *et al.*, 2012, J. Clin. Psychopharmacol. 32, 551-557; Preskorn *et al.*, 2008, J. Clin. Psychopharmacol. 28, 631-637). Además, los antagonistas selectivos de NR2B tienen ventajas sobre los antagonistas no selectivos del receptor NMDA, tales como la ketamina, debido a la disminución en gran medida de los efectos secundarios disociativos. Sin embargo, los antagonistas de NR2B descritos hasta la fecha en general han mostrado inconvenientes con respecto a otras propiedades de los fármacos que tienen un uso potencial limitado en la terapia con fármacos para seres humanos.

20 Sumario

Para un amplio alcance de aplicación y un uso humano seguro en una variedad de indicaciones clínicas, incluida la depresión, se necesitan antagonistas selectivos del subtipo NR2B mejorados. La presente invención, entre otras cosas, aborda la necesidad de antagonistas del receptor NR2B que se mejoran en uno o más aspectos ejemplificados por el rendimiento farmacocinético, la actividad oral, la seguridad cardiovascular y mediciones del índice de seguridad terapéutica *in vitro* y *in vivo*.

En algunas realizaciones, la presente invención abarca la idea de que las entidades químicas de fórmula I:



30 en la que X, Y, Z, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se definen en el presente documento, son antagonistas selectivos del receptor del subtipo NR2B. Las entidades químicas de fórmula I, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar una variedad de enfermedades y trastornos asociados con el antagonismo del receptor NR2B. Tales enfermedades y trastornos incluyen los descritos en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los resultados del compuesto C-178 en la prueba de natación forzada tal como se describe en el ejemplo 2.4.1.

35 La figura 2 muestra los resultados del compuesto C-179 en la prueba de natación forzada tal como se describe en el ejemplo 2.4.2.

La figura 3 muestra los resultados del compuesto C-6 en el modelo de catalepsia inducida por haloperidol tal como se describe en el ejemplo 2.5.1.

40 La figura 4 muestra los resultados del compuesto C-12 en el modelo de catalepsia inducida por haloperidol tal como se describe en el ejemplo 2.5.2.

La figura 5 muestra los resultados del compuesto C-5 en el modelo de catalepsia inducida por haloperidol tal como se describe en el ejemplo 2.5.3.

La figura 6 muestra los resultados del compuesto C-11 en la prueba de umbral electroconvulsivo tal como se describe en el ejemplo 2.6.1.

45 La figura 7 muestra los resultados del compuesto C-127 en la prueba de umbral electroconvulsivo tal como se

describe en el ejemplo 2.6.2.

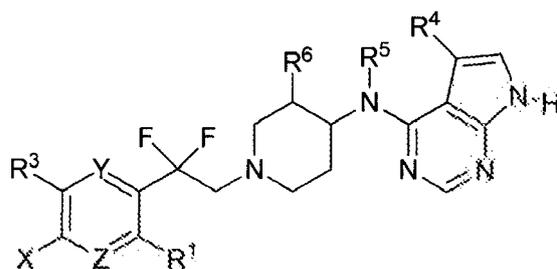
La figura 8 muestra los resultados del compuesto C-179 en la prueba de umbral electroconvulsivo tal como se describe en el ejemplo 2.6.3.

5 La figura 9 muestra los resultados del compuesto C-179 en la prueba de convulsión a 6 Hz tal como se describe en el ejemplo 2.7.1.

Descripción detallada de determinadas realizaciones

Descripción general de entidades químicas

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona entidades químicas de fórmula I:



10 en la que:

Y y Z son independientemente N o C(R²);

X es -H; halo; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro; cicloalquilo C₃-C₆; alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro; -CN; -NO₂; -N(R⁷)(R⁸); -SR⁷; -S(O)₂R⁹; o -C(O)OR⁷;

15 R¹ es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; cicloalquilo C₃-C₆; alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; -CN; -NO₂; -N(R⁷)(R⁸); -C(O)OR⁷; o -C(O)N(R⁷)(R⁸);

R² es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; ciclopropilo; o alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro;

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃;

R⁴ es -H; -F; -Cl; alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; o ciclopropilo;

20 R⁵ es -H o -CH₃;

R⁶ es -H, -F o -CH₃;

cada aparición de R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄;

cada aparición de R⁸ es independientemente -H o alquilo C₁-C₄; y

R⁹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro.

25 A menos que se especifique lo contrario o resulte evidente a partir del contexto, el término "entidad química" se refiere a un compuesto que tiene la estructura indicada, ya sea en su forma "libre" (por ejemplo, "compuesto libre" o forma de "base libre" o "ácido libre", según sea aplicable), o en una forma de sal, particularmente una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y además ya sea en forma en estado sólido u otra. Por tanto, en algunas realizaciones el término "entidad química" se refiere a un compuesto que tiene la estructura indicada, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una forma en estado sólido es una forma amorfa (es decir, no cristalina); en algunas realizaciones, una forma en estado sólido es una forma cristalina. En algunas realizaciones, una forma cristalina (por ejemplo, un polimorfo, pseudohidrato o hidrato). De manera similar, el término abarca el compuesto ya se proporcione en forma sólida u otra. A menos que se especifique lo contrario, todas las declaraciones hechas en el presente documento respecto a "compuestos" se aplican a las entidades químicas asociadas, tal como se define.

30

35

Entidades químicas y definiciones

A menos que se especifique lo contrario, la palabra "incluye" (o cualquier variación de la misma, por ejemplo, "incluyen", "que incluye", etc.) se pretende que sea abierta. Por ejemplo, "A incluye 1, 2 y 3" significa que A incluye pero no se limita a 1, 2 y 3.

A menos que se especifique lo contrario, la frase “tal como” se pretende que sea abierta. Por ejemplo, “A puede ser un halógeno, tal como cloro o bromo” significa que A puede ser, pero no se limita a, cloro o bromo.

Las entidades químicas de esta invención incluyen las descritas generalmente antes, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies dadas a conocer en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed., cubierta interior, y se definen generalmente grupos funcionales específicos tal como se describe en el mismo. Además, los principios generales de química orgánica, así como restos funcionales específicos y reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

El término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa una cadena de hidrocarburo univalente, sustituida o no sustituida, lineal o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo contienen de 1 a 7 átomos de carbono (“alquilo C₁-C₇”). En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo C₁-C₆”). En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1 a 5 átomos de carbono (“alquilo C₁-C₅”). En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo C₁-C₄”). En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 3 a 7 átomos de carbono (“alquilo C₃-C₇”). Los ejemplos de grupos alquilo saturados incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, s-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono o triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen alilo, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienil), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y similares. El término “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 4 (si están saturados) o de 2 a 4 (si están insaturados) átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. El término “alqueno” se refiere a grupos alquilo que tienen al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. El término “alquino” se refiere a grupos alquilo que tienen al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término “cicloalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un hidrocarburo univalente monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo contienen de 3 a 8 átomos de carbono de anillo (“cicloalquilo C₃-C₈”). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares.

El término “alcoxilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere al grupo -O-alquilo.

El término “halógeno” o “halo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

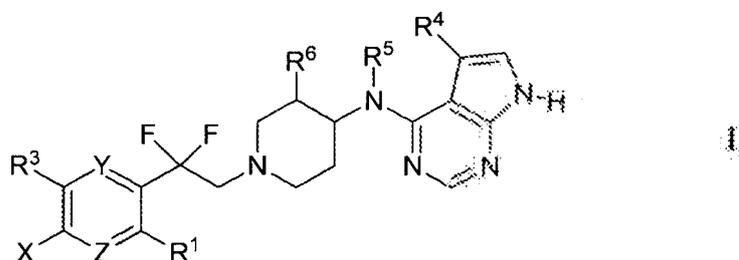
Tal como se usa en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares, y son proporcionales con una razón razonable beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1-19, incorporado en el presente documento como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, de amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄). Las sales de metales alcalino o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, de amonio cuaternario y de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace Z y E, y los isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos con isótopos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes incluyendo el reemplazo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, cloro o flúor con ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{36}Cl o ^{18}F , respectivamente, están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos según la presente invención. Adicionalmente, la incorporación de isótopos más pesados como el deuterio (^2H) puede dar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo*, o requisitos de dosis reducidas.

Realizaciones de entidades químicas a modo de ejemplo

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona entidades químicas de fórmula I:



en la que:

- 20 Y y Z son independientemente N o C(R²);
- X es -H; halo; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro; cicloalquilo C₃-C₆; alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro; -CN; -NO₂; -N(R⁷)(R⁸); -SR⁷; -S(O)₂R⁹; o -C(O)OR⁷;
- R¹ es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; cicloalquilo C₃-C₆; alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; -CN; -NO₂; -N(R⁷)(R⁸); -C(O)OR⁷; o -C(O)N(R⁷)(R⁸);
- 25 R² es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; ciclopropilo; o alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro;
- R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃;
- R⁴ es -H; -F; -Cl; alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; o ciclopropilo;
- R⁵ es -H o -CH₃;
- 30 R⁶ es -H, -F o -CH₃;
- cada aparición de R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄;
- cada aparición de R⁸ es independientemente -H o alquilo C₁-C₄; y
- R⁹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro.
- En algunas de tales realizaciones, al menos uno de Y y Z es N.
- 35 En algunas realizaciones, Y y Z son independientemente N o C(R²);
- X es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro; ciclopropilo; alcoxilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; -CN; -NO₂; -N(R⁷)(R⁸); -SR⁷; o -S(O)₂R⁹;
- R¹ es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; ciclopropilo; alcoxilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; -CN; -NO₂; -N(R⁷)(R⁸); -C(O)OR⁷; o -C(O)N(R⁷)(R⁸);
- 40 R² es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; ciclopropilo; o alcoxilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro;

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃;

R⁴ es -H; -F; -Cl; alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; o ciclopropilo;

R⁵ es -H o -CH₃;

R⁶ es -H, -F o -CH₃;

5 cada aparición de R⁷ es independientemente C₁-C₂ alquilo;

cada aparición de R⁸ independientemente es -H o C₁-C₃ alquilo; y

R⁹ es C₁-C₂ alquilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro.

En algunas de tales realizaciones, al menos uno de Y y Z es N.

En algunas realizaciones, Y y Z son independientemente N o C(R²);

10 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -N(CH₃(CH₃CH₃)), -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃ o -SO₂CF₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CR³) o -C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃);

15 R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂;

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃;

R⁴ es -H, -F, Cl, -CH₃ o ciclopropilo;

R⁵ es -H o -CH₃; y

R⁶ es -H, -F o -CH₃.

20 En algunas de tales realizaciones, al menos uno de Y y Z es N.

En algunas realizaciones, Y y Z son independientemente N o C(R²);

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃;

25 R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃);

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂;

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃;

R⁴ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o ciclopropilo;

R⁵ es -H o -CH₃; y

30 R⁶ es -H, -F o -CH₃.

En algunas de tales realizaciones, al menos uno de Y y Z es N.

En algunas realizaciones, Y y Z son independientemente N o C(R²);

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

35 R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R⁴ es -H, -Cl o -CH₃;

R⁵ es -H o -CH₃; y

R⁶ es -H, -F o -CH₃.

En algunas de tales realizaciones, al menos uno de Y y Z es N.

- 5 En algunas realizaciones, X es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro; ciclopropilo; alcoxilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; -CN; -NO₂; -N(R⁷)(R⁸); -SR⁷; o -S(O)₂R⁹. En algunas realizaciones, X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃ o -SO₂CF₃. En algunas realizaciones, X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃. En algunas realizaciones, X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃.
- 10 En algunas realizaciones, X es -H.
- En algunas realizaciones, X es halo. En algunas realizaciones, X es -F o -Cl.
- En algunas realizaciones, X es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro. En algunas realizaciones, X es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro. En algunas realizaciones, X es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃ o -CH(CF₃)₂. En algunas realizaciones, X es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂ o -CH₂F.
- 15 En algunas realizaciones, X es cicloalquilo C₃-C₆. En algunas realizaciones X es ciclopropilo.
- En algunas realizaciones, X es alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro. En algunas realizaciones, X es alcoxilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro. En algunas realizaciones, X es -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₃. En algunas realizaciones, X es -OCH₃, -OCF₃ o -OCHF₂.
- 20 En algunas realizaciones, X es -CN.
- En algunas realizaciones, X es -NO₂.
- En algunas realizaciones, X es -N(R⁷)(R⁸). En algunas realizaciones, X es -NH(CH₃), -N(CH₃)₂ o -N(CH₃)(CH₂CH₃). En algunas realizaciones, X es -N(CH₃)₂.
- 25 En algunas realizaciones, X es -SR⁷. En algunas realizaciones, X es -SCH₃ o -SCH₂CH₃. En algunas realizaciones, X es -SCH₃.
- En algunas realizaciones, X es -S(O)₂R⁹. En algunas realizaciones, X es -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃ o -SO₂CF₃. En algunas realizaciones, X es -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃.
- 30 En algunas realizaciones, R¹ es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; ciclopropilo; alcoxilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; -CN; -NO₂; -N(R⁷)(R⁸); -C(O)OR⁷; o -C(O)N(R⁷)(R⁸). En algunas realizaciones, R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₃) o C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃). En algunas realizaciones, R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃). En algunas realizaciones, R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.
- 35 En algunas realizaciones, R¹ es -H.
- En algunas realizaciones, R¹ es halo. En algunas realizaciones, R¹ es -F o -Cl.
- En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CF₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₃ o -CF₃.
- En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃-C₆. En algunas realizaciones, R¹ es ciclopropilo.
- 40 En algunas realizaciones, R¹ es alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro. En algunas realizaciones, R¹ es alcoxilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro. En algunas realizaciones, R¹ es -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂.
- En algunas realizaciones, R¹ es -CN.
- En algunas realizaciones, R¹ es -NO₂.
- 45 En algunas realizaciones, R¹ es -N(R⁷)(R⁸).
- En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)OR⁷. En algunas realizaciones, R¹ es -CO₂CH₃ o -CO₂CH₂CH₃.
- En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)N(R⁷)(R⁸). En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₃) o -C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃). En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃).

En algunas realizaciones, R² es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; ciclopropilo; o alcoxilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro. En algunas realizaciones, R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ u -OCFH₂. En algunas realizaciones, R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

5 En algunas realizaciones, R² es -H.

En algunas realizaciones, R² es halo. En algunas realizaciones, R² es -F o -Cl.

En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro. En algunas realizaciones, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -CF₃. En algunas realizaciones, R² es -CH₃ o -CH₃.

En algunas realizaciones, R² es ciclopropilo.

10 En algunas realizaciones, R² es alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro. En algunas realizaciones, R² es alcoxilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro. En algunas realizaciones, R² es -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂.

En algunas realizaciones, R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃. En algunas realizaciones, R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

15 En algunas realizaciones, R³ es -H.

En algunas realizaciones, R³ es -F o -Cl.

En algunas realizaciones, R³ es -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones, R³ es -OCH₃.

20 En algunas realizaciones, R⁴ es -H; -F; -Cl alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; o ciclopropilo. En algunas realizaciones, R⁴ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o ciclopropilo. En algunas realizaciones, R⁴ es -H, -Cl o -CH₃.

En algunas realizaciones, R⁴ es -H.

En algunas realizaciones, R⁴ es -F o -Cl.

En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro. En algunas realizaciones, R⁴ es -CH₃.

25 En algunas realizaciones, R⁴ es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es -H o -CH₃.

En algunas realizaciones, R⁵ es -H.

En algunas realizaciones, R⁵ es -CH₃.

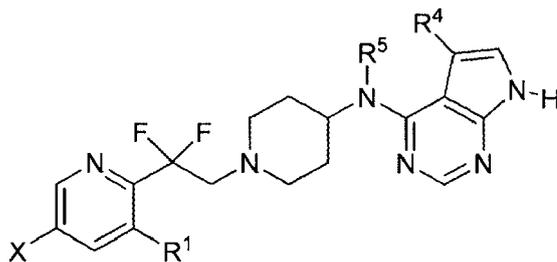
En algunas realizaciones, R⁶ es -H, -F o -CH₃.

30 En algunas realizaciones, R⁶ es -H.

En algunas realizaciones, R⁶ es -F.

En algunas realizaciones R⁶ es -CH₃.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (Ia):



(Ia),

35 en la que cada uno de R¹, X, R⁴ y R⁵ es tal como se describe, en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (Ia):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃;

5 R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃);

R⁴ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o ciclopropilo; y

R⁵ es -H o -CH₃.

En algunas realizaciones de fórmula (Ia):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃;

10 R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R⁴ es -H, -Cl o -CR³; y

R⁵ es -H o -CH₃.

En algunas realizaciones de fórmula (Ia):

X es -Cl, -CH₃ o -CF₃;

15 R¹ es -H o -F;

R⁴ es -Cl o -CH₃; y

R⁵ es -H.

En algunas realizaciones de fórmula (Ia):

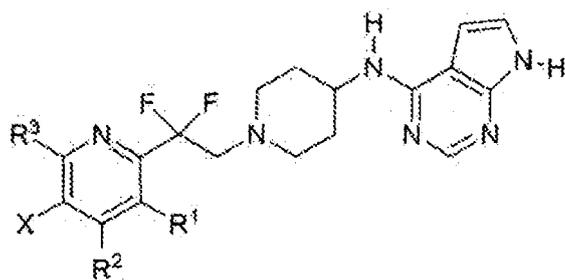
X es -Cl, -CH₃ o -CF₃;

20 R¹ es -H;

R⁴ es -H; y

R⁵ es -CH₃.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (II):



25 en la que cada uno de R¹, R², X y R³ es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (II):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃;

30 R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃);

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ u -OCFH₂; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ u -OCH₃.

En algunas realizaciones de fórmula (II):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃

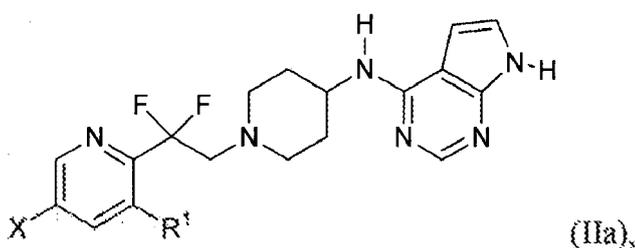
5 En algunas realizaciones de fórmula (II):

X es -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R¹ es -H;

R² es -H, -F, -Cl o -CH₃; y

10 R³ es -H, -F, -Cl, o -CH₃. En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (IIa):



en la que cada uno de R¹ y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (IIa):

15 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃).

En algunas realizaciones de fórmula (IIa):

20 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

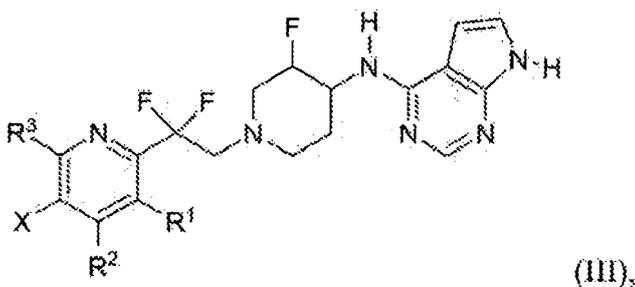
R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones de fórmula (IIa):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

25 R¹ es -H, -F, -Cl, o -CH₃.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (III):



en la que cada uno de R¹, R², X y R³ es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

30 En algunas realizaciones de fórmula (III):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃);

5 R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ u -OCFH₂; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ u -OCH₃.

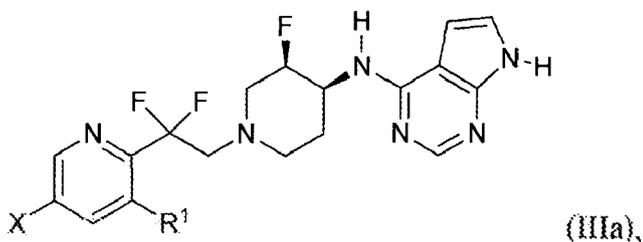
En algunas realizaciones de fórmula (III):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

10 R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃. En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (IIIa):



15 en la que cada uno de R¹ y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (IIIa):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

20 R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃).

En algunas realizaciones de fórmula (IIIa):

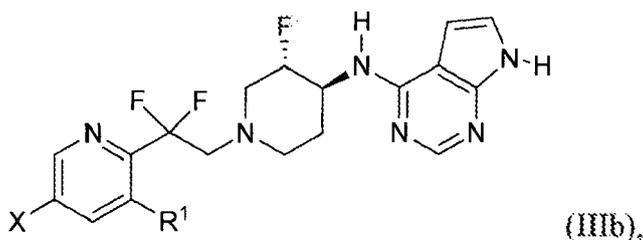
X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o SCH₃; y

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃. En algunas realizaciones de fórmula (IIIa):

X es -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCF₃, -OCHF₂; y

25 R¹ es -H o -F.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (IIIb):



en la que cada uno de R¹ y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

30 En algunas realizaciones de fórmula (IIIb),

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃).

5 En algunas realizaciones de fórmula (IIIb):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

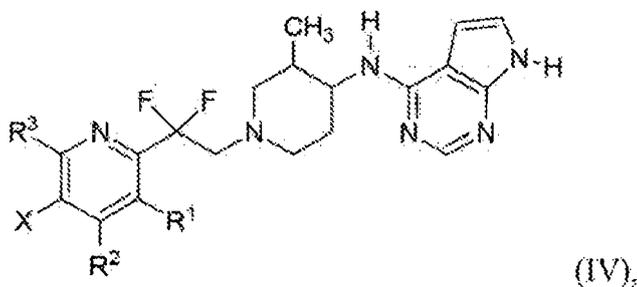
R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones de fórmula (IIIb):

10 X es -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCF₃, -OCHF₂; y

R¹ es -H o -F.

En algunas realizaciones; una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (IV):



15 en la que cada uno de R¹, R², X y R³ es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (IV):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃;

20 R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃);

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃.

En algunas realizaciones de fórmula (IV):

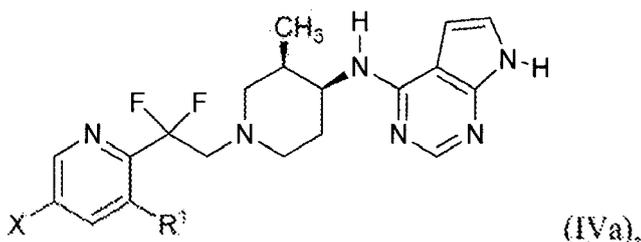
X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃;

25 R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (IVa):



30 en la que cada uno de R¹ y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se

describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (IVa):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

- 5 R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃).

En algunas realizaciones de fórmula (IVa):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

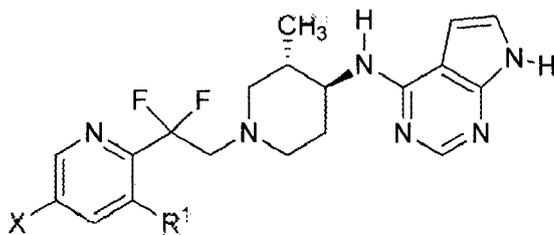
- 10 R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones de fórmula (IVa):

X es -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCF₃, -OCHF₂; y

R¹ es -H o -F.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (IVb):



- 15 en la que cada uno de R¹ y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (IVb):

- 20 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃).

En algunas realizaciones de fórmula (IVb):

- 25 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

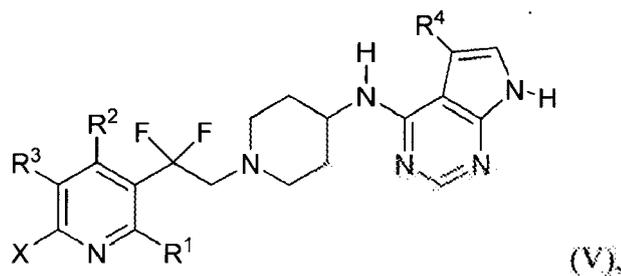
R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones de fórmula (IVb):

X es -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCF₃, -OCHF₂; y

R¹ es -H o -F.

- 30 En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (V):



en la que cada uno de R¹, R², X, R³ y R⁴ es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (V):

- 5 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃);

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂;

- 10 R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃; y

R⁴ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o ciclopropilo. En algunas realizaciones de fórmula (V):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃-CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

- 15 R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃; y

R⁴ es -H, -Cl o -CH₃.

En algunas realizaciones de fórmula (V):

X es -H, -CH₃ o -CF₃;

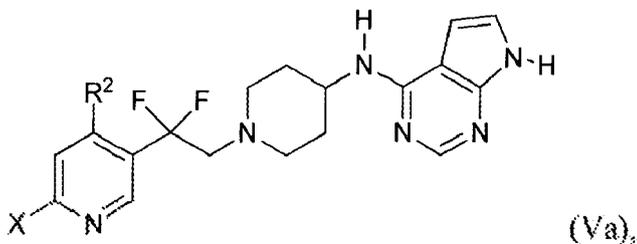
R¹ es -H, -F o -CF₃;

- 20 R² es -H;

R³ es -H o -CF₃; y

R⁴ es -Cl o -CH₃.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (Va):



- 25 en la que cada uno de R² y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (Va):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂,

En algunas realizaciones de fórmula (Va):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

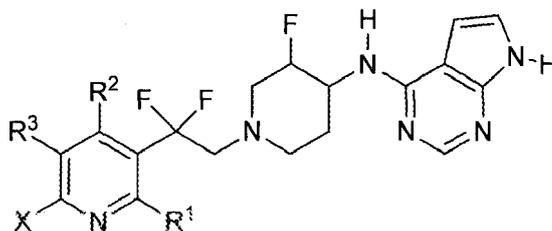
5 R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones de fórmula (Va):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -CF₃ o -SCH₃; y

R² es -H, -F o -CF₃.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (VI):



10 en la que cada uno de R¹, R², X y R³ es tal como se describe, en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (VI):

15 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃);

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃.

20 En algunas realizaciones de fórmula (VI):

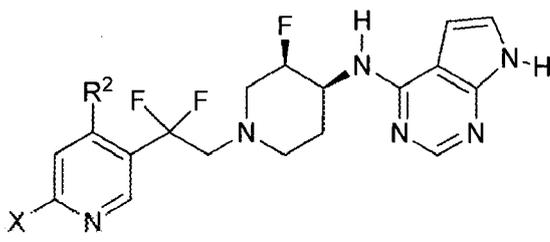
X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃,

25 En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (VIa):



en la que cada uno de R² y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (VIa):

30 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -

OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂.

En algunas realizaciones de fórmula (VIa):

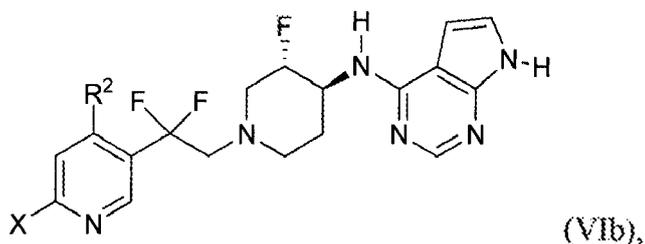
5 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones de fórmula (VIa):

X es -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃ o -SCH₃; y

R² es -H. En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (VIb):



en la que cada uno de R² y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (VIb):

15 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂.

En algunas realizaciones de fórmula (VIb):

20 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

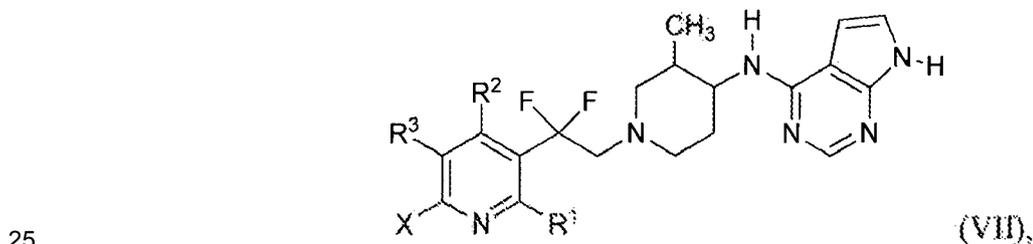
R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones de fórmula (VIb):

X es -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃ o -SCH₃; y

R² es -H.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (VII):



en la que cada uno de R¹, R², X y R³ es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (VII):

30 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -

CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃);

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ u -OCFH₂; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ u -OCH₃.

En algunas realizaciones de fórmula (VII):

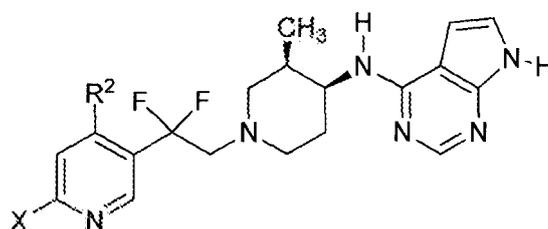
5 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (VIIa):



10 en la que cada uno de R² y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (VIIa):

15 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂F₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂.

En algunas realizaciones de fórmula (VIIa):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂H₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

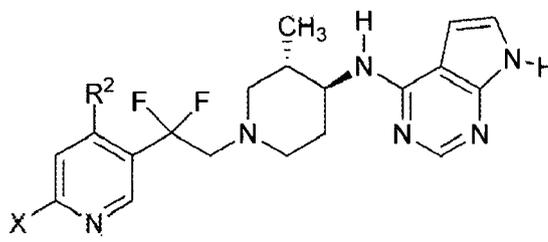
R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

20 En algunas realizaciones de fórmula (VIIa):

X es -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃ o -SCH₃; y

R² es -H.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (VIIb):



25 en la que cada uno de R² y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (VIIb),

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

30 R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂.

En algunas realizaciones de fórmula (VIIb):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

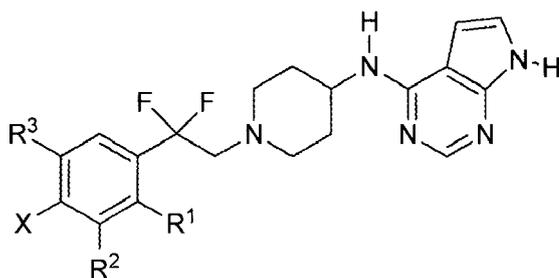
R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

5 En algunas realizaciones de fórmula (VIIb):

X es -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃ o -SCH₃; y

R² es -H.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (VIII):



10 en la que cada uno de R¹, R², X y R³ es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (VIII):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃;

15 R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CR³, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃);

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃.

En algunas realizaciones de fórmula (VIII):

20 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃;

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃; y

R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃.

En algunas realizaciones de fórmula (VIII):

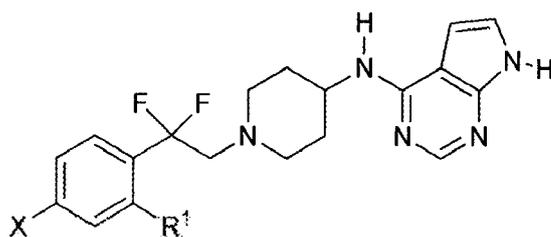
25 X es -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R¹ es -H;

R² es -H, -F, -Cl o -CH₃; y

R³ es -H, -F, -Cl o -CH₃.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (VIIIa):



en la que cada uno de R¹ y X es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

En algunas realizaciones de fórmula (VIIIa):

- 5 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂ o -C(O)NH(CH₃).

En algunas realizaciones de fórmula (VIIIa):

- 10 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

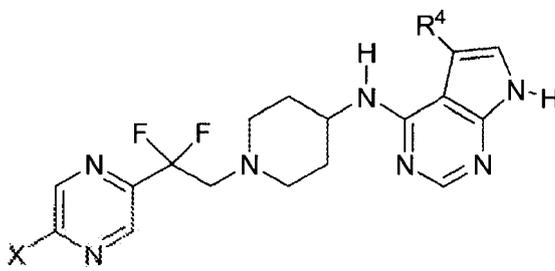
R¹ es -H, -F, -Cl, o -CF₃.

En algunas realizaciones de fórmula (VIIIa):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

- 15 R¹ es -H, -F, -Cl o -CH₃.

En algunas realizaciones, una entidad química de fórmula (I) es una entidad química de fórmula (IX):



en la que cada uno de X y R⁴ es tal como se describe en realizaciones de fórmula (I), anteriormente, o como se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de manera individual como en combinación.

- 20 En algunas realizaciones de fórmula (IX):

X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -N(CH₃)₂, -SCH₃, -SO₂CH₃ o -SO₂CF₃; y

R⁴ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o ciclopropilo.

En algunas realizaciones de fórmula (IX):

- 25 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃; y

R⁴ es -H, -Cl o -CH₃.

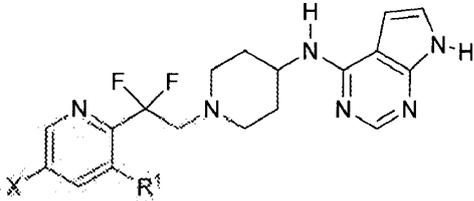
En algunas realizaciones de fórmula (IX):

X es -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, ciclopropilo -OCF₃ o -OCHF₂; y

- 30 R⁴ es -H o -CH₃.

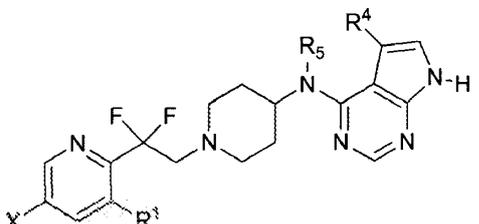
En las tablas 1.C a 11.C a continuación se muestran las entidades químicas de fórmula I a modo de ejemplo.

Tabla 1.C



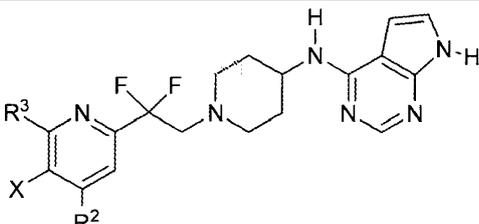
compuesto	X	R ¹
C-1	H	H
C-2	F	H
C-3	Cl	H
C-4	CH ₃	H
C-5	CF ₃	H
C-6	CF ₂ H	H
C-7	CH ₂ F	H
C-8	CH ₂ CH ₃	H
C-9	ciclopropilo	H
C-10	CH ₃ O	H
C-11	CF ₃ O	H
C-12	CHF ₂ O	H
C-13	SCH ₃	H
C-14	CN	H
C-15	F	F
C-16	Cl	F
C-17	CH ₃	F
C-18	CF ₃	F
C-19	CF ₂ H	F
C-20	CH ₂ F	F
C-21	CH ₂ CH ₃	F
C-22	ciclopropilo	F
C-23	F	Cl
C-24	Cl	Cl
C-25	CH ₃	Cl
C-26	CF ₃	Cl
C-27	ciclopropilo	Cl
C-28	F	CH ₃
C-29	Cl	CH ₃
C-30	CH ₃	CH ₃
C-31	CF ₃	CH ₃
C-32	ciclopropilo	CH ₃

Tabla 2.C



compuesto	X	R ¹	R ⁴	R ⁵
C-33	CF ₃	H	CH ₃	H
C-34	Cl	H	CH ₃	H
C-35	CH ₃	H	CH ₃	H
C-36	CF ₃	H	Cl	H
C-37	Cl	H	Cl	H
C-38	CH ₃	H	Cl	H
C-39	CF ₃	F	CH ₃	H
C-40	Cl	F	CH ₃	H
C-41	CH ₃	F	CH ₃	H
C-42	CF ₃	F	Cl	H
C-43	Cl	F	Cl	H
C-44	CH ₃	F	Cl	H
C-45	CF ₃	H	H	CH ₃
C-46	Cl	H	H	CH ₃
C-47	CH ₃	H	H	CH ₃

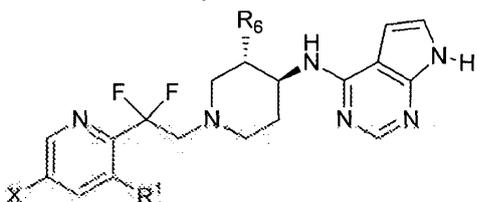
Tabla 3.C



compuesto	X	R ²	R ³
C-48	F		H
C-49	Cl	F	H
C-50	CH ₃	F	H
C-51	CF ₃	F	H
C-52	F	CH ₃	H
C-53	Cl	CH ₃	H
C-54	CH ₃	CH ₃	H
C-55	CF ₃	CH ₃	H
C-56	F	Cl	H
C-57	Cl	Cl	H

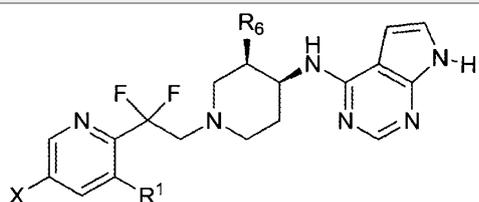
C-58	CH ₃	Cl	H
C-59	CF ₃	Cl	F
C-60	F	H	F
C-61	Cl	H	F
C-62	CH ₃	H	F
C-63	CF ₃	H	Cl
C-64	F	H	Cl
C-65	Cl	H	Cl
C-66	CH ₃	H	Cl
C-67	CF ₃	H	CH ₃
C-68	F	H	CH ₃
C-69	Cl	H	CH ₃
C-70	CH ₃	H	CH ₃

Tabla 4.C

			
compuesto	X	R ¹	R ⁶
C-71	F	H	CH ₃
C-72	Cl	H	CH ₃
C-73	CH ₃	H	CH ₃
C-74	CF ₃	H	CH ₃
C-75	CF ₂ H	H	CH ₃
C-76	CH ₂ F	H	CH ₃
C-77	OCF ₃	H	CH ₃
C-78	OCF ₂ H	H	CH ₃
C-79	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
C-80	ciclopropilo	H	CH ₃
C-81	F	H	F
C-82	Cl	H	F
C-83	CH ₃	H	F
C-84	CF ₃	H	F
C-85	CF ₂ H	H	F
C-86	CH ₂ F	H	F
C-87	OCF ₃	H	F
C-88	OCF ₂ H	H	F
C-89	CH ₂ CH ₃	H	F
C-90	ciclopropilo	H	F

C-91	F		CH ₃
C-92	Cl	F	CH ₃
C-93	CH ₃	F	CH ₃
C-94	CF ₃	F	CH ₃
C-95	F	F	F
C-96	Cl	F	F
C-97	CH ₃	F	F
C-98	CF ₃	F	F

Tabla 5.C

			
compuesto	X	R ¹	R ⁶
C-99	F	H	CH ₃
C-100	Cl	H	CH ₃
C-101	CH ₃	H	CH ₃
C-102	CF ₃	H	CH ₃
C-103	CF ₂ H	H	CH ₃
C-104	CH ₂ F	H	CH ₃
C-105	OCF ₃	H	CH ₃
C-106	OCF ₂ H	H	CH ₃
C-107	CH ₃ CH ₃	H	CH ₃
C-108	ciclopropilo	H	CH ₃
C-109	F	H	F
C-110	Cl	H	F
C-111	CH ₃	H	F
C-112	CF ₃	H	F
C-113	CF ₂ H	H	F
C-114	CH ₂ F	H	F
C-115	OCF ₃	H	F
C-116	OCF ₂ H	H	F
C-117	CH ₂ CH ₃	H	F
C-118	ciclopropilo	H	F
C-119	F	F	CH ₃
C-120	Cl	F	CH ₃
C-121	CH ₃	F	CH ₃
C-122	CF ₃	F	CH ₃
C-123	F	F	F
C-124	Cl	F	F

ES 2 723 436 T3

C-125	CH ₃	F	F
C-126	CF ₃	F	F

Tabla 6.C

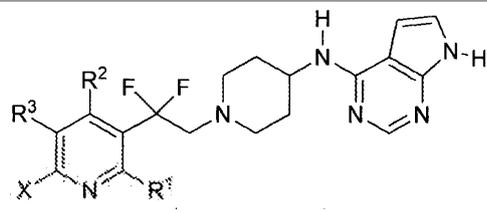
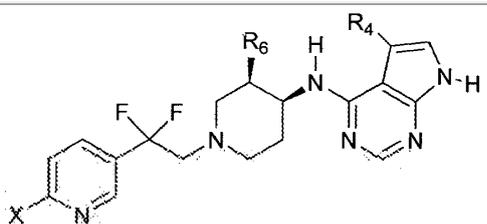
				
compuesto	X	R ¹	R ²	R ³
C-127	CF ₃	H	H	H
C-128	CH ₃	H	H	H
C-129	F	H	H	H
C-130	Cl	H	H	H
C-131	OCH ₃	H	H	H
C-132	OCF ₃	H	H	H
C-133	SCH ₃	H	H	H
C-134	CH ₂ CH ₃	H	H	H
C-135	ciclopropilo	H	H	H
C-136	CF ₃	F	H	H
C-137	CF ₃	H	F	H
C-138	CF ₃	H	H	F
C-139	H	CF ₃	H	H
C-140	H	H	CF ₃	H
C-141	H	H	H	CF ₃

Tabla 7.C

			
compuesto	X	R ⁴	R ⁶
C-142	CF ₃	CH ₃	H
C-143	CH ₃	CH ₃	H
C-144	CF ₃	H	F
C-145	CH ₃	H	F
C-146	CH ₂ CH ₃	H	F
C-147	SCH ₃	H	F
C-148	ciclopropilo	H	F
C-149	OCF ₃	H	F

C-150	OCH ₃	H	F
C-151	CF ₃	H	CH ₃
C-152	CH ₃	H	CH ₃
C-153	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
C-154	SCH ₃	H	CH ₃
C-155	ciclopropilo	H	CH ₃
C-156	OCF ₃	H	CH ₃
C-157	OCH ₃	H	CH ₃

Tabla 8.C

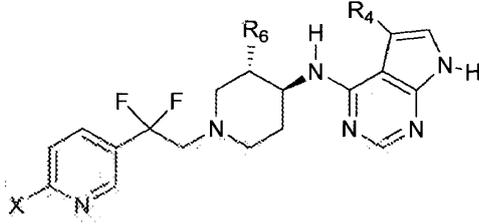
			
compuesto	X	R ⁴	R ⁶
C-158	CF ₃	Cl	H
C-159	CH ₃	Cl	H
C-160	CF ₃	H	F
C-161	CH ₃	H	F
C-162	CH ₂ CH ₃	H	F
C-163	SCH ₃	H	F
C-164	ciclopropilo	H	F
C-165	OCF ₃	H	F
C-166	OCH ₃	H	F
C-167	CF ₃	H	CH ₃
C-168	CH ₃	H	CH ₃
C-169	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
C-170	SCH ₃	H	CH ₃
C-171	ciclopropilo	H	CH ₃
C-172	OCF ₃	H	CH ₃
C-173	OCH ₃	H	CH ₃

Tabla 9.C

		
compuesto	X	R ¹

C-174	H	H
C-175	F	H
C-176	Cl	H
C-177	CH ₃	H
C-178	CF ₃	H
C-179	CF ₂ H	H
C-180	CH ₂ F	H
C-181	CH ₂ CH ₃	H
C-182	ciclopropilo	H
C-183	CH ₃ O	H
C-184	CF ₃ O	H
C-185	CHF ₂ O	H
C-186	SCH ₃	H
C-187	CN	H
C-188	F	F
C-189	Cl	F
C-190	CH ₃	F
C-191	CF ₃	F
C-192	CF ₂ H	F
C-193	CH ₂ F	F
C-194	CH ₂ CH ₃	F
C-195	ciclopropilo	F
C-196	F	Cl
C-197	Cl	Cl
C-198	CH ₃	Cl
C-199	CF ₃	Cl
C-200	ciclopropilo	Cl
C-201	F	CH ₃
C-202	Cl	CH ₃
C-203	CH ₃	CH ₃
C-204	CF ₃	CH ₃
C-205	ciclopropilo	CH ₃

Tabla 10.C

compuesto	X	R ²	R ³
C-206	F	F	H

C-207	Cl	F	H
C-208	CH ₃	F	H
C-209	CF ₃	F	H
C-210	F	CH ₃	H
C-211	Cl	CH ₃	H
C-212	CH ₃	CH ₃	H
C-213	CF ₃	CH ₃	H
C-214	F	Cl	H
C-215	Cl	Cl	H
C-216	CH ₃	Cl	H
C-217	CF ₃	Cl	F
C-218	F	H	F
C-219	Cl	H	F
C-220	CH ₃	H	F
C-221	CF ₃	H	Cl
C-222	F	H	Cl
C-223	Cl	H	Cl
C-224	CH ₃	H	Cl
C-225	CF ₃	H	CH ₃
C-226	F	H	CH ₃
C-227	Cl	H	CH ₃
C-228	CH ₃	H	CH ₃

Tabla 11.C

compuesto	X	R ⁴
C-229	CF ₃	H
C-230	CH ₃	H
C-231	Cl	H
C-232	F	H
C-233	CF ₂ H	H
C-234	OCF ₃	H
C-235	OCF ₂ H	H
C-236	CH ₂ CH ₃	H
C-237	ciclopropilo	H
C-238	isopropilo	H
C-239	CF ₃	CH ₃

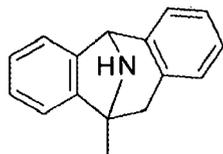
C-240	CH ₃	CH ₃
C-241	CH ₂ CH ₃	CH ₃
C-242	ciclopropilo	CH ₃
C-243	isopropilo	CH ₃
C-244	OCF ₃	CH ₃

Farmacología

El glutamato (GLU) es un neurotransmisor excitador fundamental en el cerebro y el sistema nervioso central (SNC) de mamíferos. Los efectos de este neurotransmisor endógeno están mediados por la unión y la activación de GLU a los receptores de glutamato (GLUR), que se clasifican en general en canales iónicos metabotrópicos acoplados a G (mGluR) y activados por ligandos o GluR ionotrópicos. Los GLUR ionotrópicos se clasifican farmacológicamente en tres tipos principales según las acciones de los agonistas selectivos del receptor: receptores NMDA (N-metil D-aspartato selectivo), KA (selectivo del ácido kaínico) y AMPA (ácido de α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) cuya estructura y función farmacológica se han revisado recientemente en detalle (S. F. Traynelis *et al.* Pharmacology Reviews, 2010, 62, 405-496.). Los estudios de electrofisiología han demostrado que los NMDAR son canales de iones catiónicos que están sujetos a un bloqueo de canal dependiente de voltaje por Mg²⁺ endógeno. La activación de los NMDAR por glutamato en presencia de glicina como coagonista da como resultado la apertura del canal de ión receptor. Esto a su vez permite que el flujo de Na⁺ y Ca²⁺ en la célula genere potenciales postsinápticos excitadores (EPSP) y rutas de señalización del segundo mensajero activadas por Ca²⁺ en las neuronas. En virtud de su permeabilidad al Ca²⁺, la activación de los receptores NMDA regula los cambios a largo plazo en la comunicación neuronal, tales como el aprendizaje y la memoria y la plasticidad sináptica.

Desde la caracterización farmacológica original con ligandos selectivos, la biología molecular y los estudios de clonación han permitido la caracterización detallada de los NMDAR a nivel molecular (Paoletti *et al.*, 2013, Nat. Rev. Neurosci. 14: 383-400). Por tanto, los NMDAR son heterotetrámeros compuestos por dos subunidades NR1 y dos subunidades NR2. Las subunidades NR1 contienen el sitio de unión para el coagonista de glicina, mientras que las subunidades NR2 contienen el sitio de unión para el glutamato. La existencia de múltiples variantes de corte y empalme para NR1 y cuatro isoformas de NR2 (NR2A, NR2B, NR2C y NR2D) de diferentes genes da como resultado una matriz molecular diversa y de NMDAR. Las propiedades farmacológicas y electrofisiológicas de los NMDAR varían dependiendo de la isoforma NR1 particular y la composición del subtipo NR2. Además, las isoformas del subtipo NR2 se expresan diferencialmente a través de tipos de células y regiones cerebrales. Por tanto, los compuestos que interactúan con la selectividad con subunidades NR2 pueden ejercer efectos farmacológicos específicos en regiones cerebrales particulares y tienen potencial para tratar enfermedades del SNC con un alto grado de especificidad y selectividad (por ejemplo, efectos secundarios de VZ). Por ejemplo, la baja expresión del subtipo NR2B en el cerebelo en relación con otras estructuras cerebrales (Cull-Candy *et al.*, 1998, Neuropharmacol 37: 1369-1380) indicaron efectos secundarios del motor inferiores para este subtipo.

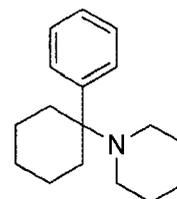
El antagonismo del receptor NMDA se ha investigado extensivamente por su potencial para tratar una variedad de enfermedades del SNC, entre ellas, accidente cerebrovascular, epilepsia, dolor, depresión, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer (Paoletti *et al.*, Nat. Rev. Neurosci 14: 383-400; Sancora, 2008, Nature Rev. Drug Disc., 7, 426-437). El receptor NMDA ofrece una serie de puntos de entrada farmacológicos para desarrollar inhibidores de receptores. Los bloqueadores directos del poro del canal iónico NMDAR representan una familia de compuestos antagonistas para los cuales se puede demostrar la eficacia en diversos modelos de enfermedad del SNC *in vitro* e *in vivo* que incluyen epilepsia, dolor y neurodegeneración/accidente cerebrovascular. Sin embargo, los compuestos de esta clase, como los ejemplificados por la fenciclidina (PCP), MK-801 y ketamina, generalmente se clasifican como no selectivos en toda la diversidad de subtipos de receptores de NMDA.



MK801 (dizocilpina)



Ketamina

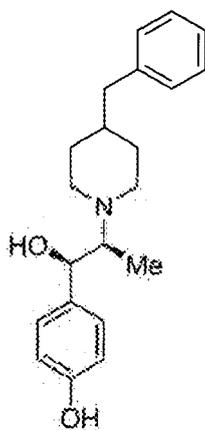


Fenciclidina (PCP)

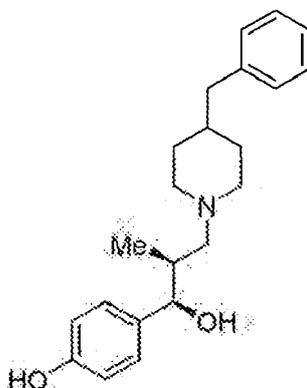
En seres humanos, los antagonistas de NMDAR de alta afinidad se han asociado generalmente con efectos secundarios clínicos graves, incluyendo alucinaciones, disforia y falta de coordinación. Sin embargo, la ketamina, un fármaco intravenoso originalmente aprobado para su uso en anestesia (Haas *et al.*, 1992, Anesthesia Prog., 39, 61-68) ha demostrado más recientemente su eficacia clínica como tratamiento antidepresivo (Katalinic *et al.*, 2013, Aust. N. Z. J. Psychiatry, 47, 710-727). La acción antidepresiva de la terapia con ketamina aguda tiene un inicio

esencialmente inmediato en comparación con las aproximadamente seis semanas requeridas para la terapia con medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) convencionales. Por tanto, la administración intravenosa del fármaco ha mostrado un inicio rápido y una eficacia prolongada que puede mantenerse con administraciones intermitentes continuas (Zarate *et al.*, 2006, Arch. Gen. Psychiatry 63, 856-864). Finalmente, se ha demostrado que la ketamina es efectiva en casos de depresión resistentes a terapias farmacológicas convencionales (Murrough *et al.*, 2013, American J. Psychiatry, 170, 1134-1142) incluida la depresión bipolar (Zarate *et al.* 2012, Biol. Psychiatry, 71, 939-946.). Sin embargo, como fármaco intravenoso con efectos secundarios graves (Gianni *et al.* 1985, Psychiatric Medicine, 3, 197-217.; Curran *et al.* 2000, Addiction, 95, 575-590.) y toxicidad crónica potencial (Hardy *et al.*, 2012, J. Clin. Oncol. 30: 3611-3617; Noppers *et al.*, 2011, Pain 152: 2173-2178) la terapia con ketamina es de utilidad limitada y se limita a la administración aguda o intermitente. Para tener un alcance más amplio de aplicación y utilidad como terapia para la depresión y otras enfermedades del SNC, se necesitan antagonistas de NMDA selectivos oralmente activos con efectos secundarios reducidos que pueden administrarse crónicamente.

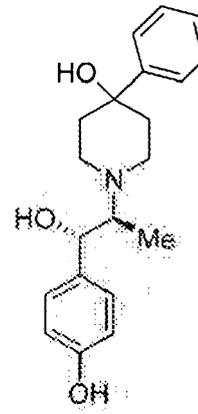
Se determinó que el ifenprodil, un fármaco antagonista adrenérgico α_1 vasodilatador, tenía un novedoso mecanismo de acción modulador alostérico en el subtipo de receptor NMDA NR2B (Reynolds *et al.* 1989, Mol. Pharmacol., 36, 758-765). Este nuevo mecanismo fue prometedor para una nueva clase de fármacos antagonistas de NMDA que tienen eficacia terapéutica sin los efectos secundarios limitantes de los subtipos de los bloqueadores de los canales iónicos no selectivos. Tras este descubrimiento, los análogos antagonistas selectivos de NR2B de ifenprodil (Borza *et al.*, 2006, Current Topics in Medicinal Chemistry, 6, 687-695; Layton *et al.* Current Topics in Medicinal Chemistry, 6, 697-709) optimizados contra la actividad adrenérgica α_1 no deseable incluyeron Ro-25.6981 (Fischer *et al.* 1997, J. Pharmacol. Exp. Ther., 283, 1285-1292) y CP-101.606 también conocido como traxoprodil (Chenard *et al.* 1995, Journal of Medicinal Chemistry, 38, 3138-3145; Menniti *et al.* 1998, CNS Drug Reviews, 4, 307-322). En un estudio clínico, CP-101.606 evidenció actividad antidepresiva en seres humanos después de la administración intravenosa con un perfil de efectos secundarios disociativos favorable en relación con los antagonistas no selectivos de NMDA (Preskorn *et al.* 2008, Journal of Clinical Psychopharmacology, 28, 631-637). Sin embargo, el CP-101.606 tiene propiedades farmacocinéticas subóptimas y requiere una administración intravenosa limitante. Para CP-101.606 se requirió un protocolo de infusión intravenosa lenta para obtener resultados óptimos en el estudio clínico antidepresivo mencionado anteriormente (Preskorn *et al.* 2008, Journal of Clinical Psychopharmacology, 28, 631-637).



ifenprodil

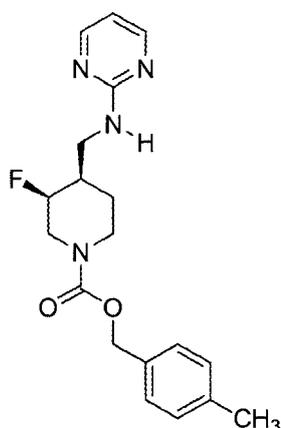


Ro-25,6981

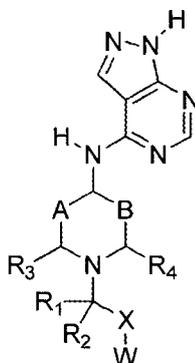


CP-101,606

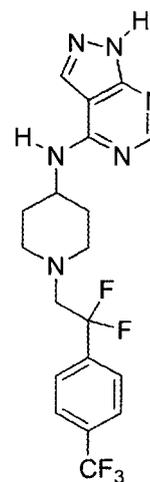
Otros antagonistas de NR2B que se han descrito tal como revisa B. Ruppá *et al.* (K.B. Ruppá *et al.*, Annual Reports in Medicinal Chemistry 2012, 47:89-103) incluyen MK0657 (J.A. McCauley *et al.*, 3^{er} Simposio de química medicinal anglosueco, Åre, Suecia, mar. 11-14, 2007; L. Mony *et al.*, British J. of Pharmacology 2009, 157:1301-1317; véase también la publicación de solicitud internacional n.º WO 2004/108705; patente estadounidense n.º 7.592.360) y compuestos de fórmula LX (publicación de solicitud internacional n.º WO 2006/113471), a continuación, incluyendo el análogo específico LX-1 representado a continuación.



MK0657



LX



LX-1

- Las dificultades presentadas por los antagonistas de NR2B que tienen restos de amina básica con respecto a la superación de las responsabilidades de seguridad hERG y CYP2D6 mientras se mantiene la potencia de NR2B *in vitro* e *in vivo* están bien establecidas como lo señaló Kawai *et al.* (M, Kawai *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chem. Lett. 2007, v17: 5533-5536) y Brown *et al.* (Brown *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chem. Lett. 2011, v21: 3399-3403). La inhibición compuesta de los canales hERG y la prolongación de QT asociada en el electrocardiograma (ECG) representa un riesgo grave para la seguridad cardiovascular humana bien reconocido (Hancox *et al.*, Molecular Pharmacology 2008, 73: 1592-1595). La prolongación de QT puede provocar arritmia cardíaca en las torsades de pointes (TdP) que puede degenerar en taquicardia ventricular y muerte súbita.
- La inhibición compuesta de las enzimas del citocromo P-450 metabólico humano, incluido el CYP2D6, representa un riesgo con respecto a la seguridad del fármaco humano debido a las interacciones entre medicamentos (Drug Metabolism Handbook: Concepts and Applications, ed. Ala F. Nassar copyright 2009 Wiley & Sons, Hoboken, NJ). Por tanto, la eliminación de fármacos que son sustratos de CYP2D6 puede reducirse por compuestos que inhiben CYP2D6. El resultado puede ser una sobrecarga tóxica o de efectos secundarios debido a la acumulación del sustrato de fármaco CYP2D6 dado. Los medicamentos para el SNC, incluidos los antidepresivos, ocupan un lugar destacado entre los sustratos de CYP2D6 establecidos. Por tanto, la inhibición de CYP2D6 es altamente indeseable para un fármaco antagonista de NR2B especialmente dada la aplicación común de comedificaciones o polifarmacia en indicaciones del SNC, incluida la depresión. Los ejemplos de los sustratos de CY2D6 incluyen antidepresivos de la clase SSRI como fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina, duloxetina, un antidepresivo de la clase SSNI, numerosos antipsicóticos, como haloperidol, risperidona y aripiperazol, numerosos antihipertensivos bloqueadores beta incluyendo metoprolol, propranolol, timolol y alprenolol y el fármaco inhibidor de la anticolinesterasa contra la enfermedad de Alzheimer donepezilo (Flockhart DA (2007). "Drug Interactions; Cytochrome P450 Drug Interaction Table", Facultad de medicina de la Universidad de Indiana, a la que se puede acceder en << <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/> >> el 28 de mayo de 2014).
- MK0657 y análogos estrechamente relacionados (Liverton *et al.*, J. Med. Chem. 2007, v50: 807-819) representan una generación mejorada de antagonistas de NR2B con respecto a la biodisponibilidad oral humana. Sin embargo, en un estudio publicado de un ensayo de eficacia clínica en pacientes con enfermedad de Parkinson, se describió el efecto secundario cardiovascular de elevación de la presión arterial sistólica y diastólica para MK0657 relacionado con el fármaco después de la administración oral (Addy *et al.*, J. Clin. Pharm. 2009, v49: 856-864). Se informó que también se observaron efectos similares en la presión arterial después de dosis únicas de MK0657 en estudios de seguridad con sujetos ancianos sanos. El compuesto LX-1 demuestra la biodisponibilidad oral en animales y carece de un grupo fenólico que pueda comprometer la biodisponibilidad oral en humanos. Sin embargo, tal como se señala en el presente documento, el compuesto LX-1, que tiene un átomo de nitrógeno de piperidina básico, presenta una inhibición del canal HERG humano con una $Cl_{50} < 10 \mu\text{M}$ ($\sim 4,5 \mu\text{M}$), y presenta actividad de inhibición de la enzima metabólica humana CYP2D6 ($Cl_{50} \sim 1,0 \mu\text{M}$).

Para un amplio alcance de aplicación y uso humano seguro, se necesitan antagonistas selectivos de NR2B mejorados, tal como se señaló en una revisión reciente (K.B. Ruppá *et al.*, Annual Reports in Medicinal Chemistry 2012, 47: 89-103). Existe la necesidad de compuestos antagonistas de NR2B que se mejoren en uno o más aspectos ejemplificados por farmacocinética, absorción, metabolismo, excreción (ADME, por ejemplo, actividad oral), eficacia mejorada, actividad fuera de la diana, índice de seguridad terapéutica mejorado y compatibilidad con la terapia oral crónica.

Las entidades químicas proporcionadas son antagonistas del receptor NR2B y tienen ventajas técnicas con respecto a una o más propiedades farmacéuticas del fármaco, como la biodisponibilidad oral, los parámetros farmacocinéticos, las propiedades ADME (por ejemplo, la inhibición de CYP), la actividad del canal iónico cardíaco (por ejemplo, hERG) y otros receptores que median efectos secundarios no NMDA fuera de la diana. En algunas realizaciones, la presente invención abarca el descubrimiento de que una entidad química proporcionada puede presentar baja inhibición de CYP2D6 humana y/o baja inhibición de hERG mientras que presenta un potente antagonismo de inhibición del receptor NR2B humano, y como tal es favorable para la aplicación en seres humanos.

En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene selectividad de receptor NMDA funcional NR2B frente a NR2A ("selectividad NR2B", determinada como la razón CI_{50} de NR2A/ CI_{50} de NR2B, en la que los valores de CI_{50} se miden según el procedimiento del ejemplo 2.1) ≥ 300 . En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene selectividad NR2B ≥ 250 . En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene selectividad NR2B ≥ 200 . En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene una selectividad NR2B ≥ 150 . En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene una selectividad NR2B ≥ 100 . En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene una selectividad NR2B ≥ 50 .

En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene actividad hERG (determinada como CI_{50} de hERG medida según el procedimiento del ejemplo 2.2) $\geq 5 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de hERG $\geq 10 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de hERG $\geq 15 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de hERG $\geq 20 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de hERG $\geq 25 \mu\text{M}$.

En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene actividad antagonista funcional de NR2B (determinada como CI_{50} de NR2B medida según el procedimiento del ejemplo 2.1) $\leq 100 \text{ nM}$ y actividad de hERG (determinada como CI_{50} de hERG medida según el procedimiento del ejemplo 2.2) $\geq 5 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 100 \text{ nM}$ y CI_{50} de hERG $\geq 10 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 100 \text{ nM}$ y CI_{50} de hERG $\geq 15 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 100 \text{ nM}$ y CI_{50} de hERG $\geq 20 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 100 \text{ nM}$ y CI_{50} de hERG $\geq 25 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 50 \text{ nM}$ y CI_{50} de hERG $\geq 5 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 50 \text{ nM}$ y CI_{50} de hERG $\geq 10 \mu\text{M}$.

En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene actividad antagonista funcional de NR2B (determinada como CI_{50} de NR2B medida según el procedimiento del ejemplo 2.1) $\leq 100 \text{ nM}$ e inhibición de CYP2D6 (medida como CI_{50} de CYP2D6 determinada según el procedimiento del ejemplo 2.3) $\geq 2 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 100 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 $\geq 3 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 100 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 $\geq 4 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 100 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 $\geq 5 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 100 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 de aproximadamente 5-10 μM . En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 100 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 $\geq 10 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 50 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 $\geq 2 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 50 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 $\geq 3 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 50 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 $\geq 4 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 50 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 $\geq 5 \mu\text{M}$. En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 50 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 de aproximadamente 5-10 μM . En algunas realizaciones, una entidad química proporcionada tiene CI_{50} de NR2B $\leq 50 \text{ nM}$ y CI_{50} de CYP2D6 $\geq 10 \mu\text{M}$.

Usos, formulación y administración, y composiciones farmacéuticamente aceptables

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende una entidad química de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de entidad química en composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de manera cuantificable NR2B, en una muestra biológica o en un paciente. En algunas realizaciones, la cantidad de entidad química en composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de manera cuantificable NR2B, en una muestra biológica o en un paciente. En algunas realizaciones, una composición de esta invención se formula para administración a un paciente que necesita tal composición. En algunas realizaciones, una composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

El término "paciente", tal como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica de la entidad química con la que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta invención incluyen intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como

5 albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Un “derivado farmacéuticamente aceptable” significa cualquier éster no tóxico, sal de un éster u otro derivado de una entidad química de esta invención (por ejemplo, un profármaco) que, tras la administración a un receptor, puede proporcionar, o bien directamente o bien indirectamente, una entidad química de esta invención o un metabolito activo de manera inhibitoria o residuo del mismo.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “metabolito activo de manera inhibitoria o residuo del mismo” significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de NR2B.

15 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, por pulverizador de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o por medio de un depósito implantado. El término “parenteral” tal como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intrasternal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa. Formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensión acuosa u oleosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente parentalmente aceptable no tóxico, por ejemplo como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

25 Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. También pueden usarse otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticas aceptables, para los fines de formulación.

35 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral que incluye cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

40 Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el medicamento. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

45 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluidas enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

50 La aplicación tópica al tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase lo anterior) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicos transdérmicos.

55 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de compuestos de esta invención incluyen aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, siempre que las composiciones farmacéuticamente aceptables puedan formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, con ajuste de pH o, preferiblemente, como disoluciones en solución salina estéril con ajuste de pH isotónica, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una única forma de dosificación variará según una variedad de factores, que incluyen el huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que pueda administrarse una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para un paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad en particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de entidades químicas y composiciones farmacéuticamente aceptables

Las aplicaciones terapéuticas humanas de los antagonistas del receptor NR2B se han resumido en las revisiones de Traynelis *et al.* (S.F. Traynelis *et al.*, *Pharmacology Reviews*, 2010, 62: 405-496), Beinat *et al.* (C. Beinat *et al.*, *Current Medicinal Chemistry*, 2010, 17: 4166-4190) y Mony *et al.* (L. Mony *et al.*, *British J. of Pharmacology*, 2009, 157: 1301-1317). El antagonismo de NR2B puede ser útil en el tratamiento de enfermedades y trastornos que incluyen depresión, dolor, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, trastornos convulsivos (por ejemplo, epilepsia) y migraña. (S. B. Bausch *et al.*, *Epilepsia*, 2010, 51: 102-105; P. Mares, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2014, 387: 753-761; E. Szczurowska *et al.*, *Brain Research Bulletin*, 2015, 111: 1-8).

La actividad de una entidad química utilizada en esta invención como un antagonista de NR2B o un tratamiento para una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC) puede someterse a ensayo *in vitro* o *in vivo*. Una evaluación *in vivo* de la eficacia de los compuestos de la invención puede hacerse usando un modelo animal de una enfermedad o trastorno del SNC, por ejemplo, un modelo de roedor o primate. Los ensayos basados en células pueden realizarse usando, por ejemplo, una línea celular aislada de un tejido que expresa NR2B, o una línea celular que expresa de forma recombinante NR2B. Además, pueden realizarse ensayos bioquímicos o basados en mecanismos, por ejemplo, midiendo los niveles de cAMP o cGMP, transferencia de tipo Northern, RT-PCR, etc. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la morfología celular, la expresión de proteínas y/o la citotoxicidad, la actividad inhibidora de enzimas y/o las consecuencias funcionales posteriores del tratamiento de células con entidades químicas de la invención. Ensayos *in vitro* alternos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a proteínas o moléculas de ácido nucleico dentro de la célula. La unión del inhibidor puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/molécula diana y determinando la cantidad de unido radiomarcado. Alternativamente, la unión del inhibidor puede determinarse mediante la ejecución de un experimento de competencia en el que se incuban nuevos inhibidores con proteínas purificadas o ácidos nucleicos unidos a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para someter a ensayo un compuesto utilizado en esta invención como un antagonista de NR2B se exponen en los ejemplos a continuación. Los ensayos mencionados anteriormente son a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de la invención. Una persona experta en la técnica puede apreciar que se pueden hacer modificaciones a los ensayos convencionales para desarrollar ensayos equivalentes que obtengan el mismo resultado.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "que trata" se refieren a invertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno o uno o más de sus síntomas, tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, a la luz de una historia de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de

susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

Las entidades químicas y composiciones, según el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o trastorno del SNC.

En algunas realizaciones, las entidades químicas y composiciones para su uso en un método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o trastorno asociado con NR2B.

En algunas realizaciones, las entidades químicas y la composición para su uso en un método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o trastorno del SNC.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es depresión con o sin trastorno de ansiedad concomitante, por ejemplo, trastorno depresivo de episodio único y recurrente, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión psicótica, trastorno disfórico premenstrual, depresión posparto, trastorno afectivo estacional (SAD) trastorno del humor, depresión resistente al tratamiento (TRD, es decir, trastorno depresivo mayor que no ha respondido a otras terapias con medicamentos), depresión causada por un estado médico crónico tal como cáncer o dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico y trastornos de estrés postraumático.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es un trastorno afectivo agudo, por ejemplo, seleccionado de trastornos bipolares que incluyen trastornos maníacos bipolares I y bipolares II.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I para su uso en un método para tratar trastornos por drogadicción, en los que el tratamiento da como resultado una tolerancia y/o dependencia disminuidas al tratamiento del dolor con opioides, y/o al tratar el síndrome de abstinencia de, por ejemplo, alcohol, opioides, heroína y cocaína. Tal como se usa en el presente documento, el término "trastornos por drogadicción" incluye la dependencia de sustancias o drogadicción con o sin dependencia fisiológica. Las sustancias asociadas con estos trastornos incluyen: alcohol, anfetaminas (o sustancias similares a las anfetaminas), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, marihuana, nicotina, opioides, fenciclidina (o compuestos similares a fenciclidina), sedantes-hipnóticas o benzodiazepinas, y otras sustancias (o desconocidas) y combinaciones de todas de las anteriores.

En algunas realizaciones, un trastorno de drogadicción incluye trastornos de abstinencia de drogas tales como abstinencia de alcohol con o sin alteraciones perceptivas; delirio por abstinencia del alcohol; abstinencia de anfetaminas; abstinencia de cocaína; abstinencia de nicotina; abstinencia de opioides; abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos con o sin alteraciones perceptivas; delirio de abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; y síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias. Se apreciará que la referencia al tratamiento de la abstinencia de la nicotina incluye el tratamiento de los síntomas asociados con el abandono del hábito de fumar. Otros trastornos por drogadicción incluyen trastorno de ansiedad inducido por sustancias que se inicia durante la abstinencia; trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia; y trastorno del sueño inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es dolor, por ejemplo, seleccionado de estados de dolor que surgen de una variedad de fuentes que incluyen dolor neuropático (tal como neuralgia postherpética, lesión/daño nervioso, las "diniás", por ejemplo, vulvodinia, dolor del miembro fantasma, avulsiones de la raíz, neuropatía diabética dolorosa, mononeuropatía compresiva, neuropatía isquémica, mononeuropatía traumática dolorosa o polineuropatía dolorosa), síndromes de dolor centrales (potencialmente causados por casi cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso) y síndromes de dolor posquirúrgicos (por ejemplo, síndrome postmastectomía, síndrome postoracotomía, dolor de muñón), dolor óseo y articular (artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante), dolor por movimientos repetitivos, síndrome del túnel carpiano, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dismenorrea, así como dolor asociado con angina de pecho y dolor inflamatorio de orígenes variados (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis y gota), cefalea, migraña y cefalea en racimos. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno se asocia con dolor intratable, tal como migraña, fibromialgia y neuralgia del trigémino.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno se selecciona de trastornos del sueño y sus secuelas incluyen insomnio, narcolepsia e hipersomnia idiopática.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno se selecciona de trastornos del SNC caracterizados por hiperexcitabilidad neuronal, tal como epilepsia, convulsiones, crisis epilépticas, trastornos convulsivos parciales, trastornos convulsivos generalizados tal como crisis de ausencia, convulsiones atónicas, mioclónicas, tónicas, tonicoclónicas o convulsiones tonicoclónicas generalizadas, estado epiléptico, depresión que se extiende cortical, cefaleas por migrañas, parálisis cerebral, síndrome de Ohtahara, síndrome de X frágil, convulsiones genéticas o pediátricas tales como el síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Angleman, tuberosclerosis,

hipertensión intracraneal, edema del sistema nervioso central, toxicidad neuronal, tal como toxicidad inducida por alcohol, exposición, efectos patofisiológicos de traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, isquemia, hipoxia y otras afecciones que resultan de o producen desequilibrios iónicos en el sistema nervioso central, o descargas sincronizadas de poblaciones neuronales.

5 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno se caracteriza por la aparición de una convulsión. Las convulsiones son el resultado de descargas incontroladas de actividad eléctrica en el cerebro. Una convulsión normalmente se manifiesta como un fenómeno sensorial, motor y cognitivo repentino, involuntario, disruptivo y, a menudo, destructivo. Las convulsiones se asocian frecuentemente con daño físico al cuerpo (por ejemplo, morderse la lengua, rotura de una extremidad y quemaduras), una pérdida completa de la conciencia e incontinencia. Una
10 convulsión típica, por ejemplo, podría comenzar como un movimiento espontáneo de un brazo o una pierna y progresar durante segundos o minutos hacia el movimiento rítmico de todo el cuerpo, la pérdida de la conciencia y la evacuación de orina o heces. Hay convulsiones tanto convulsivas como no convulsivas. Las convulsiones convulsivas pueden ser convulsiones generalizadas o parciales. Hay seis tipos principales de convulsiones generalizadas: tonicoclónicas, tónicas, clónicas; mioclónicas, de ausencia y atónicas. Una convulsión no convulsiva,
15 por ejemplo una epilepsia de ausencia, se presenta como un nivel disminuido de conciencia y generalmente dura unos 10 segundos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es epilepsia. La epilepsia es un trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta afección. (R. S. Fisher *et al.*, *Epilepsia*, 2005, 46 (4): 470-472). La
20 epilepsia puede ser la aparición de al menos una crisis epiléptica. Una crisis epiléptica es una aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal sincrónica o excesiva anómala en el cerebro. La epilepsia afecta a personas de todas las edades; sin embargo, la epilepsia se produce con mayor frecuencia en la infancia y en la edad adulta (Instituto de Medicina 2012). La causa exacta de la epilepsia es incierta. Algunas causas conocidas de la epilepsia incluyen traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, tumores, infección o
25 anomalías del cerebro.

La epilepsia se clasifica como idiopática (causa genética) o sintomática (causa desconocida), y se agrupa en o bien generalizada, afectando a ambos hemisferios del cerebro, o bien epilepsia parcial, que afecta a un hemisferio del cerebro. Los ejemplos de epilepsia generalizada idiopática incluyen epilepsia de ausencia infantil, epilepsia
30 mioclónica juvenil y epilepsia con convulsiones tonicoclónicas generalizadas. Los ejemplos de epilepsia parcial idiopática incluyen epilepsia focal benigna de la infancia. La epilepsia generalizada sintomática incluye el síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut y otros. La epilepsia parcial sintomática incluye la epilepsia del lóbulo temporal, la epilepsia del lóbulo frontal y otras.

En algunas realizaciones, el trastorno convulsivo es un trastorno convulsivo pediátrico. La capacidad de clasificar un caso de un trastorno convulsivo, por ejemplo, epilepsia, en un síndrome específico, ocurre con más frecuencia en los
35 niños, ya que el inicio de las convulsiones suele ser temprano. Ejemplos menos serios son la epilepsia rolándica benigna, la epilepsia de ausencia infantil y la epilepsia mioclónica juvenil (A. Neligan *et al.*, *Handbook of clinical neurology* 2012, 107: 113-33). Otros ejemplos de convulsiones pediátricas incluyen convulsiones febriles, espasmos infantiles y convulsiones neonatales.

En algunas realizaciones, el trastorno convulsivo es epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia
40 mioclónica, epilepsia de ausencia, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Dravet, epilepsia progresiva de mioclono, epilepsia refleja, síndrome de Rasmussen, epilepsia de lóbulo temporal, epilepsia límbica, estado epiléptico, epilepsia abdominal, mioclonía bilateral masiva, epilepsia catamenial, trastorno convulsivo de Jacksonian, enfermedad de Lafora o epilepsia fotosensible, o una combinación de uno o más de estos.

Para la mayoría de los casos de epilepsia, la enfermedad es crónica y requiere medicamentos crónicos para el
45 tratamiento. Los fármacos antiepilépticos (AED) generalmente suprimen la actividad neuronal mediante una variedad de mecanismos, que incluyen la alteración de la actividad de los canales iónicos de la membrana celular y la propensión de los potenciales de acción o las explosiones de potenciales de acción que se generarán. Estos efectos terapéuticos deseados suelen ir acompañados del efecto secundario no deseado de la sedación. Otros medicamentos tienen efectos secundarios no neurológicos significativos, tales como hiperplasia gingival, un
50 crecimiento excesivo de las encías cosméticamente indeseable y/o un engrosamiento del cráneo, tal como ocurre con la fenitoína. Si bien el uso crónico de AED ha demostrado ser eficaz para la mayoría de los pacientes que padecen epilepsia, los efectos secundarios persistentes pueden provocar un deterioro significativo en la calidad de vida de un paciente. Además, a pesar del arsenal actual disponible de AED antiguos y nuevos, casi un tercio de los pacientes epilépticos no responden (por ejemplo, son resistentes) a todos los regímenes farmacológicos. (M.M Castel-Branco *et al.*, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2009, 31 (2): 101-106). Posteriormente, existe una
55 necesidad sustancial de desarrollar DEA nuevos y más efectivos.

En algunas realizaciones, el trastorno convulsivo es resistente al tratamiento. Los síndromes graves con disfunción cerebral difusa, también conocidos como encefalopatías epilépticas, son resistentes al tratamiento actual. Las encefalopatías epilépticas constituyen un grupo de trastornos en los que se considera que la actividad epiléptica en
60 sí misma contribuye a un deterioro cognitivo grave o a un deterioro por encima y más allá de lo que podría esperarse

solo de la patología subyacente. En realizaciones adicionales, el trastorno de ataque resistente es un trastorno asociado con migración neuronal, tal como microgiria humana. (S. Bandyopadhyay *et al.*, *Epilepsy Research*, 2006, 72: 127-139). Otro trastorno importante en un subgrupo de pacientes tratados quirúrgicamente por convulsiones intratables es la displasia focal de la corteza cerebral. La terapia farmacológica anticonvulsiva a menudo es ineficaz en pacientes con tales malformaciones corticales. En algunas realizaciones, el trastorno convulsivo implica hiperexcitabilidad cortical en la displasia cortical focal (malformaciones). (S. Bandyopadhyay *et al.*, *Epilepsy Research*, 2006, 72: 127-139).

En las mismas realizaciones, el trastorno convulsivo o de epilepsia está provocado por una anomalía genética. Se cree que la genética juega un papel importante en las epilepsias por varios mecanismos. Se han identificado modos de herencia simples y complejos: para algunos de ellos. Recientes estudios de secuenciación del genoma y el exoma han comenzado a revelar varias mutaciones genéticas *de novo* que son responsables de algunas encefalopatías epilépticas, tales como CHD2 y SYNGAP1 y DMN1, GABBR2, FASN y RYR3. Los pacientes con encefalopatía epiléptica, síndrome de West, presentan características electrofisiológicas clínicas distintas que generalmente se manifiestan entre los 3 y los 12 meses como grupos de espasmos infantiles (EI) y un patrón característico de electroencefalograma (EEG) denominado hipsarritmia. El síndrome de West se ha asociado con mutaciones en ARX, CDKL5, STXBP1 y ST3GAL3, así como con diversas variaciones en el número de copias (CNV). (J. R. Lemke *et al.*, *Ann Neurol*, 2014, 75L174-157). Las mutaciones en GRIN2A y GRIN2B que codifican para el NR2A y NR2B del receptor NMDA están asociadas con varios trastornos del desarrollo neurológico. Las mutaciones en GRIN2A se han detectado recientemente en la epilepsia focal idiopática con picos rolándicos y encefalopatías epilépticas relacionadas, es decir, en el síndrome de Landau-Kleffner, la epilepsia con picos y ondas continuas durante el síndrome de sueño lento y epilepsia no síndromica asociada con discapacidad intelectual. Por el contrario, GRIN2B no se ha descrito como un gen de epilepsia hasta la fecha, pero se ha considerado repetidamente como un posible gen candidato para las convulsiones, y se detectaron mutaciones en pacientes con ID y esquizofrenia. (J. R. Lemke *et al.*, *Ann Neurol*, 2014, 75L174-157).

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es un trastorno del movimiento. Los trastornos del movimiento incluyen enfermedad de Parkinson, disquinesias (incluidos los efectos secundarios que acompañan a las dosis normales de L-Dopa), disquinesia tardía, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo posencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, complejo de demencia parkinsoniano-ALS, calcificación de ganglios basales, acinesia, síndrome acinético-rígido, bradicinesia, distonía, parkinsonismo inducido por medicación, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad de Huntington, temblor, corea, mioclonía, trastorno de garrapatas y distonía.

En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento es una o más de acinesias y síndromes acinéticos-rígidos, disquinesias y parkinsonismo inducido por medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, disquinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación). Los ejemplos de "síndromes acinéticos-rígidos" incluyen la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo inducido por fármacos, el parkinsonismo postencefalítico, la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia multisistémica, la degeneración corticobasal, el complejo de demencia de parkinsonismo-ELA y la calcificación de los núcleos basales. Los ejemplos de disquinesias incluyen temblor (que incluye temblor de reposo, temblor postural y temblor de intención), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea benigna hereditaria, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por medicamentos y hemibalismo), mioclonía (incluyendo mioclonía generalizada y mioclonía focal), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos) y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía yodopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroximal, y distonía focal tal como blefaroespasmos, distonía oromandibular, distonía espasmódica, torticolis espasmódica, distonía axial, calambre del escritor distónico y distonía hemipléjica).

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Huntington,

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una disfunción cognitiva asociada con trastornos que incluyen esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, enfermedad de cuerpos de Lewy y otras demencias seniles (por ejemplo, demencia vascular).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno descrito en el presente documento, que comprende administrar una entidad química de la invención junto con uno o más agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden usarse en combinación con las entidades químicas de la presente invención incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), por ejemplo, en el tratamiento de la depresión; regímenes de terapia de reemplazo de dopamina y agonistas de la dopamina, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; antipsicóticos típicos; antipsicóticos atípicos; anticonvulsivos; estimulantes; terapias para la enfermedad de Alzheimer; agentes contra la migraña; y agentes ansiolíticos.

Los SSRIS adecuados incluyen citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, paroxetina, sertralina, vilazodona y zimelidina.

Los regímenes de terapia de reemplazo de dopamina adecuados incluyen el reemplazo de L-DOPA con un inhibidor de la descarboxilasa DOPA, tal como la carbidopa.

Los agonistas del receptor de dopamina adecuados incluyen aplindore, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, ciladopa, dihidroergocriptina, lisurida, pardoprunox, pergolida, piribedil, pramipexol, ropinirol y rotigotina.

5 Los antipsicóticos típicos adecuados incluyen clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, levomepromazina, loxapina, molindona, perfenacina, tiotixeno, trifluoperazina, haloperidol, fluofenazina, droperidol, zuclopentixol, flupentixol y proclorperazina.

10 Los antipsicóticos atípicos adecuados incluyen amisulprida, aripiprazol, asenapina, blonanserina, clotiapina, clozapina, iloperidona, ilurasidona, mosapramina, olanzapina, paliperidona, perospirona, quetiapina, remoxiprida, risperidona, sertindol, sulpirida, ziprasidona, zotepina, bifeprunox, pimavanserina y vabicaserina.

15 Los anticonvulsivos adecuados incluyen fenitoína, carbamazepina, barbituratos, fenobarbital, fenobarbital, mefobarbital, trimetadiona, mefenitoína, parametadiona, fentenilato, fenacemida, metarbital, benzclorpropamida, fensuximida, piraidona, metsuximida, etotoína, aminoglutetina, diazepam, clonazepam, clorazepato, fosfenitoína, etosuximida, valproato, felbamato, gabapentina, lamotrigina, topiramato, vigrabatrina, tiagabina, ziamida, clobazam, tiopental, midazolam, propofol, levetiracetam, oxcarbazepina, CCPene y GYKI 52466.

Los estimulantes adecuados incluyen Adderall (anfetamina, sales mixtas de dextroanfetamina), metilfenidato, dextroanfetamina, dexmetilfenidato y lisdexamfetamina.

20 Las terapias adecuadas para la enfermedad de Alzheimer incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como rivastigmina, donepezilo, galantamina y huperazina; agonistas nicotínicos alfa-7 tales como encenicina; y medicamentos que reducen el Aβ42, tales como los inhibidores de BACE, los moduladores de la gamma secretasa y los anticuerpos péptido beta-amiloideos.

Los medicamentos contra la migraña adecuados incluyen ergotamina y triptanos agonistas de 5-HT1D como el sumitriptan.

25 Los fármacos ansiolíticos adecuados incluyen moduladores del receptor de benzodiazepina tales como diazepam, alprazolam, lorazepam y clonazepam.

Otros agentes adecuados para su uso junto con una entidad química de la invención incluyen memantina y modafinilo.

30 La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Las entidades químicas de la invención se formulan preferiblemente en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las entidades químicas y composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz específica para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno, la actividad de la entidad química específica empleada; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción de la entidad química específica empleada; la duración del tratamiento; medicamentos usados en combinación o coincidentes con la entidad química específica empleada, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", tal como se usa en este documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

45 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (como por polvos, pomadas o gotas), por vía bucal, tal como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección a tratar. En determinadas realizaciones, las entidades químicas de la invención pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

50 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, maní, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan, y mezclas de los mismos.

55

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

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, disolución de Ringer, U.S.P. y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de una entidad química de la presente invención, a menudo es deseable retardar la absorción de la entidad química de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción de la entidad química depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de entidad química administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo la entidad química en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices microencapsuladas de la entidad química en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación entre la entidad química y el polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación de la entidad química. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando la entidad química en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando las entidades químicas de esta invención con excipientes o vehículos adecuados que no irritan, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan la entidad química activa.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, la entidad química activa se mezcla con al menos un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las entidades químicas activas también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes tal como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, la entidad química activa puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos

y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de una entidad química de la invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. La entidad química activa se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante necesario o tampón que pueda requerirse. También se contemplan formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas para los ojos dentro del alcance de la invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de una entidad química al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden hacerse disolviendo o dispensando la entidad química en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo de la entidad química a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando la entidad química en una matriz polimérica o gel.

Tal como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos según esta invención. Por ejemplo, una entidad química de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una forma de dosificación unitaria única. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende una entidad química de fórmula I, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de ambas, una entidad química proporcionada y un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional tal como se describió anteriormente), que puede combinarse con los materiales del vehículo para producir una forma de dosificación única, variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deben formularse, de modo que pueda administrarse una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de una entidad química proporcionada.

En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y la entidad química de esta invención pueden actuar de forma sinérgica. Por tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia utilizando solo ese agente terapéutico. En tales composiciones puede administrarse una dosis de entre 0,01 y 100 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará entre aproximadamente el 50% y el 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo.

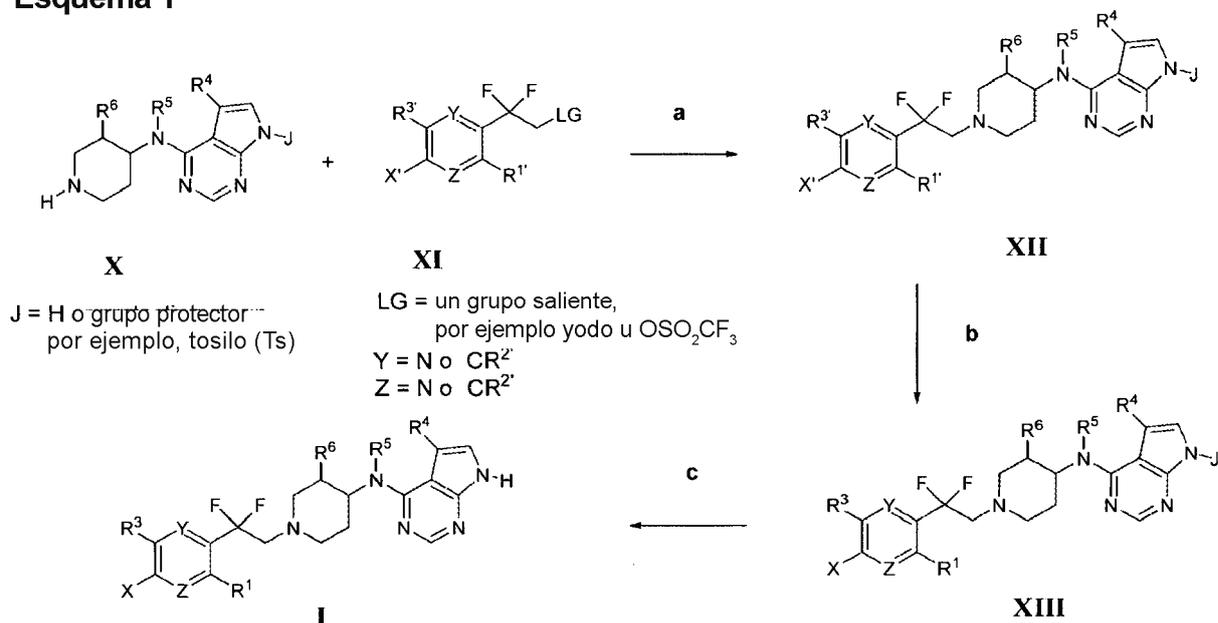
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un medicamento que comprende al menos una entidad química de fórmula I y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de una entidad química de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno del SNC.

Métodos de síntesis generales

Las entidades químicas de fórmula I pueden sintetizarse según el esquema 1 o el esquema 2 y/o usando métodos conocidos en la técnica.

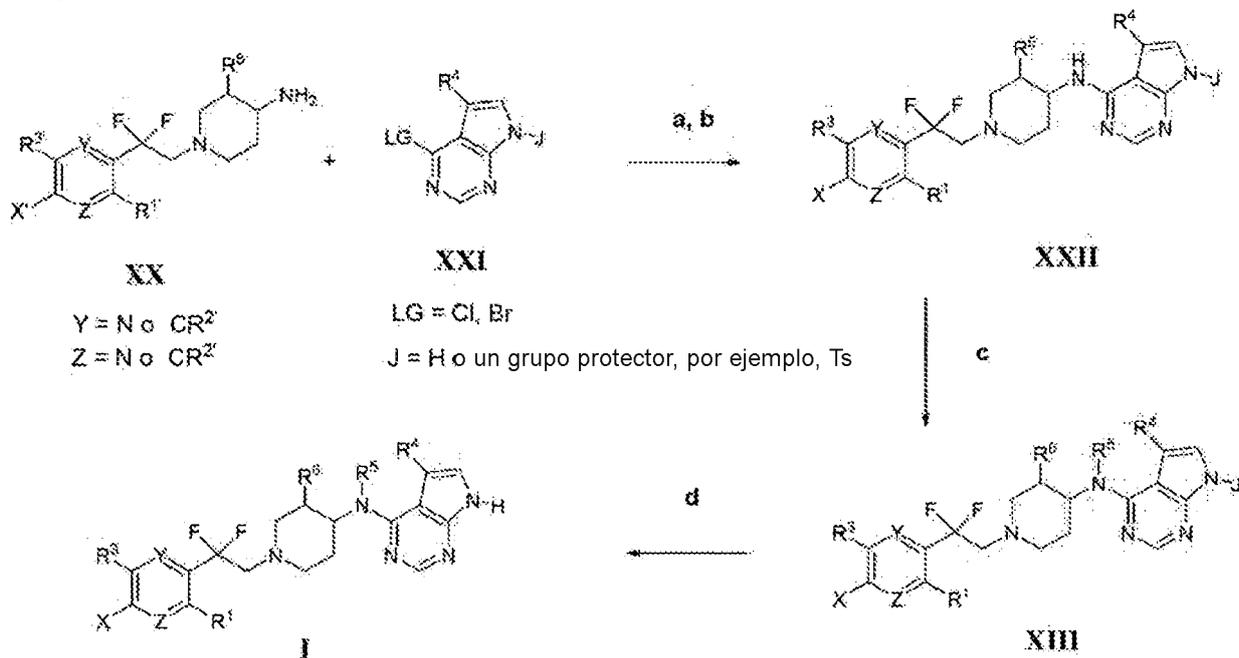
Esquema 1



a. base (por ejemplo diisopropiletilamina), disolvente orgánico (por ejemplo diclorometano), calor b. conversión/conversiones de grupo funcional opcional(es) c. eliminación de J cuando es un grupo protector (por ejemplo calor de NaOH/THF al 50% para J = tosilo).

- 5 En el método representado en el esquema 1, en una primera etapa, pueden prepararse compuestos de fórmula XII mediante alquilación con nitrógeno y piperidina de productos intermedios de fórmula general X, en donde J es hidrógeno o un grupo protector adecuado (por ejemplo tosilo = Ts) y R^4 , R^5 y R^6 son tal como se definió anteriormente, con productos intermedios de fórmula general XI en donde X' , $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ son tal como se definió anteriormente para X, R^1 , R^2 y R^3 , o son equivalentes independientemente enmascarados de manera adecuada de los mismos. El grupo saliente (LG) en la alquilación de productos intermedios de fórmula general XI representa un grupo saliente aniónico tal como halógeno (cloro, bromo o yodo) o un grupo sulfonato tal como mesilato, tosilato, triflato (OSO_2CF_3) o nonaflato ($\text{OSO}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$). La reacción de alquilación puede llevarse a cabo en disolventes próticos (por ejemplo isopropanol, n-butanol) o apróticos (por ejemplo CH_2Cl_2 , DMF, DMSO, CH_3CN) adecuados a temperaturas desde ambiental hasta 160°C , preferiblemente entre 50°C y 130°C en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina). En el caso en el que los productos intermedios de fórmula X tengan $J = \text{H}$ y X' , $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ en los productos intermedios de fórmula XI son tal como se definió anteriormente para X, R^1 , R^2 y R^3 , los productos de alquilación de fórmula XII son compuestos de fórmula I. Alternativamente, en una etapa o etapas opcionales, los compuestos de fórmula XII que contienen uno o más X' , $R^{1'}$, $R^{2'}$ o $R^{3'}$ sustituyentes como grupos enmascarados de manera adecuada pueden convertirse usando métodos conocidos en la técnica para dar compuestos de fórmula XIII en donde X, R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definió anteriormente (por ejemplo para un compuesto de fórmula XII en donde $X' = \text{NO}_2$, una etapa de hidrogenación produce un compuesto de fórmula XIII en el que $X = \text{NH}_2$). Los productos intermedios de fórmula XIII en los que J es un grupo protector pueden convertirse en compuestos de fórmula I usando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo calor de NaOH/THF al 50% para J = tosilo).
- 25 Un método alternativo para sintetizar compuestos de fórmula I se representa en el esquema 2.

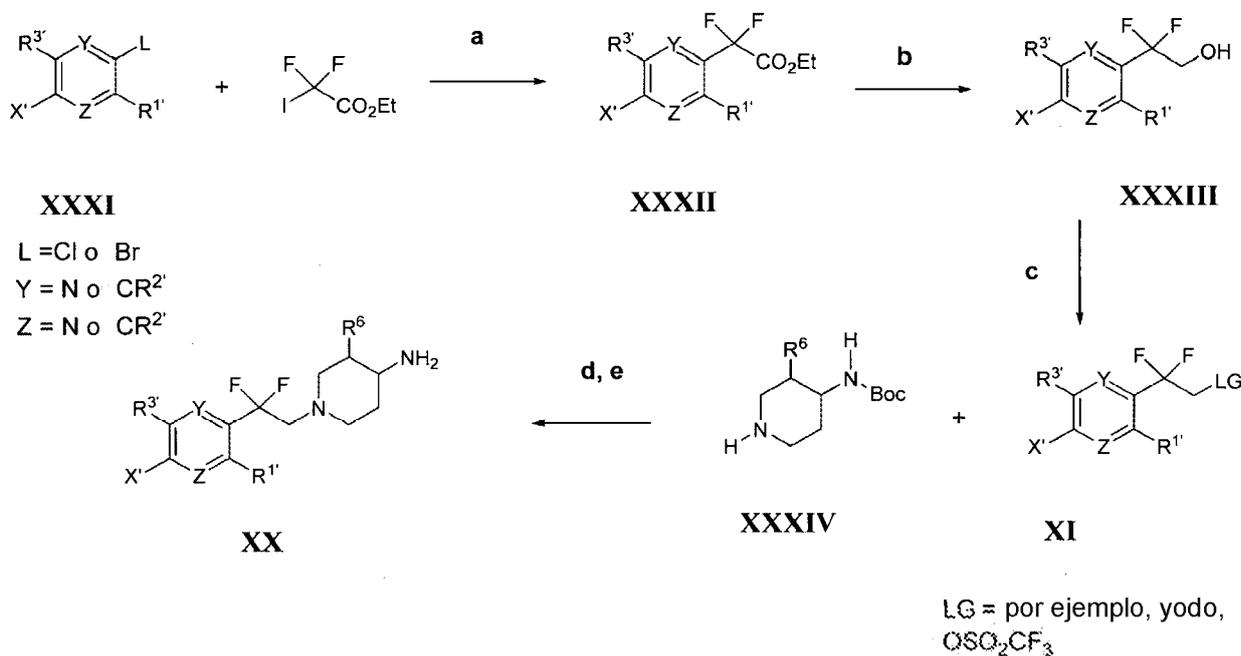
Esquema 2



a. condiciones de reacción de acoplamiento de amina mediada por reacción de Buchwald o base b. etapas opcionales, por ejemplo, conversiones de grupo funcional y eliminación de grupo protector J c. base, R^5LG d. eliminación de grupo protector J

- 5 En una primera etapa, el acoplamiento mediado por base o reacción de Buchwald de productos intermedios de fórmula XX, en donde X^1 , R^1 , R^2 y R^3 en los productos intermedios de fórmula XI son tal como se definió anteriormente para X, R^1 , R^2 y R^3 , o son equivalentes independientemente enmascarados de manera adecuada de los mismos, con productos intermedios de pirazolopirimidina de fórmula XXI en donde J es hidrógeno o un grupo protector adecuado, R^4 es tal como se definió anteriormente y LG es un grupo saliente adecuado, da compuestos de fórmula XXII. En determinados casos, el acoplamiento mediado por base es adecuado y puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico (por ejemplo, NMP, DMF, DMSO, CH_3CN) a temperaturas desde 50°C hasta 180°C , preferiblemente entre 70°C y 120°C en presencia de una base de amina terciaria adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina). En determinados casos, pueden usarse condiciones de Buchwald usando un catalizador de paladio para la reacción de acoplamiento. Para preparar productos intermedios de fórmula XIII en los que R^5 es metilo, los compuestos de fórmula XXII pueden tratarse con una base adecuada (por ejemplo NaH) en un disolvente orgánico aprótico adecuado (por ejemplo DMF) seguido por la adición de un reactivo de metilación (por ejemplo yoduro de metilo o dimetilsulfato) a una temperatura adecuada. Los productos intermedios de fórmula XIII en los que J es un grupo protector pueden convertirse en compuestos de fórmula I usando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo calor de NaOH/THF al 50% para J=tosilo).
- 20 Los productos intermedios de fórmula general XI en donde X^1 , R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definió anteriormente para X, R^1 , R^2 y R^3 , o son equivalentes independientemente enmascarados de manera adecuada de los mismos, pueden sintetizarse según el esquema 3 y/o usando métodos conocidos en la técnica.

Esquema 3

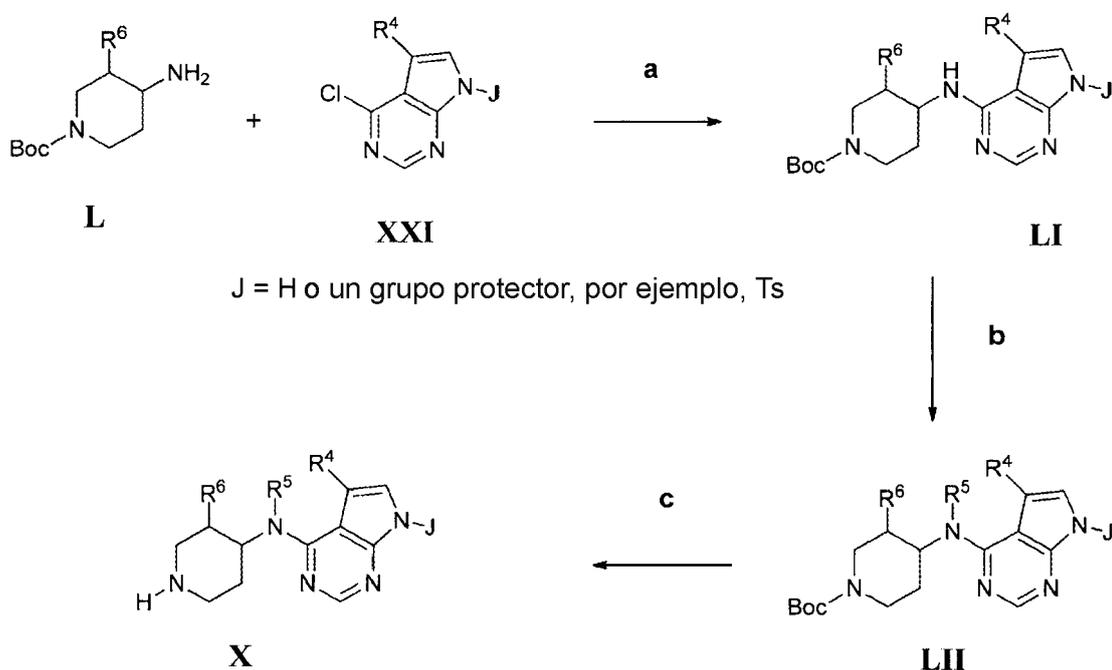


a. Cu, DMSO 80°C b. NaBH₄, EtOH 0°C c. Tf₂O, Et₂O, DIPEA 0°C

Pueden adquirirse o sintetizarse usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante reacción de Sandmeyer, compuestos de material de partida de fórmula XXXI. El acoplamiento mediado por cobre de compuestos de fórmula XXXI con 2,2-difluoro-2-yodoacetato de etilo a temperatura elevada en DMSO seco da productos intermedios de fórmula general XXXII. La posterior reducción de grupo éster en condiciones apropiadas, por ejemplo, usando borohidruro de sodio en etanol da alcoholes correspondientes de fórmula general XXXIII. El grupo alcohol en compuestos de fórmula general XXXIII puede convertirse en un grupo saliente adecuado, por ejemplo, yoduro o trifluorometanosulfonato usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, tratamiento con anhídrido triflico en un disolvente de éter con N,N-diisopropiletilamina a 0°C puede usarse para preparar trifluorometanosulfonatos de fórmula XI (Y = OSO₂CF₃). La alquilación de 4-Boc amino piperidinas de fórmula XXXIV con productos intermedios de fórmula XI da compuestos de fórmula XX. La reacción de alquilación puede llevarse a cabo en disolventes apróticos (por ejemplo CH₂Cl₂, DMF, DMSO, CH₃CN) adecuados a temperaturas desde -10°C hasta 100°C (preferiblemente desde 0°C hasta 80°C) en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina).

Pueden sintetizarse productos intermedios de fórmula general X según el esquema 4 y/o usando métodos conocidos en la técnica.

Esquema 4

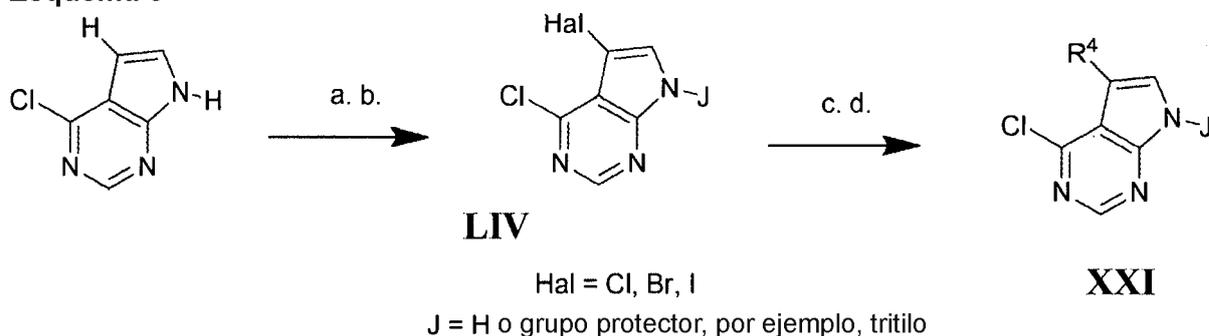


a. condiciones de reacción de acoplamiento de amina mediada por reacción de Buchwald o base b introducción opcional de grupo R⁵ usando condiciones de alquilación por ejemplo base, R⁵ c. eliminación de Boc, por ejemplo, con MeOH/HCl 2 N.

- 5 En una primera etapa, pueden acoplarse piperidinas protegidas con 4-amino-N-t-butoxicarbonilo de partida de fórmula L con productos intermedios de fórmula XXI en condiciones de reacción de Buchwald o base para dar productos intermedios de fórmula general LI. En una segunda etapa opcional cuando J es un grupo protector (por ejemplo Ts), puede introducirse un grupo R⁵ mediante reacción de alquilación para dar productos intermedios de fórmula general LII en la que R⁵ es metilo. En la etapa final el grupo protector Boc puede eliminarse en condiciones
- 10 ácidas convencionales o métodos alternativos conocidos en la técnica para dar productos intermedios de fórmula general X.

Pueden sintetizarse productos intermedios de fórmula general XXI según el esquema 5 y/o usando métodos conocidos en la técnica.

Esquema 5



- 15 a. NCS, NBS o NIS, éter b. protección opcional, por ejemplo, con base/cloruro de tritilo c. intercambio de BuLi opcional y reacción de alquilación o reacción de acoplamiento de Suzuki d. conversión de grupo funcional opcional de R⁴ o desprotección de grupo J.

- 20 En una primera etapa puede halogenarse 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina usando una N-halosuccinimida para dar los productos intermedios correspondientes con R⁴ como cloro, bromo o yodo. Estos productos intermedios pueden protegerse entonces, por ejemplo, con J = tritilo. Para preparar análogos en donde puede introducirse R⁴ por desplazamiento nucleofílico (por ejemplo, cuando R⁴ es metilo), pueden metalizarse productos intermedios de bromo con BuLi seguido por tratamiento con un agente alquilante adecuado, por ejemplo yoduro de metilo o agente de fluoración, por ejemplo Selectfluor® (bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-fluoro-1,4-diamiabicyclo[2.2.2]octano).

5 Para preparar análogos en los que puede introducirse R⁴ mediante reacciones de acoplamiento mediadas por paladio, por ejemplo, reacción de Suzuki (por ejemplo, cuando R⁴ es ciclopropilo), pueden someterse productos intermedios de bromo o yodo a acoplamiento con un producto intermedio adecuado, por ejemplo, un ácido alquilborónico. Por ejemplo, pueden prepararse productos intermedios de fórmula XXI en donde R⁴ es ciclopropilo y J es un grupo protector de tritilo según la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2010/015637.

Ejemplos

10 Tal como se muestra en los ejemplos a continuación, en determinadas realizaciones a modo de ejemplo, las entidades químicas se preparan según los siguientes procedimientos. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de determinadas entidades químicas de la presente invención, los siguientes métodos, y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica, pueden aplicarse a todas las entidades químicas y subclases y especies de cada una de estas entidades químicas, tal como se describe en el presente documento.

15 Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferiblemente entre 15 mm Hg y 100 mm Hg. Las estructuras de productos intermedios y productos finales se confirman mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, espectrometría de masas y espectroscopia de RMN.

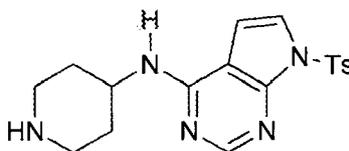
Abreviaturas:

ac	acuoso
Boc	t-butoxicarbonilo
Cbz	benciloxicarbonilo
DAST	trifluoruro de dietilamino-azufre
DCM	diclorometano
DCE	1,2-dicloroetano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et ₂ O	dietil éter ("éter")
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
eq	equivalentes
h	horas
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CL	cromatografía líquida
Me	metilo
EM	espectrometría de masas
EM (ESI)	espectrometría de masas de ionización por electrospray
NMP	N'-metil-2-pirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
PEG	polietilenglicol
ta	temperatura ambiente
Tf	triflato
Tf ₂ O	anhídrido triflico
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía en capa fina
Ts	p-toluenosulfonilo

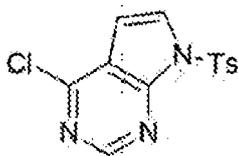
Ejemplo 1. Entidades químicas.

Ejemplo 1.A. Productos intermedios.

20 Ejemplo 1.A.1. Producto intermedio 1: N-(piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

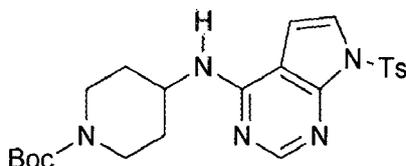


Etapa 1. 4-Cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



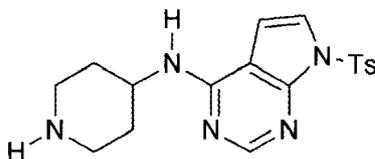
- Se agitó una mezcla de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10,0 g, 65 mmol), TsCl (13,7 g, 72 mmol) y NaOH (40 ml, 2 N) en acetona (100 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó con acetona y luego con agua para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16 g, 80%).
- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J=4,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).

Etapla 2. 4-(7-Tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



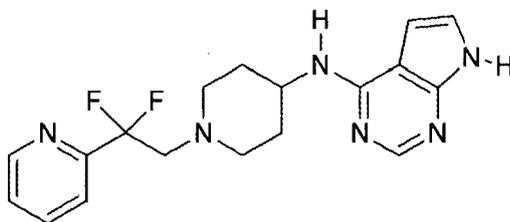
- Se calentó una mezcla de 4-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10,0 g, 32 mmol), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,4 g, 32 mmol) y DIPEA (10 ml) en NMP (100 ml) a reflujo durante la noche. Se filtró la mezcla. Se lavó entonces el sólido con acetato de etilo y se secó a vacío para dar el producto del título como un sólido blanco (10 g, 67%).
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 3,92-3,95 (m, 2H), 2,70-2,82 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,84-1,88 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,12-1,36 (m, 2H).

- 15 Etapla 3. N-(piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

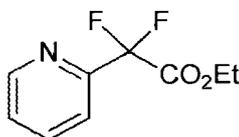


- A una mezcla de 4-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 21 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió HCl/MeOH (50 ml, 2 N, 100 mmol). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó hasta sequedad. Se disolvió entonces el residuo en DCM
- 20 y se lavó con NaHCO₃ sat, agua, salmuera, se secó y se filtró. Se concentró el filtrado para dar el producto del título como un sólido blanco (7,4 g, 95%). EM (ESI) calculado para C₁₈H₂₁N₃O₂S: 371,1; encontrado: 372,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,43 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,87-4,92 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 3,12-3,15 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,40-1,44 (m, 2H).

- 25 Ejemplo 1.1. N-(1-(2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-1).



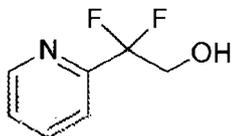
Etapla 1. 2,2-Difluoro-2-(piridin-2-il)acetato de etilo



- A una disolución con agitación de 2-bromopiridina (1,0 g, 6,3 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,2 ml, 1,5 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió polvo de cobre (800 mg, 13 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C, y se
- 30

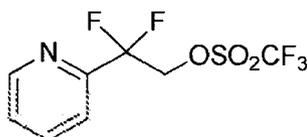
agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en agua, y se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión final a través de un lecho de Celite, y se lavó la masa de filtro con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar el producto bruto como un aceite amarillo (1,1 g, 86%) que se usó directamente para reducción en la etapa siguiente.

5 Etapa 2. 2,2-Difluoro-2-(piridin-2-il)etanol



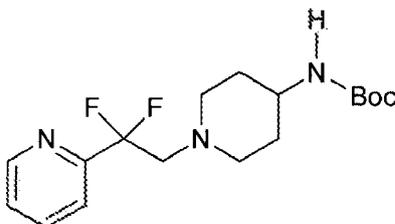
A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)acetato de etilo (1,1 g, 59 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió NaBH_4 (330 mg, 8,7 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, se extinguió la mezcla con HCl 1 M acuoso con enfriamiento de baño de agua helada. Se basificó la mezcla con NaOH 1 M acuoso, y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases de EtOAc combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc=2/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (520 mg, 60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,88 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1M), 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,2$ y $4,7$ Hz, 1H), 4,26 (dt, $J = 7,0$ y $12,4$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H).

15 Etapa 3. Trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etilo



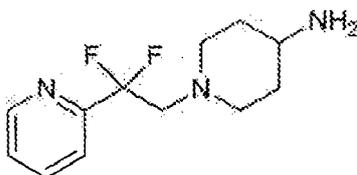
A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etanol (220 mg, 1,25 mmol) y DIPEA (0,35 ml, 1,38 mmol) en éter (10 ml) se le añadió Tf_2O (0,25 ml, 1,50 mmol) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de N_2 . Se agitó la suspensión rosa así obtenida durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc=10/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (320 mg, 87%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,89 (td, $J = 7,8$ y $1,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,8$ y $4,3$ Hz, 1H), 5,12 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H).

Etapa 4. 1-(2,2-Difluoro-2-(piridin-2-il)etil)piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo



Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etilo (365 mg, 1,25 mmol) y piperidin-4-ilmetilcarbamato de terc-butilo (274 mg, 1,37 mmol) y DIPEA (0,6 ml, 3,8 mmol) en DCM (5 ml) hasta 40°C . Tras agitar durante la noche a 40°C , se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (340 mg, 80%). EM (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$: 341,2; encontrado: 342,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

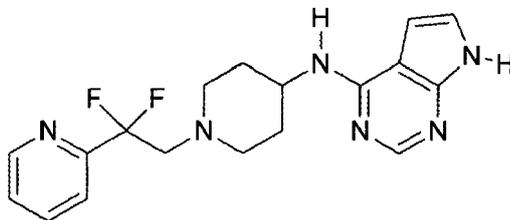
Etapa 5. 1-(2,2-Difluoro-2-(piridin-2-il)etil)piperidin-4-amina



A la disolución de 1-(2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (340 mg, 0,99 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (3 ml) con enfriamiento de baño de agua helada. Tras agitar durante 30 min a ta, se consumió el material de partida, y se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaOH 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el

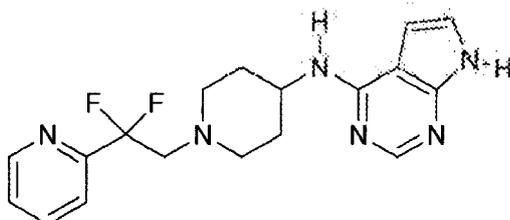
compuesto del título como un polvo blanquecino (230 mg, 100%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (ESI) calculado para $C_{12}H_{17}F_2N_3$: 309,1; encontrado: 310,3 [M+H].

Etapa 6. N-(1-(2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-amina



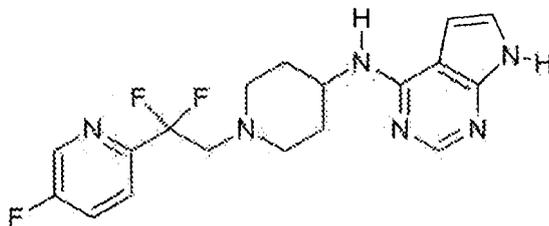
- 5 Se calentó una mezcla de 1-(2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etil)piperidin-4-amina (230 mg, 0,95 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (160 mg, 1,05 mmol) y DIPEA (0,33 ml, 1,91 mmol) en alcohol butílico (4 ml) hasta 130°C. Tras agitar durante la noche a 130°C, se concentró la disolución naranja. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo =1:1) para dar el compuesto del título como un polvo gris (140 mg, 41%). EM (ESI) calculado para $C_{18}H_{20}F_2N_6$: 358,2; encontrado: 359,2 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (dt, $J = 8,0$ y 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,26 (t, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,45-2,52 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 1.1a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-1-HCl).

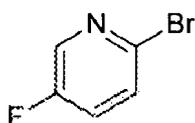


- 15 HCl
- A una disolución de N-(1-(2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (96 mg, 0,27 mmol) en MeOH (3,0 ml) se le añadió HCl/MeOH (2,0 M, 0,14 ml) a ta. Tras agitar durante 15 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (96 mg, 98%). EM (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}ClF_2N_6$: 358,2; encontrado: 359,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (dt, $J = 8,0$ y 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,26-2,32 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 2H).

Ejemplo 1.2. N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-2).



- 25 Etapa 1. 2-Bromo-5-fluoropiridina



- A un matraz de 3 bocas equipado con un embudo de goteo y termómetro, se le añadió HBr al 48% (26,7 ml). Se añadió 5-fluoropiridin-2-amina (6,0 g, 0,05 mol) gota a gota a 0°C. Se añadió entonces Br_2 (8,0 ml, 0,16 mol) a 0°C gota a gota durante 20 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -10°C y se añadió una disolución de $NaNO_2$ (9,3 g, 0,14 mol) en agua (30 ml) durante 1,5 horas. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos adicionales. Se añadió una disolución de NaOH (20 g, 0,50 mol) en agua (30 ml) durante 30 minutos. Se calentó la mezcla de

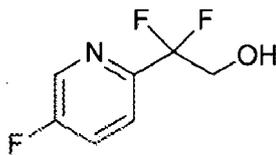
reacción hasta 5°C y luego se extrajo con éter (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 100:1) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (3,37 g, 36%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H).

Etapa 2. 2,2-Difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo



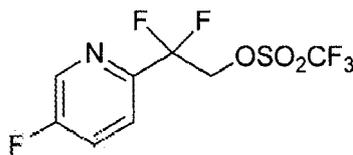
A la disolución de 2-bromo-5-fluoropiridina (3,0 g, 17 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (3,46 g, 17 mmol) en DMSO (45 ml) se le añadió polvo de Cu (2,17 g, 34 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50°C durante la noche. Tras agitar durante la noche, se vertió la mezcla de reacción en una disolución de hidrogenofosfato de potasio dibásico, trihidratado (38 g, 170 mmol) en agua (380 ml) con agitación vigorosa. Se filtró la suspensión y se aclaró el sólido con EtOAc. Se añadió el filtrado a salmuera y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc=50:1) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (2,83 g, 76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 4,41-4,35 (q, 2H), 1,34 (m, 3H).

Etapa 3. 2,2-Difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etanol



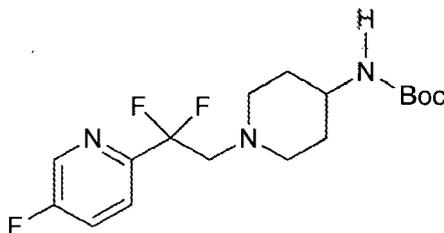
A una disolución de 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo (1,0 g, 4,6 mmol) en etanol (23 ml) se le añadió NaBH₄ (250 mg, 6,6 mmol) lentamente a ta. Se agitó la mezcla durante 30 min a ta. Después de 30 min, se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N con enfriamiento de baño de agua helada. Se concentró la mezcla y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (805 mg, 99%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,00 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

Etapa 4. 2,2-Difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etil trifluorometanosulfonato



A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (805 mg, 4,54 mmol) y DIPEA (2,38 ml, 13,6 mmol) en éter seco (45 ml) se le añadió Tf₂O (1,52 ml, 9,08 mmol) lentamente a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta ta. Tras agitar durante 1 h a ta, se filtró la suspensión naranja a través de Celite, y se lavó el sólido con éter. Se concentró el filtrado para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,2 g, 85%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

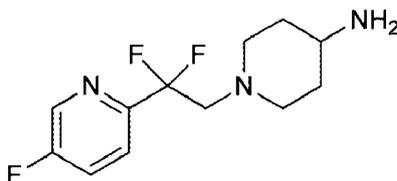
Etapa 5. 1-(2,2-Difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)piperidin-4-il-carbamato de *terc*-butilo



Se calentó una mezcla de 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etil trifluorometanosulfonato (1,2 g, 3,9 mmol), piperidin-4-il-carbamato de *terc*-butilo (1,56 g, 7,8 mmol) y DIPEA (2,1 ml, 12 mmol) en DCM (20 ml) hasta 40°C. Tras agitar

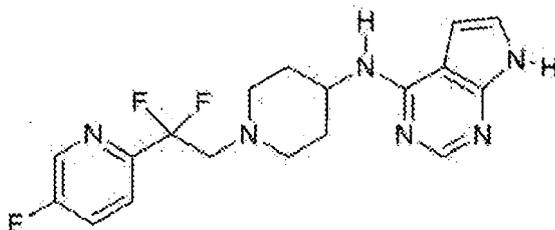
durante la noche a 40°C, se concentró la mezcla y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (844 mg, 61%). EM (ESI) calculado para C₁₇H₂₄F₃N₃O₂: 359,2; encontrado: 360,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,19 (t, J=14 Hz, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,24-1,32 (m, 2H).

Etapa 6. 1-(2,2-Difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)piperidin-4-amina



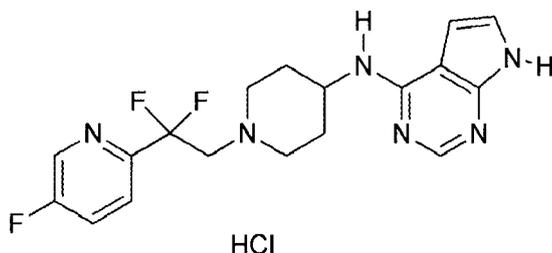
A la disolución de 1-(2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (844 mg, 2,35 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió TFA (6 ml) con enfriamiento de baño de agua helada. Tras agitar durante 30 min a ta, se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaOH 1 N, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (634 mg, 100%). EM (ESI) calculado para C₁₂H₁₆F₃N₃: 259,1; encontrado: 260,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 3,18 (t, J=14 hz, 2H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,28-2,32 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H).

Etapa 7. *N*-(1-(2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



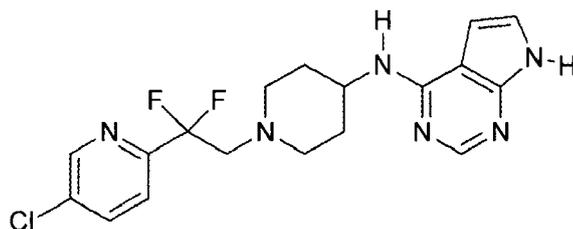
Se calentó una mezcla de 1-(2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)piperidin-4-amina (609 mg, 2,35 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (301 mg, 1,96 mmol) y DIPEA (0,7 ml, 3,92 mmol) en alcohol *n*-butílico (12 ml) hasta 130°C. Tras agitar durante la noche a 130°C, se concentró la disolución de reacción y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc=1/3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (282 mg, 38%). EM (ESI) calculado para C₁₈H₁₉F₃N₆: 376,2; encontrado: 377,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,27 (t, J=14 Hz, 2H), 2,92-2,96 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 1.2a (sal de HCl). Clorhidrato de *N*-(1-(2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (C-2·HCl).

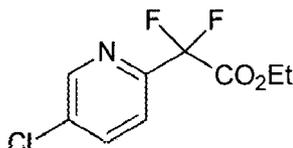


A la disolución de *N*-(1-(2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (120 mg, 0,32 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl/MeOH (2 M, 0,16 ml, 0,32 mmol) a ta. Tras agitar durante 10 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (129 mg, 98%). EM (ESI) calculado para C₁₈H₁₉F₃N₆: 376,2; encontrado: 377,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7 y 4,4 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 8,5 y 2,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,10 (s a, 1H), 3,76 (hrs, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,98 (s a, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 1.3. *N*-(1-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (C-3).

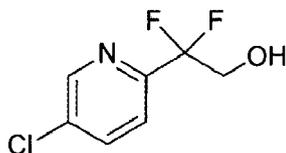


Etapa 1. 2-(5-Cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo



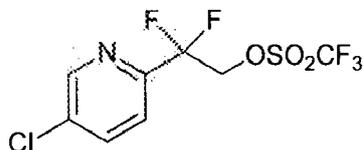
5 A una disolución de 5-cloro-2-yodopiridina (2,50 g, 10,4 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2,11 g, 10,4 mmol) en DMSO (26 ml) se le añadió polvo de Cu (1,33 g, 20,8 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50°C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución de hidrogenofosfato de potasio dibásico, trihidratado (24 g, 104 mmol) en agua (240 ml) con agitación vigorosa. Se filtró la suspensión y se aclaró el sólido con EtOAc. Se diluyó el filtrado con salmuera y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 100:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (885 mg, 36%). EM (ESI) calculado para C₉H₈ClF₂NO₂: 235,0; encontrado: 236,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4 y 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,4Hz, 1H), 4,37 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,34 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Etapa 2. 2-(5-Cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetanol



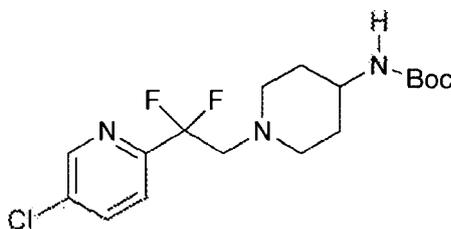
15 A una disolución de 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (780 mg, 3,3 mmol) en etanol (16,5 ml) se le añadió NaBH₄ (180 mg, 4,76 mmol) lentamente a ta Se agitó la mezcla durante 30 min a ta Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N con enfriamiento de baño de agua helada. Se concentró la mezcla y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un
20 sólido blanco (538 mg, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 12,4 Hz, 2H).

Etapa 3. Trifluorometanosulfonato de 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetilo.



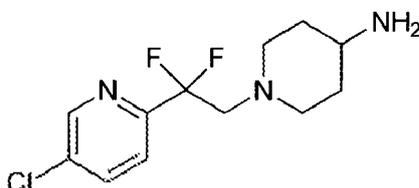
25 A la disolución de 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetanol (538 mg, 2,78 mmol) y DIPEA (1,5 ml, 5,56 mmol) en éter (28 ml) se le añadió Tf₂O (0,94 ml, 5,56 mmol) lentamente a 0°C. Tras agitar durante 1 h a ta, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se lavó la masa de filtro con éter. Se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar el compuesto del título bruto como un sólido amarillo claro (905 mg, 100%).

Etapa 4. 1-(2-(5-Cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



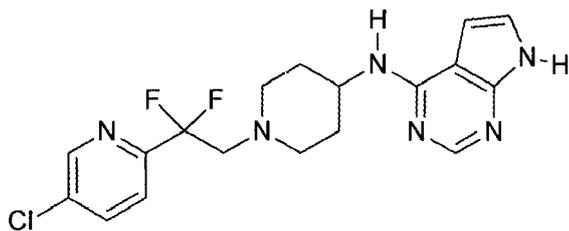
5 Se calentó la mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil (905 mg, 2,77 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,11 g, 5,56 mmol) y DIPEA (1,46 ml, 8,34 mmol) en DCM (15 ml) hasta 40°C. Tras agitar durante la noche a 40°C, se concentró la mezcla y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (922 mg, 89%). EM (ESI) calculado para $C_{17}H_{24}ClF_2N_3O_2$: 375,2; encontrado: 376,2 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,18 (t, J = 14,3 Hz, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,27 (m, 3H).

10 Etapa 5. 1-(2-(5-Cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-amina



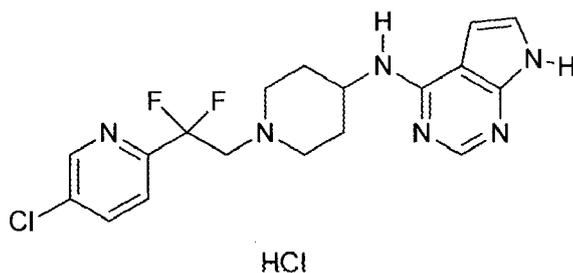
15 A la disolución de 1-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (919 mg, 2,45 mmol) en DCM (14 ml) se le añadió TFA (7 ml) con enfriamiento de baño de agua helada. Tras agitar durante 30 min a ta, se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaOH 1 N, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentraron, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (674 mg, 100%). EM (ESI) calculado para $C_{12}H_{16}ClF_2N_3$: 275,1; encontrado: 276,2 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,18 (t, J = 14,1 Hz, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,37 (m, 2H).

Etapa 6. *N*-(1-(2-(5-Cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)1*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



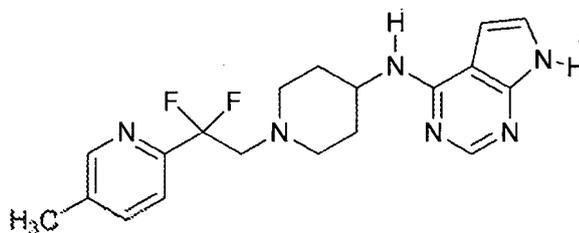
20 Se calentó una mezcla de 1-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-amina (674 mg, 2,45 mmol), 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (314 mg, 2,04 mmol) y DIPEA (0,72 ml, 4,08 mmol) en alcohol *n*-butílico (10 ml) hasta 130°C. Tras agitar durante la noche a 130°C, se concentró la disolución de reacción y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases combinadas con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (306 mg, 38%). EM (ESI) calculado para $C_{18}H_{19}ClF_2N_6$: 392,1; encontrado: 393,2 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,27 (t, J = 14,3 Hz, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

30 Ejemplo 1.3a (sal de HCl). Clorhidrato de *N*-(1-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (C-3-HCl).

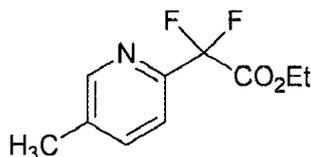


5 A la disolución de *N*-(1-(2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3,*d*]-pirimidin-4-amina (283 mg, 0,72 mmol) en MeOH (3,6 ml) se le añadió HCl/MeOH (2*M*, 0,36 ml, 0,72 mmol) a ta. Tras agitar durante 10 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un sólido blanco (305 mg, 98%). EM (ESI) calculado para $C_{18}H_{19}ClF_2N_6$: 392,1; encontrado: 393,2 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 1.4. *N*-(1-(2,2-Difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (C-4).

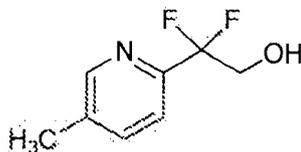


10 Etapa 1: 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetato de etilo



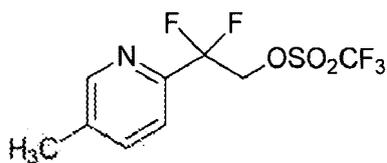
15 A una disolución de 2-bromo-5-metilpiridina de etilo (4,0 g, 24 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (4,8 g, 24 mmol) en DMSO (80 ml) se le añadió polvo de Cu (3,0 g, 47 mmol), Se calentó la mezcla a 50°C durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se secaron las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,7 g, 74%) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa 2: 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etanol



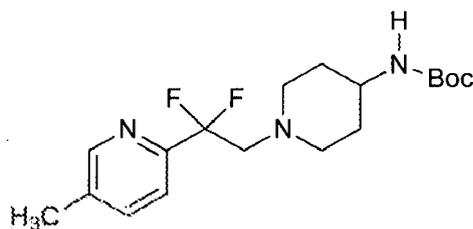
20 A una disolución de 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il) acetato de etilo (2,0 g, 9,3 mmol) en etanol (45 ml) se le añadió $NaBH_4$ (500 mg, 13,4 mmol) lentamente. Se agitó la mezcla durante 30 min a ta. Después de 30 min, se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N con enfriamiento de baño de agua helada, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con agua y salmuera, luego se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,6 g, 100%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,03 (s a, 1H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 3: trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etilo



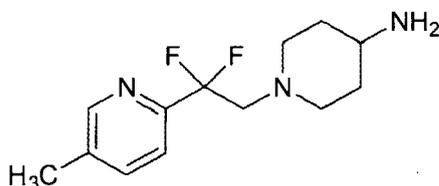
5 A una disolución de 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etanol (800 mg, 4,6 mmol) y DIPEA (2,8 ml, 13,8 mmol) en éter anhidro (40 ml) se le añadió Tf_2O (1,5 ml, 9,2 mmol) a 0°C . Tras agitar durante 1 h a ta, se filtró la suspensión blanca a través de Celite, y se lavó la masa filtrada con éter. Se concentraron los filtrados combinados y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,0 g, 70%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 5,10 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).

Etapas 4: 1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo



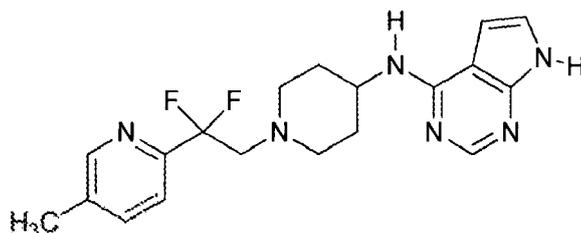
10 Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etilo (10 g, 3,3 mmol), piperidin-4-ilmetilcarbamatato de terc-butilo (1,3 g, 6,6 mmol) y DIPEA (2,0 ml, 9,9 mmol) en DCM (16 ml) hasta 40°C con agitación. Tras agitar durante la noche a 40°C , se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,0 g, 83%). EM (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$: 355,2; encontrado: 356,2 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,40 (s a, 1H), 3,19 (t, $J = 14,7$ Hz, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32-3,40 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25-1,30 (m, 2H).

Etapas 5: 1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-amina



20 A una disolución de 1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-ilcarbamatato de terc-butilo (1,0 g, 2,8 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TFA (12,5 ml) a 0°C . Tras agitar durante 30 min a ta., se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (400 mg, 60%). EM (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3$: 255,2; encontrado: 256,2 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 3,18 (t, $J = 14,6$ Hz, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H).

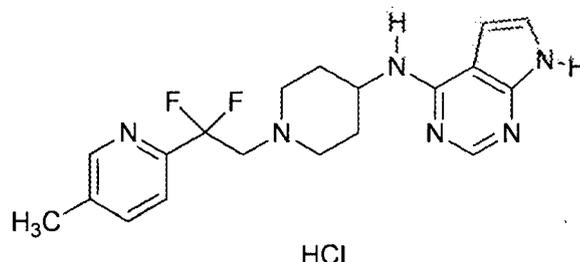
Etapas 6: N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



30 Se calentó una mezcla de 1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-amina (400 mg, 1,60 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 1,30 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 2,6 mmol) en alcohol butílico (8 ml) hasta 130°C . Tras agitar durante la noche a 130°C , se concentró la disolución naranja. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg, 24%). EM (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6$: 372,2; encontrado: 373,3 [M+H]. ^1H RMN

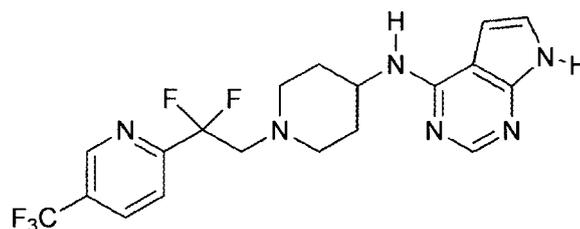
(400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,26 (t, *J* = 14,6 Hz, 2H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,00-2,01 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H).

5 Ejemplo 1.4a (sal de HCl). Clorhidrato de *N*-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-4-HCl).

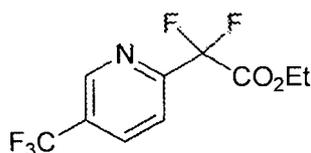


10 A una disolución con agitación de *N*-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,26 mmol) en MeOH (1,3 ml) se le añadió HCl/Et₂O (2 M, 0,13 ml, 0,26 mmol) a ta. Tras agitar durante 15 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (109 mg, 98%).
EM (ESI) calculado para C₁₉H₂₂F₂N₆: 372,2; encontrado: 373,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 1.5. *N*-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-5).

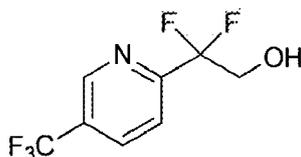


15 Etapa 1: 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de etilo



20 A una disolución de 2,2-difluoro-2-yodoacetato de etilo (5,5 g, 22 mmol) y 2-bromo-5-trifluorometil-piridina (5,0 g, 22 mmol) en DMSO (110 ml) se le añadió polvo de Cu (2,8 g, 44 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 20 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se extrajo la torta sólida con acetato de etilo. Se extrajeron los filtrados combinados con acetato de etilo. Se combinaron las fases de acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,5 g, 42%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

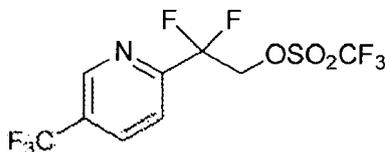
25 Etapa 2: 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etanol



30 A una disolución de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de etilo (1,0 g, 3,7 mmol) en etanol (19 ml) se le añadió NaBH₄ (200 mg, 5,3 mmol) lentamente. Se agitó la mezcla durante 30 min a ta. Se enfrió la mezcla de reacción con agitación, se extinguió con HCl 1 N, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título

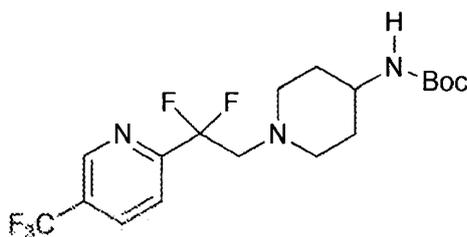
como un sólido blanco (850 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 2,42 (s, 1H).

Etapas 3: trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etilo



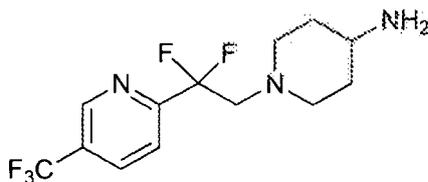
5 A una disolución de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etanol (750 mg, 3,3 mmol) y DIPEA (2,0 ml, 9,9 mmol) en éter anhidro (33 ml) se le añadió Tf_2O (1,1 ml, 6,6 mmol) a 0°C . Tras agitar durante 1 h a ta, se filtró la suspensión blanca a través de Celite. Se extrajo la masa sólida con éter. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (760 mg, 75%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,14 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H).

Etapas 4: 1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



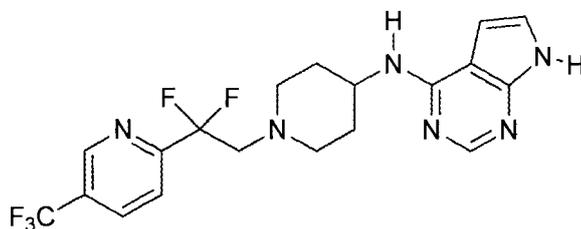
15 Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etilo (1,04 g, 2,9 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,16 g, 5,8 mmol) y DIPEA (1,5 ml, 8,7 mmol) en DCM (20 ml) hasta 40°C . Tras agitar durante la noche a 40°C , se concentró la mezcla y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,05 g, 92%). EM (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$: 409,2; encontrado: 410,2 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,34 (hrs, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,22 (t, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,41-2,35 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,20-1,30 (m, 2H).

Etapas 5: 1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-amina



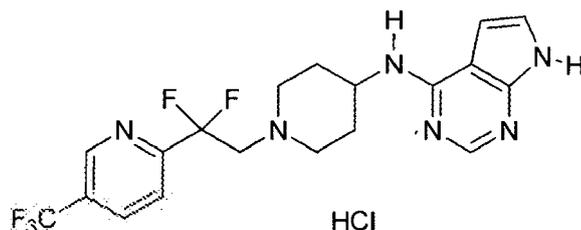
25 A una disolución de 1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,73 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió TFA (4,4 ml) a temperatura de baño de agua helada. Tras agitar durante 15 min a ta, se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaOH 1 N, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (226 mg) que se usó directamente en la etapa siguiente. EM (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3$: 309,1; encontrado: 310,3 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 14,1$ Hz, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,21-1,18 (m, 2H).

Etapas 6: N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



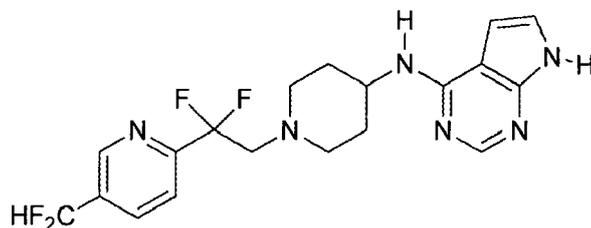
Se calentó una mezcla de 1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-amina (600 mg, 1,9 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (245 mg, 1,6 mmol) y DIPEA (0,6 ml, 3,2 mmol) en alcohol butílico (10 ml) hasta 130°C. Tras agitar durante la noche a 130°C, se concentró la disolución naranja. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:3) para dar el compuesto del título como un polvo gris (270 mg, 34%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₁₉F₅N₆: 426,2; encontrado: 427,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,24 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,2 y 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,92 (s a, 1H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,29 (t, J = 14,2 Hz, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 1.5a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-5-HCl).

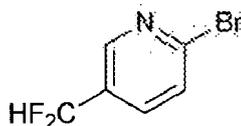


A la disolución de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (237 mg, 0,56 mmol) en MeOH (3,0 ml) se le añadió HCl/Et₂O (2 M, 0,28 ml, 0,56 mmol) a ta. Tras agitar durante 15 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (260 mg, 98%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₁₉F₅N₆: 426,2; encontrado: 427,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

Ejemplo 1.6. N-(1-(2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-6).

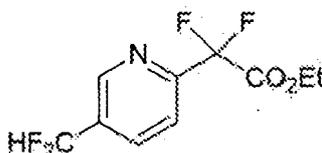


Etapla 1. 2-Bromo-5-(difluorometil)piridina



A una disolución con agitación de 6-bromonicotinaldehído (10 g, 54 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió DAST (11 ml, 164 mmol) gota a gota bajo baño de hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas, se extinguió con agua helada con enfriamiento de baño de agua helada, y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso. Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hex = 1/10) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (8,1 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 55,6 Hz, 1H).

Etapla 2. 2-(5-(Difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo

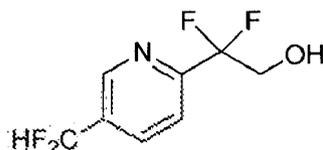


A una disolución de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3,94 mmol) y 2-bromo-5-(difluorometil)piridina (823 mg, 3,94 mmol) en DMSO (16 ml) se le añadió polvo de Cu (500 mg, 7,88 mmol). Se calentó la mezcla hasta

80°C bajo N₂ con agitación durante 20 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 30 min adicionales. Se filtró la suspensión resultante a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el compuesto del título como un líquido incoloro (597 mg, 60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 4,41-4,36 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

5

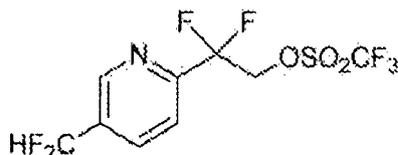
Etapas 3. 2-(5-(Difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetanol



10 A una disolución con agitación de 2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (597 mg, 2,37 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió NaBH₄ (135 mg, 3,57 mmol) en porciones lentamente bajo baño de hielo. Se agitó la mezcla durante 30 min a 0°C. Después de que se consumiera el éster, se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N. Se concentró la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con agua, salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (455 mg, 92%). EM (ESI) calculado para C₈H₂F₄NO: 209,1; encontrado: 210,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 4,30-4,22 m, 2H), 3,08 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H).

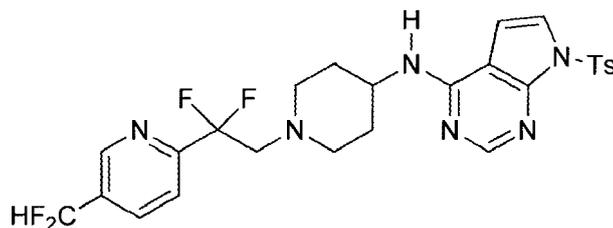
15

Etapas 4. Trifluorometanosulfonato de 2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetilo



20 A una disolución con agitación de 2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetanol (455 mg, 2,77 mmol) y DIPEA (0,76 ml, 4,34 mmol) en éter anhidro (10 ml) se le añadió Tf₂O (0,4 ml, 2,83 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 1 h, se filtró la suspensión blanca a través de Celite, y se extrajo la masa de filtro con éter. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (550 mg, 74%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 5,13 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H).

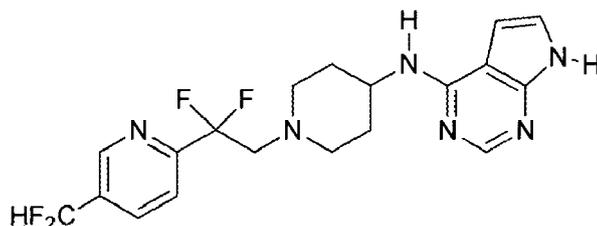
25 Etapas 5: N-(1-(2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



30 Se calentó una mezcla con agitación de trifluorometanosulfonato de 2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetilo (1,1 g, 3,3 mmol), N-(piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (producto intermedio 1, 1,2 g, 3,3 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 6,6 mmol) en mezcla de disolvente DCM/DMF (10 ml/6 ml) hasta 40°C. Tras agitar durante la noche a 40°C, se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 1/1) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (720 mg, 70%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,26 (t, *J* = 14,4 Hz, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H).

35

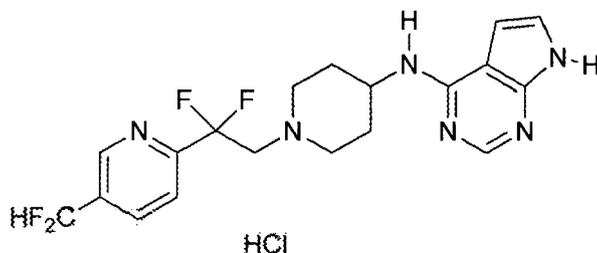
Etapas 6: N-(1-(2-(5-(Difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



5 A una disolución con agitación de N-(1-(2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (720 mg, 1,28 mmol) en THF (6 ml) se le añadió NaOH al 50% (6 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 4 horas a 60°C y luego se repartió en DCM y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 40:1) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (360 mg, 69%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₂₀F₄N₆: 408,2; encontrado: 409,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 2H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,52-2,46 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H).

10

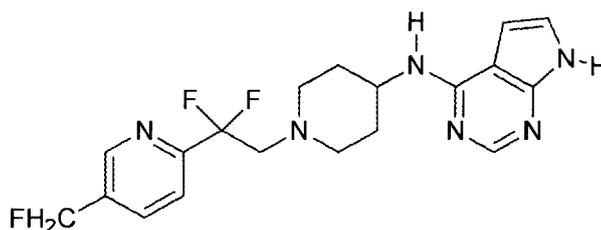
Ejemplo 1.6a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-6 HCl).



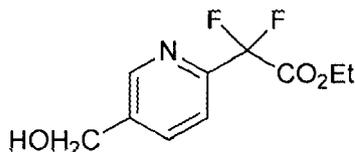
15 A una disolución con agitación de N-(1-(2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (345 mg, 0,84 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió MeOH/HCl 2 M (0,42 ml, 0,84 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 min. Se concentró la disolución para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (370 mg, 99%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₂₀F₄N₆: 408,2; encontrado: 409,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 53,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H).

20

Ejemplo 1.7. N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-7).



Etapa 1. 2,2-Difluoro-2-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)acetato de etilo

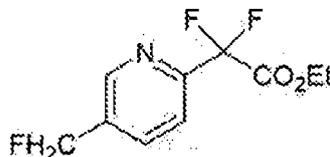


25 Se agitó una mezcla de (6-bromopiridin-3-il)metanol (15,0 g, 79,8 mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (19,4 g, 95,7 mmol) y polvo de cobre (10,2 g, 160 mmol) en DMSO (100 ml) a 80°C durante la noche. Después de que se enfriara la mezcla hasta ta, se vertió en agua (300 ml). Tras agitar durante 30 minutos, se eliminó el sólido mediante filtración. Se extrajo la torta de filtro con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre NaSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano:EtOAc = 4:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,66 g, 20%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H),

30

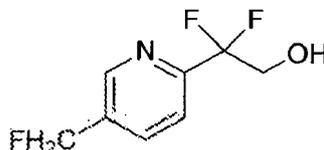
4,81 (s, 2H), 4,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 2. 2,2-Difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)acetato de etilo



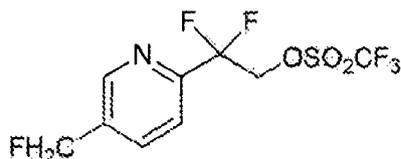
5 A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)acetato de etilo (3,66 g, 15,8 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió lentamente DAST a 0°C. Se calentó la mezcla resultante hasta ta y se agitó durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción mediante agua con enfriamiento de baño de agua helada, seguido por adición de Na₂CO₃ acuoso saturado para ajustar a pH = 8-9. Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano:EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,51 g, 41%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 47,2$ Hz, 2H), 4,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 3. 2,2-Difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)etanol.



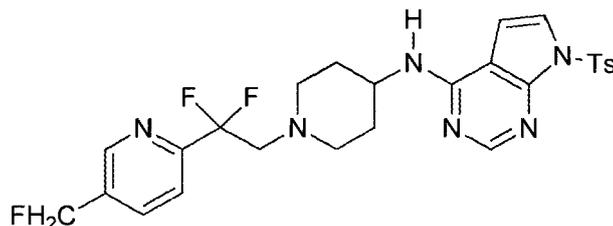
15 A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)acetato de etilo (1,51 g, 6,48 mmol) en etanol se le añadió lentamente NaBH₄ (370 mg, 9,72 mmol) a 0°C. Se agitó la suspensión resultante durante 1 hora. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de HCl 1 M con enfriamiento de baño de agua helada. Se concentró la mezcla y se ajustó el residuo a pH = 10. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente, y se purificó el producto bruto mediante
20 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano:EtOAc = 30:1-15:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,1 g, 96%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 47,2$ Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,28-3,28 (m, 1H).

Etapa 4. Trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)etilo



25 A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)etanol (800 mg, 4,18 mmol) en dietil éter anhidro (10 ml) se le añadió lentamente DIPEA y Tf₂O sucesivamente bajo atmósfera de N₂ a 0°C. Tras agitar a 0°C durante 10 min, se calentó la suspensión resultante hasta ta y se agitó durante 1 hora adicional. Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite y se extrajo la torta de filtro con éter. Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano:EtOAc = 50:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (750 mg, 56%). ¹H RMN
30 (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 47,2$ Hz, 2H), 5,12 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H).

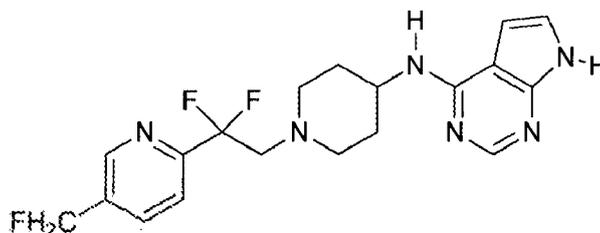
Etapa 5. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



35 Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)etilo (300 mg, 0,93 mmol), N-(piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (380 mg, 1,02 mmol) y DIPEA (0,24 ml,

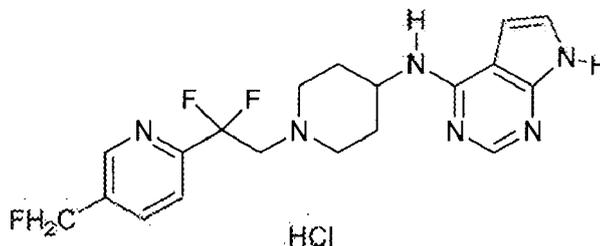
1,39 mmol) en DCM/DMF (V:V=3 ml:1 ml) hasta 60°C y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (370 mg, 73%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,36 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,25 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 2H).

Etapa 6. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



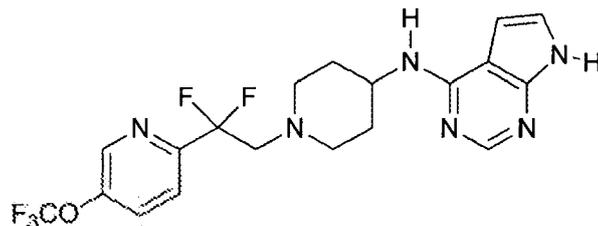
Se agitó una mezcla de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (360 mg, 0,66 mmol) y NaOH (50%, 3 ml) en THF a 60°C durante 1,5 horas. Se concentró la suspensión verde. Se ajustó el residuo a pH = 10 con HCl acuoso diluido con enfriamiento de baño de agua helada. Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM:MeOH = 30:1) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (207 mg, 80%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₂₁F₃N₆: 390,2; encontrado: 391,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,47 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 5,48 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 4,86-4,85 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,27 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H).

Ejemplo 1.7a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-7-HCl).

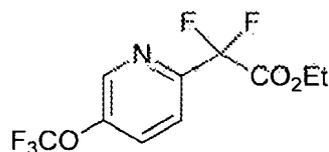


A una disolución de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(fluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (207 mg, 0,53 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió disolución de HCl en MeOH (0,27 ml, 2 M, 0,53 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 30 min. Se concentró la disolución para dar el compuesto del título como un polvo blanco (226 mg, 100%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₂₁N₆F₃: 390,2; encontrado: 391,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 1.11. N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-11).

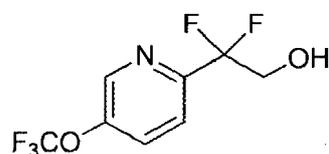


Etapa 1: 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)acetato de etilo



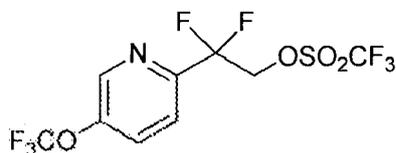
A una disolución con agitación de 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (2,0 g, 8,3 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,1 ml, 8,7 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió polvo de cobre (1,1 g, 17 mmol). Se calentó la mezcla hasta 80°C durante la noche, se enfrió hasta ta y se vertió en agua. Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite y se extrajo la masa de filtro con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,48 g, 62%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,8 y 2,0 Hz, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

10 Etapa 2: 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etanol



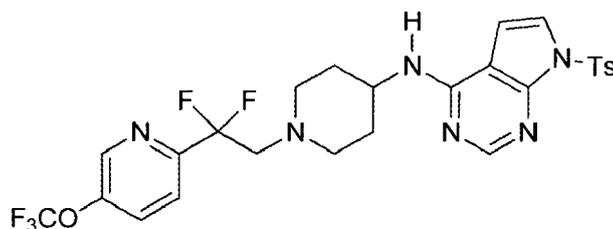
A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)acetato de etilo (1,47 g, 5,18 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió NaBH₄ (290 mg, 7,77 mmol) a temperatura ambiente. La reacción era exotérmica, y se obtuvo gradualmente una disolución transparente. Tras agitar durante 30 min, se consumió el éster. Se extinguió la reacción con agua helada a 0°C, seguido por concentración. Se extrajo el residuo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (820 mg, 65%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,8 y 2,0 Hz, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H).

20 Etapa 3: 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etiltrifluorometanosulfonato



Se añadió Tf₂O (0,75 ml, 4,38 mmol) gota a gota a una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etanol (820 mg, 3,37 mmol) y DIPEA (1,7 ml, 10 mmol) en éter seco (15 ml) a 0°C bajo atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, y se extrajo la masa de filtro con éter. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 40/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,17 g, 92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,6 y 1,9 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H).

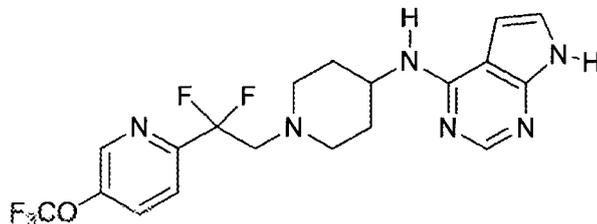
Etapa 4: N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



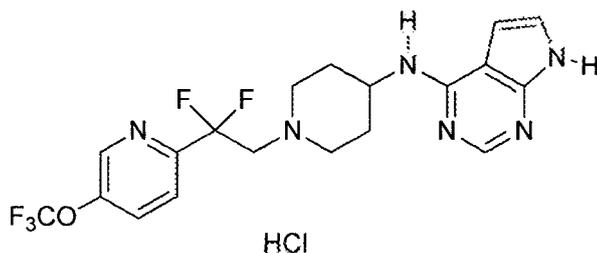
Se calentó una mezcla de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etiltrifluorometano-sulfonato (620 mg, 1,65 mmol), N-(piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (producto intermedio 1, 740 mg, 1,98 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 2,47 mmol) en disolvente de DMF/DCM mixto (v/v = 5 ml/10 ml) hasta 60°C. Tras agitar durante la noche, se enfrió la disolución hasta ta y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 2/1) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (750 mg, 76%). EM (ESI) calculado para C₂₆H₂₅F₅N₆O₃S: 596,2; encontrado: 597,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,06 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H),

7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,37 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,24 (t, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,53-2,44 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H).

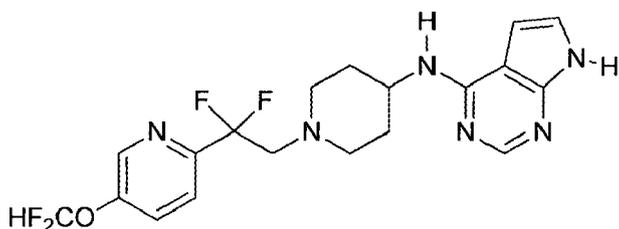
Etapa 5: N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



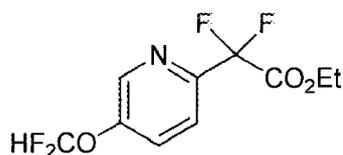
- 5 Se disolvió N-(1-(2,1-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (750 mg, 1,25 mmol) en THF (6 ml), seguido por adición del 50% de NaOH acuoso (3 ml). Se calentó la mezcla así obtenida hasta 60°C. Tras agitar durante 3 horas, se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró. Se acidificó la fase acuosa residual a pH = 10, y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el
- 10 residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 30/1) para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (460 mg, 82%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₁₉F₅N₆O: 442,2; encontrado: 443,2 [M+H], ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,25 (t, $J = 14,3$ Hz, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,52-2,41 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H).
- 15 Ejemplo 1.11a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-11·HCl).



- A una disolución de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (450 mg, 1,0 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl metanólico (2,0 M, 0,51 ml, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, se concentró la disolución para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (460 mg, 94%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₁₉F₅N₆O: 442,2; encontrado: 443,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ y 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,07-3,93 (m, 1H), 3,60 (t, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H).
- 25 Ejemplo 1.12. N-(1-(2-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-12).



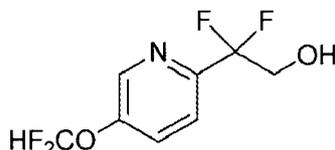
Etapa 1. 2-(5-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo



- 30 A una disolución con agitación de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina (12,0 g, 54 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato

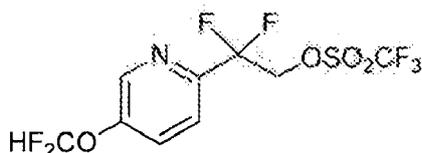
de etilo (7,6 ml, 59 mmol) en DMSO (130 ml) se le añadió polvo de cobre (6,90 g, 107 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante la noche. Entonces se vertió la mezcla en agua, y se agitó durante 30 min. Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite, y se extrajo la masa de filtro con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (12,0 g, 84%).

Etapa 2. 2-(5-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroetanol



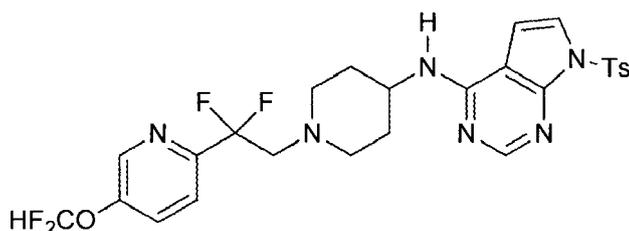
A una disolución con agitación de etilo 2-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato (1,4 g, 5,7 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió NaBH₄ (300 mg, 7,9 mmol) lentamente con enfriamiento de baño de agua helada. Se agitó la mezcla durante 30 min y se extinguió con HCl 1 N con enfriamiento de baño de agua helada. Se concentró la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,06 g, 91%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

Etapa 3. 2-(5-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroetiltrifluorometanosulfonato



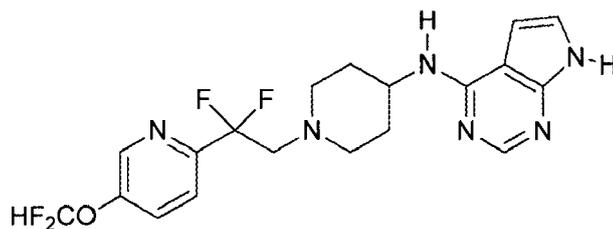
A una disolución con agitación de 2-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroetanol (1,0 g, 4,4 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 6,7 mmol) en éter seco (20 ml) se le añadió Tf₂O (0,9 ml, 5,3 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 1 h, se filtró la suspensión blanca a través de un lecho de Celite, y se extrajo la masa de filtro con éter. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,35 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 12,0 Hz, 2H).

Etapa 4. N-(1-(2-(5-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



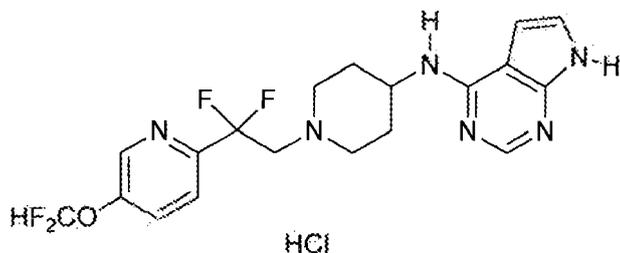
Se calentó una mezcla de 2-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroetiltrifluorometano-sulfonato (500 mg, 1,4 mmol), N-(piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (producto intermedio 1, 623 mg, 1,68 mmol) y DIPEA (0,36 ml, 2,1 mmol) en una mezcla de disolvente de DCM/DMF (6 ml/3 ml) hasta 60°C. Tras agitar durante la noche a 60°C, se concentró la mezcla. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un polvo blanco (580 mg, 76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,23 (t, J = 14,8 Hz, 2H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H).

Etapa 5. N-(1-(2-(5-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



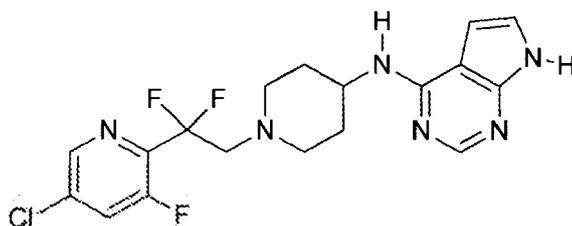
A una disolución con agitación de N-(1-(2-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (580 mg, 1,03 mmol) en THF (5 ml) se le añadió NaOH al 50% (5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se repartió en DCM y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 80:1) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (360 mg, 78%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₂₀F₄N₆O: 424,2; encontrado: 425,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,06 (t, J=70 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,58 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,30 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,52-2,46 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 1.12a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-12·HCl).

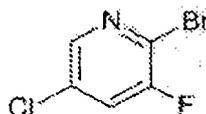


A una disolución con agitación de N-(1-(2-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroetil)-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (360 mg, 0,84 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió HCl 2 M (0,42 ml, 0,84 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 min. Se concentró la disolución para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (345 mg, 96%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₂₀F₄N₆O: 424,2; encontrado: 425,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,29-3,18 (m, 2H), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 1.16. N-(1-(2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-16).

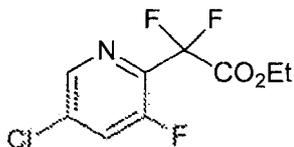


Etapas 1: 2-bromo-5-cloro-3-fluoropiridina



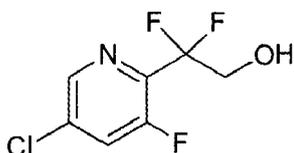
Se añadió 5-cloro-3-fluoropiridin-2-amina (5,0 g, 34 mmol) lentamente a disolución de HBr al 48% (20 ml) con agitación a 0°C. A la mezcla resultante se le añadió entonces Br₂ (5,24 ml, 102,3 mmol) durante 20 minutos a 0°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -10°C. Se añadió una disolución de NaNO₂ (5,88 g, 85,3 mmol) en agua (20 ml) durante 1,5 horas, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución de NaOH (12 g, 306 mmol) en agua (20 ml) durante 30 minutos y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con éter (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (6,43 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H).

Etapa 2: 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo



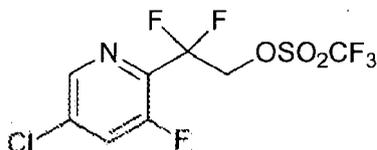
5 A la disolución de 2-bromo-5-cloro-3-fluoropiridina (2,0 g, 9,5 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,93 g, 9,5 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadió polvo de Cu (1,21 g, 19 mmol). Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 20 horas y se vertió en una disolución de hidrogenofosfato de potasio dibásico trihidratado (21 g, 95 mmol) en agua (200 ml) con agitación vigorosa. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se extrajo la torta sólida con acetato de etilo. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se combinaron las fases de acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,08 g, 86%). EM (ESI) calculado para C₉H₇ClF₃NO₂: 253,0; encontrado: 254,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 4,46-4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetanol



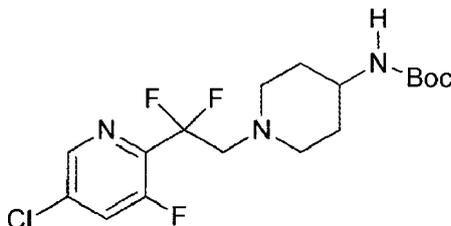
15 A una disolución de etilo 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato (2,1 g, 8,2 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió NaBH₄ (341 mg, 9,02 mmol) lentamente a 0°C. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción con agitación, se extinguió con HCl 1 N, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,72 g, 99%). EM (ESI) calculado para C₇H₅ClF₃NO: 211,0; encontrado: 212,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H).

Etapa 4: trifluorometanosulfonato de 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetilo



25 A la disolución de 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetanol (1,0 g, 4,7 mmol) y DIPEA (2,5 ml, 14 mmol) en éter anhidro (45 ml) se le añadió Tf₂O (1,6 ml, 9,5 mmol) lentamente a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se filtró la suspensión naranja a través de Celite, y se lavó el sólido con éter. Se concentró el filtrado para dar el compuesto del título bruto como un aceite amarillo claro (1,65 g, 100%). El compuesto se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

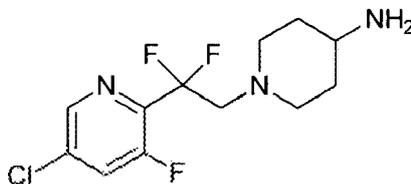
Etapa 5: 1-(2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo



30 Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetilo (1,65 g, 4,7 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,92 g, 9,6 mmol) y DIPEA (2,5 ml, 14 mmol) en DCM (25 ml) hasta 40°C. Tras agitar durante la noche a 40°C, se concentró la mezcla y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,64 g, 87%). EM (ESI) calculado para C₁₇H₂₃ClF₃N₃O₂: 393,1; encontrado: 394,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,18 (t, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,85-1,75

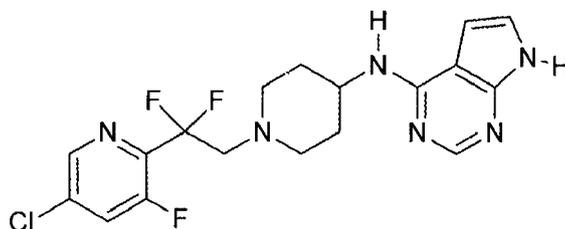
(m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H).

Etapa 6: 1-(2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-amina



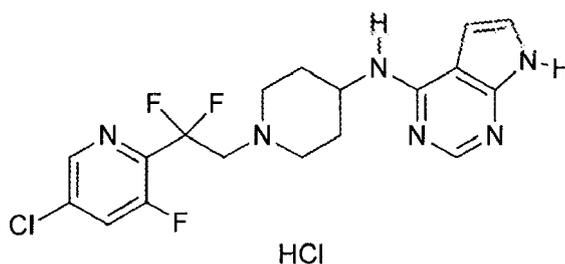
5 A una disolución de 1-(2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)-piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1,64 g, 4,16 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (10 ml) a 0°C. Tras agitar durante 15 min a ta, se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaOH 1 N, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título bruto como un aceite amarillo claro (1,43 g, 100%) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (ESI) calculado para C₁₂H₁₅ClF₃N₃: 293,1; encontrado: 294,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 3,18 (t, J=14,4 Hz, 2H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,70-1,64. (m, 2H), 1,29-1,15 (m; 2H).

Etapa 7. N-(1-(2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



15 Se calentó la mezcla de 1-(2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-amina (200 mg, 0,68 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (87,2 mg, 0,567 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 1,13 mmol) en alcohol n-butílico (3 ml) hasta 130°C. Tras agitar durante la noche a 130°C, se concentró la disolución de reacción y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc-1/3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 13%). EM (ESI) calculado para C₁₈H₁₈ClF₃N₆: 410,1; encontrado: 411,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).

Ejemplo 1.16a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-16·HCl).



25 A una disolución con agitación de N-(1-(2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2,2-difluoroetil)-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (24,5 mg, 0,060 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió HCl/MeOH (2 M, 0,03 ml, 0,060 mmol) a ta. Tras agitar durante 10 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (26 mg, 100%). EM (ESI) calculado para C₁₈H₁₈ClF₃N₆: 410,1; encontrado: 411,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 10,3, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

30 Ejemplo 1.17. N-(1-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-17).



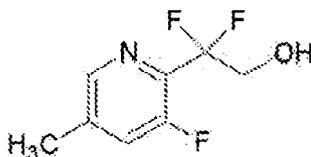
Etapa 1: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)acetato de etilo



5 A una disolución de 2-bromo-3-fluoro-5-metilpiridina (1,8 g, 9,5 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,8 ml, 14,2 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió polvo de cobre (1,2 g, 19 mmol). Tras agitar durante la noche a 50°C, se diluyó la mezcla con EtOAc. Se vertió la mezcla en agua, y se agitó durante 30 min. Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,6 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

10

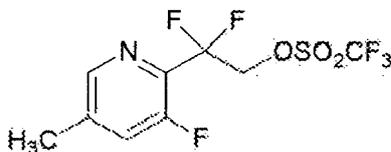
Etapa 2: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)etanol



15 A una disolución de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)acetato de etilo (1,68 g, 7,22 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió NaBH₄ (410 mg, 10,8 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N acuoso a 0°C. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto como un polvo blanco (1,3 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,32-4,20 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).

20

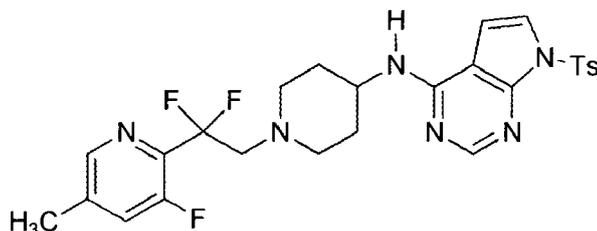
Etapa 3: trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)etilo



25

A una disolución de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)etanol (120 mg, 0,63 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,95 mmol) en éter seco (5 ml) se le añadió gota a gota Tf₂O (0,15 ml, 0,76 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N₂. Tras agitar durante 1 h, se filtró la suspensión, y se concentró el filtrado para dar el compuesto del título bruto (200 mg) que se usó directamente sin purificación adicional en la etapa siguiente.

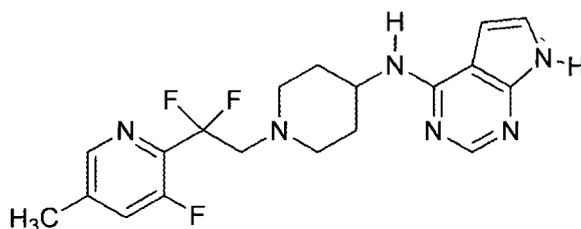
Etapa 4: N-(1-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)etilo (1,33 g,

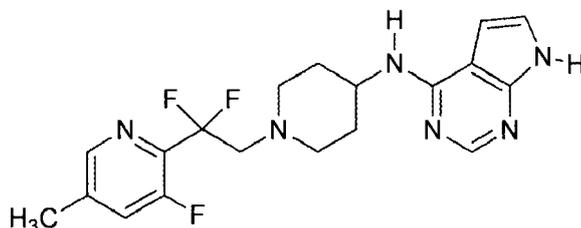
3,9 mmol), N-(piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,16 mg, 3,14 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 5,9 mmol) en DCM (65 ml) hasta 50°C. Tras agitar durante la noche a 50°C, se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo, 100%) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (500 mg, 62%). EM (ESI) calculado para $C_{26}H_{27}F_3N_6O_2S$: 544,2; encontrado: 545,2 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,37-7,21 (m, 3H), 6,37 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,76-4,74. (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,23 (t, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,97-2,93 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H).

Etapas 5: N-(1-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



- 10 A una disolución con agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (410 mg, 0,75 mmol) en THF (4 ml) se le añadió NaOH al 50% (4 ml) a temperatura ambiente, y se calentó la mezcla hasta 60°C. Tras agitar durante 4 horas a 60°C, se repartió la mezcla entre DCM y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 80:1) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (246 mg, 84%). EM (ESI) calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_6$: 390,2; encontrado: 391,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,27 (t, $J = 14,4$ Hz, 2H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H).

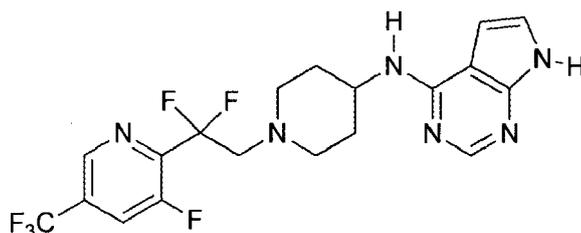
- 20 Ejemplo 1.17a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina (C-17·HCl).



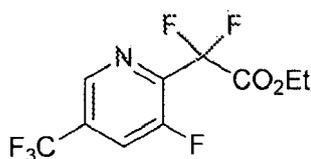
HCl

- 25 A una disolución con agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)etil)-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (246 mg, 0,63 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió ácido metanosulfónico 2 M en metanol (0,35 ml, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 min. Se concentró la disolución para dar el producto como un polvo blanquecino (265 mg, 98%). EM (ESI) calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_6$: 390,2; encontrado: 391,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H).

- 30 Ejemplo 1.18. N-(1-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]piperidin-4-amina (C-18).

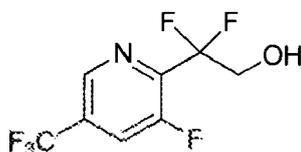


Etapas 1: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de etilo



5 A la disolución de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,0 g, 4,8 mmol) y 2-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (1,1 g, 4,4 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió polvo de Cu (568 mg, 8,8 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 20 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se extrajo el lecho de filtro con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (980 mg, 83%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etanol



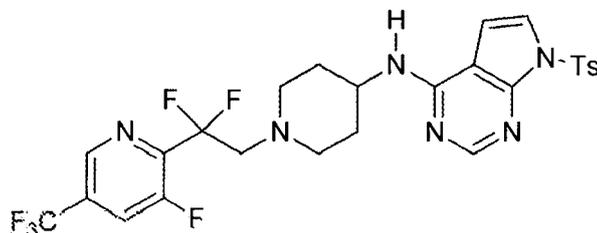
10 A la disolución de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato (980 mg, 3,41 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió NaBH₄ (194 mg, 5,12 mmol) lentamente a temperatura de baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 min. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con agua y salmuera, luego se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (780 mg, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,86 (s, 1H).

Etapa 3: trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etilo



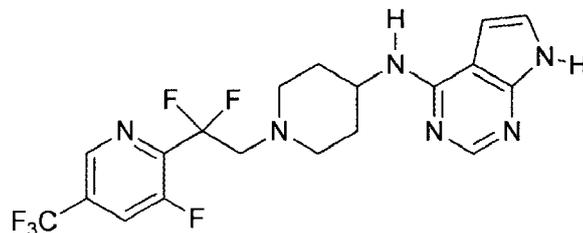
20 A la disolución de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etanol (780 mg, 3,18 mmol) y DIPEA (1,6 ml, 9,6 mmol) en éter seco (15 ml) se le añadió Tf₂O (0,9 ml, 6,36 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 1 h a ta, se filtró la suspensión blanca a través de Celite, y se extrajo la masa de filtro con éter. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (870 mg) que se usó para la etapa siguiente directamente.

25 Etapa 4. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina



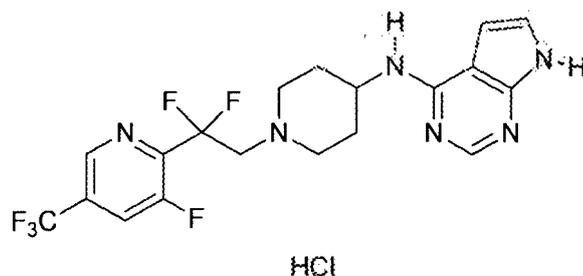
30 Se calentó una mezcla de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etiltrifluoro-metanosulfonato (760 mg, 2,02 mmol), N-(piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (producto intermedio 1, 824 mg, 2,22 mmol) y DIPEA (0,53 ml, 3,02 mmol) en DMF/LCM (V/V = 1:3, 10 ml) hasta 40°C y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano:EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo claro (950 mg, 79%). EM (ESI) calculado para C₂₆H₂₄F₆N₆O₂S: 598,2; encontrado: 599,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 3H), 7,77-7,34 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,36 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,26 (t, *J* = 14,0 Hz, 2H), 2,97-2,90 (m, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H).

Etapa 5. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



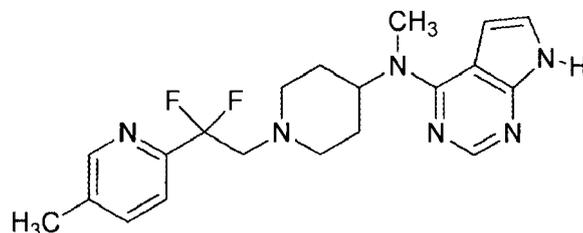
5 Se agitó una mezcla de N-(1-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (950 mg, 1,60 mmol) y NaOH acuoso al 50% (5 ml) en THF a 60°C durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla y se ajustó el residuo a pH = 10 con HCl acuoso diluido. Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM:MeOH = 80:1-20:1) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (380 mg, 54%), EM (ESI) calculado para C₁₉H₁₈N₆F₆: 444,2; encontrado: 445,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,32-6,31 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,29 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 2H).

Ejemplo 1.18a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-18·HCl).

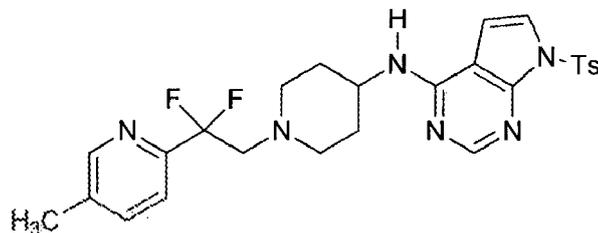


15 A una disolución con agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (380 mg, 0,86 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico 2,0 M (0,43 ml, 0,86 mmol). Se agitó la disolución resultante a ta durante 30 min. Se concentró la disolución para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (410 mg, 100%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₁₉ClN₆F₆: 444,2; encontrado: 445,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,12-11,88 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,79 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,07-3,83 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 1.47. N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-47).

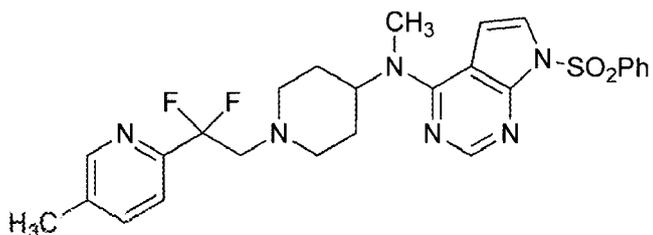


25 Etapa 1: N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



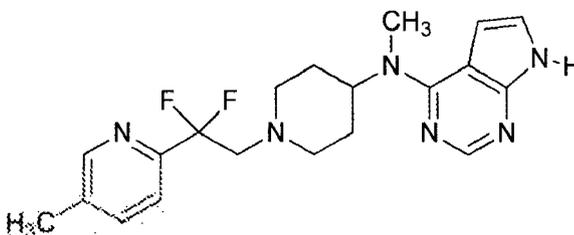
Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil (1,33 g, 3,9 mmol), N-(piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,16 g, 3,2 mmol) y DIPEA (1 ml, 6 mmol) en DCM (65 ml) hasta 50°C. Tras agitar durante la noche a 50°C, se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo, 100%) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (500 mg, 62%). EM (ESI) calculado para $C_{26}H_{27}F_3N_6O_2S$: 544,2; encontrado: 545,2 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,37-7,21 (m, 3H), 6,37 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,23 (t, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,07-2,93 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H).

Etapa 2: N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-N-metil-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



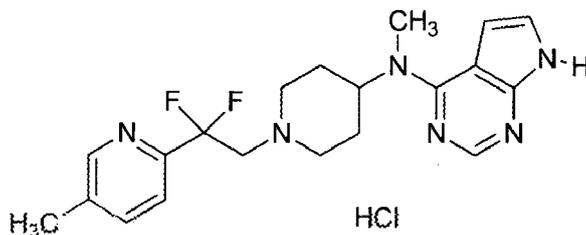
A una disolución con agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,189 mmol) en DMF seco (3 ml) se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (20 mg, 0,5 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 15 min, se añadió MeI (24 μ l, 0,38 mmol). Después de que se consumiera el material de partida, se extinguió la reacción con agua a 0°C. Se repartió la mezcla así obtenida en EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (50% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo claro (30 mg, 30%). EM (ESI) calculado para $C_{27}H_{30}F_2N_6O_2S$: 540,2; encontrado: 541,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,72-4,52 (m, 1H), 3,24 (t, $J = 14,8$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H).

Etapa 3: N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



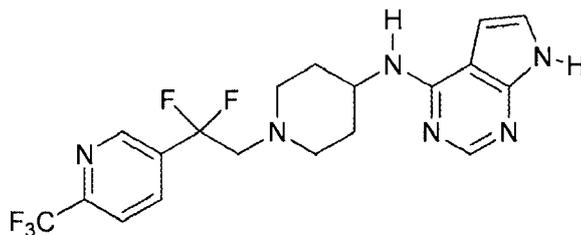
A una disolución con agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-N-metil-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se le añadió NaOH acuoso al 50% (1 ml). Se calentó la mezcla hasta 60°C. Después de que se consumiera el material de partida, se enfrió la mezcla hasta ta y se concentró. Se repartió el residuo en EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo claro (15 mg, 68%). EM (ESI) calculado para $C_{20}H_{24}F_2N_6$: 386,2; encontrado: 387,2 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 3,25 (t, $J = 14,4$ Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,65-1,62 (m, 2H).

Ejemplo 1.47a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina ($C-47 \cdot HCl$).

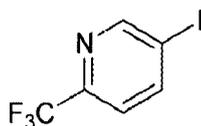


A una disolución en agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (23 mg, 0,06 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió la disolución metanólica de HCl (2,0 M, 30 ml) a temperatura ambiental. Tras agitar durante 30 min, se concentró la disolución transparente para dar el compuesto del título como un polvo amarillo claro (25 mg, 100%). EM (ESI) calculado para $C_{20}H_{24}F_2N_6$: 386,2; encontrado: 387,2 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,08-4,94 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 2H).

Ejemplo 1.127. N-(1-(2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (C-127).

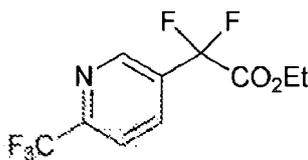


Etapa 1: 5-yodo-2-(trifluorometil)piridina



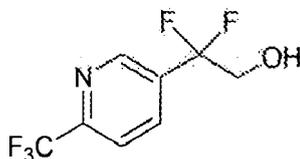
Se enfrió una disolución de 6-(trifluorometil)piridin-3-amina (9,96 g, 0,062 mol) en HCl 5 N (70 ml) hasta $-5^\circ C$ y se añadió gota a gota nitrito de sodio (6,39 g, 0,093 mol) en 30 ml de agua mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de $5^\circ C$. Tras 10 min, se añadió gota a gota KI (22,5 g, 0,136 mol) en 30 ml de agua a $-5^\circ C$ mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de $10^\circ C$ durante el transcurso de la adición. Se calentó la mezcla de reacción hasta ta y se añadieron 250 ml de EtOAc. Se ajustó el pH de la fase acuosa a 11 mediante la adición de 50 ml de NaOH 6 N. Se separó la fase orgánica y se lavó con 120 ml de $Na_2S_2O_3$ 0,3 M. Se concentró la fase de EtOAc y se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc =25/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (14,6 g, 87%). EM (ESI) calculado para $C_6H_3F_3IN$: 273,0; encontrado: 274,0 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 822 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Etapa 2: 2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetato de etilo



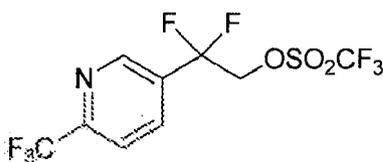
A una disolución de 5-yodo-2-(trifluorometil)piridina (14,5 g, 53,2 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (10,8 g, 53,2 mmol) en DMF (250 ml) se le añadió polvo de Cu (6,76 g, 106 mmol). Se calentó la mezcla a $80^\circ C$ durante 20 horas y se vertió la mezcla de reacción en una disolución de hidrogenofosfato de potasio dibásico, trihidratado (121 g, 532 mmol) en agua (1500 ml) con agitación vigorosa. Se filtró la suspensión y se extrajo el sólido con éter. Se añadió el filtrado a salmuera y se extrajo con éter (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50:1) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (8,96 g, 63%). EM (ESI) calculado para $C_{10}H_8F_5NO_2$: 269,2; encontrado: 270,3 [M+H]. 1H RMN (490 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa 3: 2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol



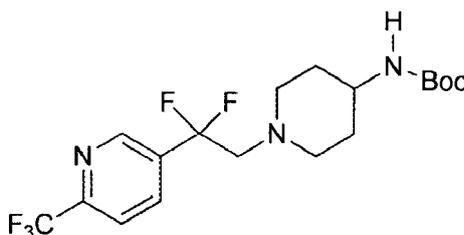
- 5 A la disolución de etilo 2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acetato (8,86 g, 32,9 mmol) en etanol (165 ml) se le añadió NaBH_4 (1,79 g, 47,4 mmol) lentamente a ta. Se agitó la mezcla durante 30 min a ta. Después de 30 min, se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N a temperatura de baño de agua helada. Se concentró la mezcla y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase de EtOAc con agua y salmuera, luego se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (6,13 g, 82%). EM (ESI) calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_5\text{NO}$: 227,0; encontrado: 228,2 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,06 (td, $J = 12,4$ y $7,0$ Hz, 2H), 2,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H).

Etapa 4: trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etilo



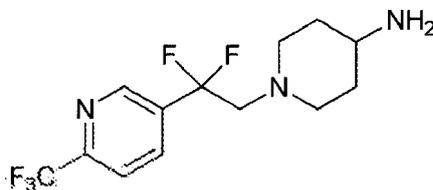
- 10 A la disolución de 2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanol (1,0 g, 4,4 mmol) y DIPEA (2,39 ml, 13,2 mmol) en éter seco (44 ml) se le añadió Tf_2O (1,48 ml, 8,8 mmol) a 0°C . Tras agitar durante 1 h a ta, se filtró la suspensión naranja a través de Celite, y se extrajo la masa de filtro con éter. Se concentraron las fases orgánicas combinadas, y se purificaron mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,47g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,78 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H).

Etapa 5: 1-(2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo



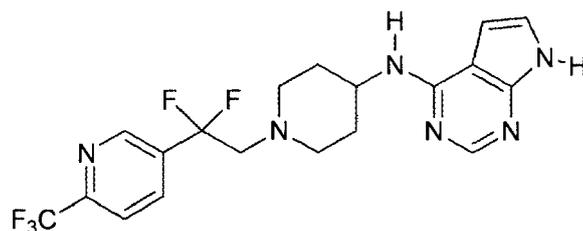
- 20 Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etilo (1,46 g, 4,07 mmol), piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo (1,63 g, 8,13 mmol) y DIPEA (2,2 ml, 12,2 mmol) en DCM (20 ml) hasta 40°C . Tras agitar durante la noche a 40°C , se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc=10/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,37 g, 83%). EM (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$: 409,2; encontrado: 410,4 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,40 (s a, 1H), 2,97 (t, $J = 13,2$ Hz, 2H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,36-1,23 (m, 2H).

- 25 Etapa 6: 1-(2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)piperidin-4-amina



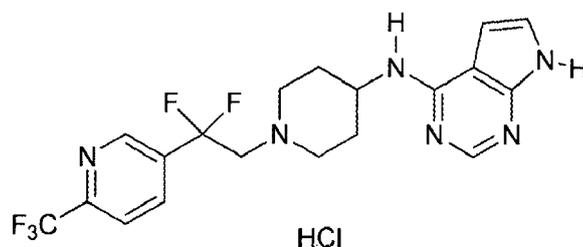
- 30 A una disolución con agitación de 1-(2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo (1,36 g, 3,32 mmol) en DCM (16 ml) se le añadió TFA (8 ml) con enfriamiento de baño de agua helada. Tras agitar durante 30 min a ta, se consumió el material de partida, y se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaOH 1 M, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,0 g, 100%). EM (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3$: 309,1; encontrado: 310,3 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 13,5$ Hz, 2H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 2H).

- 35 Etapa 7. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(6-trifluorometil)piridin-3-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



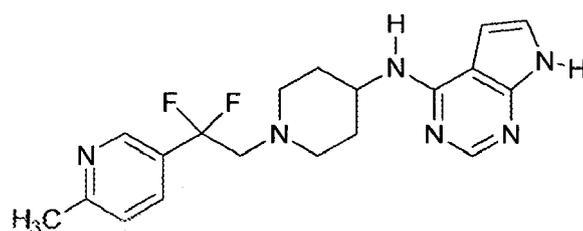
5 Se calentó la mezcla de 1-(2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)piperidin-4-amina (625 mg, 2,02 mmol) y DIPEA (0,62 ml, 3,37 mmol) en alcohol n-butílico (10 ml) hasta 130°C. Tras agitar durante la noche a 130°C, se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 1/1~1/3) para dar el producto como un sólido blanco (230 mg, 27%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₁₉F₅N₆: 426,2; encontrado: 427,4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H); 4,18-4,10 (m, 1H), 3,04 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H).

10 Ejemplo 1.127a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-127·HCl).

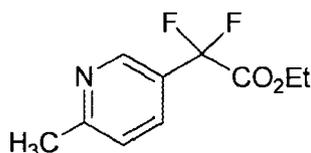


15 A una disolución con agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (181 mg, 0,424 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl/Et₂O (2M, 0,21 ml, 0,424 mmol) a ta. Tras agitar durante 15 min, se concentró la mezcla para dar el producto como un polvo blanquecino (197 mg, 100%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₁₉F₅N₆: 426,2; encontrado: 427,5 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,90 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,07 (s a, 1H), 3,08 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,59 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H).

Ejemplo 1.128. N-(1-(2,2-difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-128).

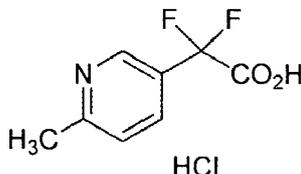


20 Etapa 1. 2,2-Difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)acetato de etilo



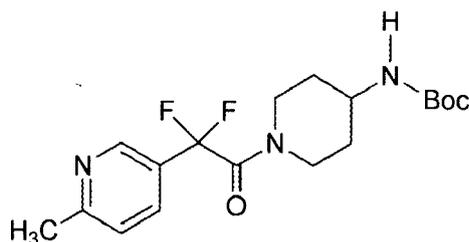
25 A una disolución con agitación de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,94 g, 9,56. mmol) y 5-yodo-2-metilpiridina (2,00 g, 9,56 mmol) en DMSO (45 ml) se le añadió polvo de Cu (1,20 g, 18,8 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 20 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,16 g, 59%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 7,81 (dd, J=2,0 y 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,32 (q, J=7,2Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2. Clorhidrato de ácido 2,2-difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)acético



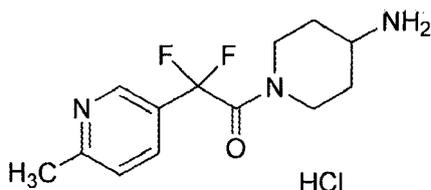
- 5 A la disolución de 2,2-difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)acetato de etilo (1,16 g, 5,39 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió KOH acuoso al 50% (30 ml) a temperatura ambiente. Tras 2 horas, se acidificó la mezcla de reacción con HCl 3 N a pH = 2. Se concentró la mezcla, se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se agitó durante 30 min, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (550 mg, 46%). EM (ESI) calculado para $C_8H_7F_2NO_2$: 187,1; encontrado: 188,2 [M+H].

Etapa 3. 1-(2,2-Difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)acetyl)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo



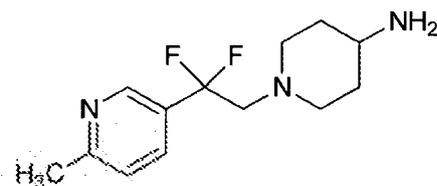
- 10 Se agitó una mezcla de clorhidrato de ácido 2,2-difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)acético (400 mg, 2,14 mmol), cloruro de oxalilo (0,22 ml, 2,56 mmol) y una gota de DMF en DCM (8 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió DIPEA (1,62 ml, 9,35 mmol) seguido por piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (480 mg, 0,22 mmol). Tras 14 horas se vertió la mezcla de reacción en ácido cítrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases combinadas con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (520 mg, 68%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,2$ y 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38-1,29 (m, 1H).
- 15

Etapa 4. Clorhidrato de 1-(4-aminopiperidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona



- 20 A una disolución de 1-(2,2-difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)acetyl)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,27 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente. Tras una hora, se concentró la mezcla de reacción, se trató con una disolución saturada de HCl en éter y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (73 mg, 88%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 25

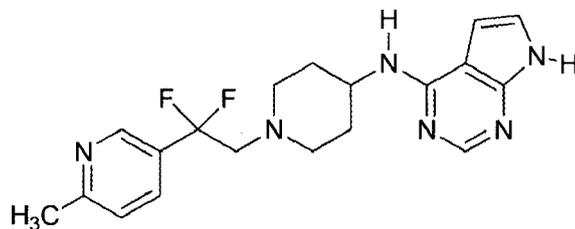
Etapa 5. 1-(2,2-Difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)etil)piperidin-4-amina



- 30 A una disolución con agitación de clorhidrato de 1-(4-aminopiperidin-1-il)-2,2-difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)etanona (306 mg, 1,14 mmol) en THF (45 ml) se le añadió: borano 1 M en THF (14 ml, 14 mmol) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con HCl 6 N (43 ml) y se calentó hasta 70°C. Tras 1 hora, se basificó la mezcla de reacción a pH > 13 con NaOH 5 M y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase de acetato de etilo

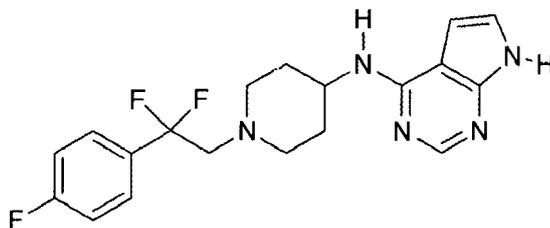
sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (100 mg, 39%), EM (ESI) calculado para $C_{13}H_{19}F_2N_3$: 255,1; encontrado: 256,3 [M+H], 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J =2,0 y 8,0 HZ, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 2H).

5 Etapa 6. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-amina

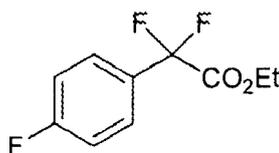


10 Se calentó una mezcla de 1-(2,2-difluoro-2-(6-metilpiridin-3-il)etil)piperidin-4-amina (64 mg, 0,25 mmol), 4-cloro-7Hpirrolo[2,3-4]pirimidina (40 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol) en alcohol butílico (1,5 ml) hasta 130°C con agitación durante la noche. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró la disolución naranja. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título como un polvo gris (20 mg, 28%). EM (ESI) calculado para $C_{19}H_{22}F_2N_6$ 372,2; encontrado: 373,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,10 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H).

15 Ejemplo 1.175. N-(1-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-amina (C-175).

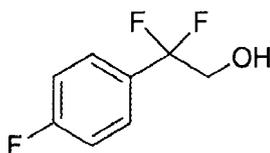


Etapa 1. 2,2-Difluoro-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo



20 Se calentó una mezcla de 1-fluoro-4-yodobenceno (15,0 g, 67,6 mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (14,5 g, 71 mmol) y polvo de cobre (10,8 g, 35,6 mmol) en DMSO (50 ml) hasta 90°C. Tras agitar durante la noche a 90°C, se enfrió la mezcla hasta ta, y se diluyó con EtOAc. Se añadió una disolución de $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ (10 g) en agua (100 ml) a la mezcla mencionada anteriormente. Se agitó la mezcla durante 30 min y se filtró a través de un lecho de Celite. Se extrajo la masa de filtro con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano al 100%) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (8,18 g, 55%). EM (ESI) calculado para $C_{10}H_9F_3O_2$: 218:20; encontrado: [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

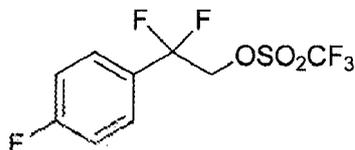
Etapa 2. 2,2-Difluoro-2-(4-fluorofenil)etanol



30 A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo (7,6 g, 35 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió lentamente $NaBH_4$ (1,98 g, 52,3 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, se transformó gradualmente la suspensión en la disolución transparente, y se consumió el éster. Se extinguió la mezcla de

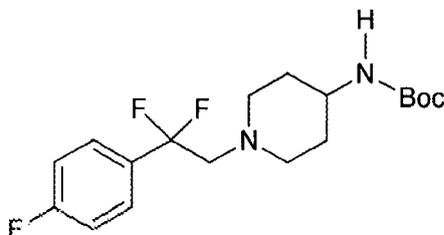
reacción con HCl 1,0 M acuoso con enfriamiento de baño de agua helada. Se concentró la mezcla, y se extrajo el concentrado con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (5,8 g, 90%), EM (ESI) calculado para C₈H₇F₃O: 176,20; encontrado: [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 13,2 Hz, 2H).

Etapa 3. Trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etilo



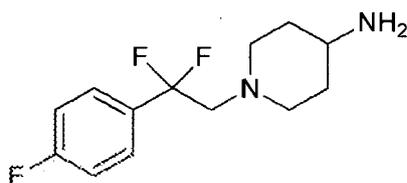
A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etanol (2,0 g, 11 mmol) y DIPEA (3 ml, 17 mmol) en éter seco (100 ml) se le añadió Tf₂O (2,5 ml, 15 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N₂. Tras agitar durante 1 h a 0°C, se agitó la suspensión blanca durante otra 1 h. Se filtró la suspensión. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc=del 100% al 10%) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,77 g, 77%). EM (ESI) calculado para C₉H₆F₆O₃S: 307,20; encontrado: [M+H].

Etapa 4. 1-(2,2-Difluoro-2-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo



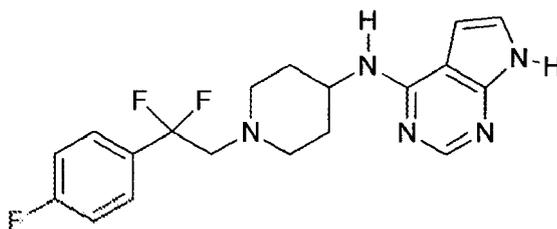
Se calentó una disolución de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etilo (1,77 g, 5,74 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (2,3 g, 11 mmol) y DIPEA (2,2 ml, 13 mmol) en DCM (30 ml) hasta 40°C. Tras agitar durante la noche a 40°C, se concentró la mezcla de reacción, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc=10/1) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (1,39 g, 70%). EM (ESI) calculado para C₁₈H₂₅F₃N₂O₂: 358,20; encontrado: 359,4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,91 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 2H), 1,82 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,29 (m, 2H).

Etapa 5. 1-(2,2-Difluoro-2-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-amina

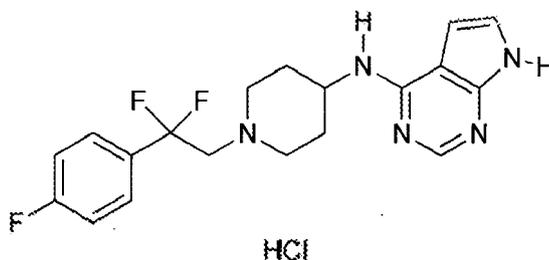


A una disolución con agitación de 1-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1,39 g, 3,87 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (10 ml) con enfriamiento de baño de agua helada. Tras agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se consumió el material de partida, y se concentró la mezcla de reacción. Se basificó el concentrado con NaOH acuoso 1 N y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (1,0 g, 100%). EM (ESI) calculado para C₁₃H₁₇F₃N₂: 258,20; encontrado: 259,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H).

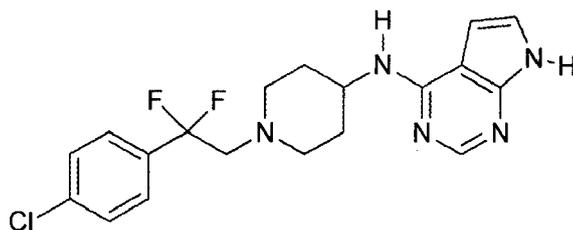
Etapa 6. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-amina



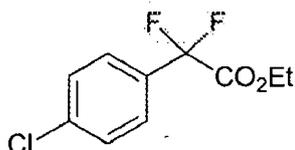
- Se calentó una mezcla de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (200 mg, 1,30 mmol), 1-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-amina (440 mg, 1,69 mmol) y DIPEA (0,45 ml, 2,60 mmol) en n-BuOH (6 ml) hasta 130°C en un tubo sellado. Tras agitar durante la noche, se concentró la disolución marrón. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH = 50/1) para dar el compuesto del título como un polvo (350 mg, 70%). EM (ESI) calculado para $C_{19}H_{20}F_3N_5$: 375,20; encontrado: 376,4 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,43 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,6, 5,4$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 2,97 (t, $J = 14,0$ Hz, 2H), 2,86-2,3 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H).
- 10 Ejemplo 1.175a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-175-HCl).



- A una disolución con agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (350 mg, 0,93 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió HCl 2 M en metanol (0,47 ml, 0,93 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, se concentró la disolución transparente para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (370 mg, 98%). EM (ESI) calculado para $C_{19}H_{20}F_3N_5$; 375,20; encontrado: 376,4 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,01 (t, $J = 13,6$ Hz, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,57 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H).
- 20 Ejemplo 1.176. N-(1-(2-(4-Clorofenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-176).

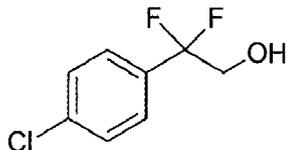


Etapla 1. 2-(4-Clorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo



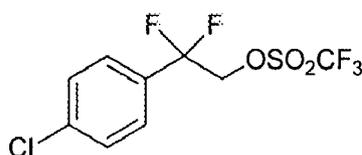
- A una disolución con agitación de 1-cloro-4-yodobenceno (15,0 g, 63 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (12,8 g, 63 mmol) en DMSO (300 ml) se le añadió polvo de Cu (8,0 g, 126 mmol). Se calentó la mezcla hasta 80°C, y se agitó durante 20 h. Se enfrió la mezcla hasta ta y se vertió en una disolución acuosa de $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ (110 g) en agua (1,5 l) con agitación. Tras agitar durante 30 min a ta, se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se extrajo la torta de filtro con éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el concentrado cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (6,8 g, 46%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
- 25
- 30

Etapa 2. 2-(4-Clorofenil)-2,2-difluoroetanol



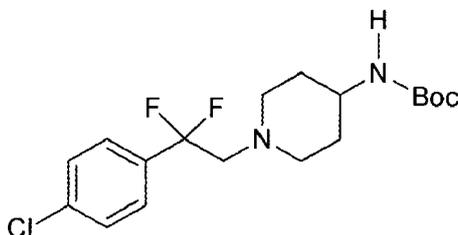
5 A una disolución con agitación de 2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (6,7 g, 29 mmol) en EtOH (130 ml) se le añadió NaBH₄ (1,56 g, 41 mmol) a temperatura ambiente. Se transformó la suspensión lentamente en una disolución transparente. Tras agitar durante 30 min a ta, se consumió el éster. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N acuoso con enfriamiento de baño de agua helada. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (5,39 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H).

10 Etapa 3. Trifluorometanosulfonato de 2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetilo



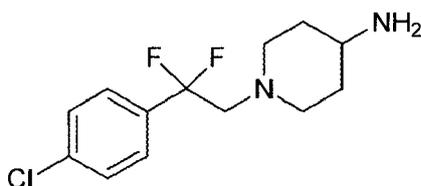
15 A una disolución con agitación de 2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetanol (1,5 g, 7,8 mmol) y DIPEA (4,2 ml, 23 mmol) en éter seco (78 ml) se le añadió Tf₂O (2,7 ml, 16 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 2 h a ta, se filtró la suspensión blanca a través de Celite, y se lavó la masa de filtro con éter. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,28 g, 51%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4. 1-(2-(4-Clorofenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo



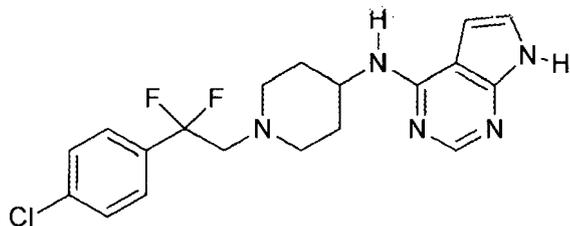
20 Se calentó la mezcla de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-p-toliletilo (1,28 g, 3,9 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1,20 g, 5,9 mmol) y DIPEA (2,1 ml, 12 mmol) en DCM (20 ml) hasta 40°C. Tras agitar durante la noche a 40°C, se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc=50/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (850 mg, 65%). EM (ESI) calculado para C₁₈H₂₅F₂N₂O₂: 374,1; encontrado: 375,4 [M+H], ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,91 (t, *J* = 13,9 Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,33 (m, 2H).

Etapa 5. 1-(2-(4-Clorofenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-amina



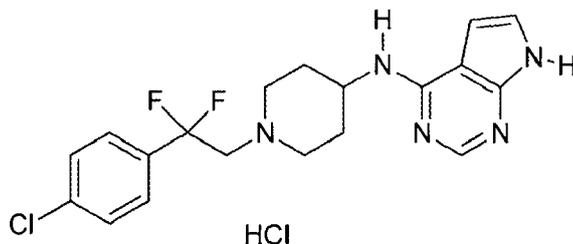
30 A una disolución con agitación de 1-(2,2-difluoro-2-p-toliletil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (850 mg, 2,27 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió TFA (11 ml) con enfriamiento de baño de agua helada. Tras agitar durante 30 min a ta, se consumió el material de partida, y se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaOH 1 M acuoso, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (620 mg, 100%). EM (ESI) calculado para C₁₃H₁₇ClF₂N₂: 274,1; encontrado: 275,4 [M+H], ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 3H), 2,88-2,85 (M, 2H), 2,41-2,35 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H).

Etapa 6. N-(1-(2-(4-Clorofenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-amina



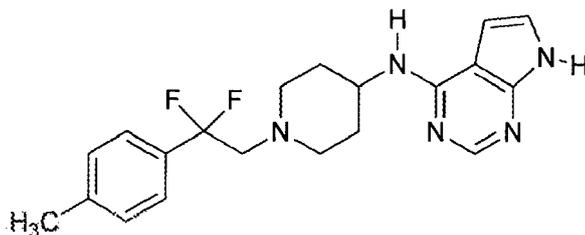
5 Se calentó la mezcla de 1-(2-(4-clorofenil)-2,2-fluoroetil)piperidin-4-amina (322 mg, 1,17 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (150 mg, 0,98 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 1,95 mmol) en isopropanol (6 ml) hasta 85°C. Tras agitar durante la noche a 85°C, se concentró la disolución naranja resultante. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1~30/1) para dar el compuesto del título como un polvo gris (240 mg, 56%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₂₀F₃N₅: 391,1; encontrado: 392,4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,06-2,03 (dm, 3H), 1,61-1,48 (m, 2H).

10 Ejemplo 1.176a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-176·HCl).

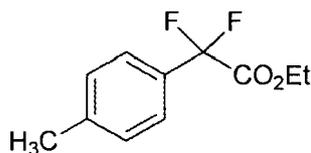


15 A una disolución con agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-p-toliletil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (210 mg, 0,54 mmol) en MeOH (3,0 ml) se le añadió HCl/Et₂O (2M, 0,30 ml, 0,60 mmol) a ta. Tras agitar durante 15 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (210 mg, 92%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₂₀ClF₂N₅: 391,1; encontrado: 392,4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 7,9 Hz, 4H), 7,35 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,31 (s, 1H).

20 Ejemplo 1.177. N-(1-(2,2-difluoro-2-p-toliletil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-177).



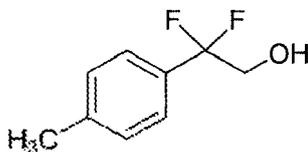
Etapa 1. 2,2-Difluoro-2-(p-tolil)acetato de etilo



25 A una disolución con agitación de 1-yodo-4-metilbenceno (20,0 g, 91,7 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (19,7 g, 97,2 mmol) en DMSO (125 ml) se le añadió polvo de Cu (13,4 g, 211 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50°C durante 14 horas. Se añadió acetato de isopropilo (100 ml) a la mezcla, y se extinguió la reacción con una disolución acuosa de K₂HPO₄·3H₂O (23 g) en agua (250 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min a ta y se filtró. Se lavó la torta de filtro con acetato de isopropilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano al 100%) para dar el compuesto del título como aceite incoloro (14,7 g, 77%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz,

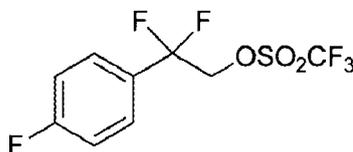
30

3H).

Etapa 2. 2,2-Difluoro-2-(*p*-tolil)etanol

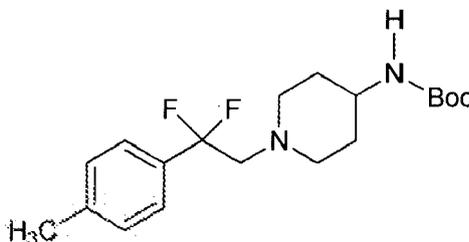
5 A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(*p*-tolil)acetato de etilo (14,5 g, 68 mmol) en etanol (120 ml) se le añadió NaBH₄ (3,7 g, 98 mmol) a temperatura ambiental. Se transformó la suspensión lentamente en disolución transparente, y la reacción era exotérmica. Tras agitar durante 15 min a temperatura ambiente, se consumió el éster. Se extinguió la reacción cuidadosamente con HCl 1 N con un baño de agua helada. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (11,5 g, 99%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H).

10

Etapa 3. 2,2-Difluoro-2-(*p*-toliletil)trifluorometanosulfonato

15 A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(*p*-tolil)etanol (600 mg, 3,5 mmol) y DIPEA (1,9 ml, 111 mmol) en éter seco (35 ml) se le añadió Tf₂O (1,2 ml, 7,0 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 2 h a ta, se filtró la suspensión blanca a través de Celite, y se lavó la masa de filtro con éter. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (860 mg, 86%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,67 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).

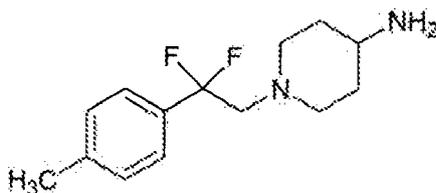
15

Etapa 4. 1-(2,2-Difluoro-2-(*p*-tolil)etil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

20

25 Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-*p*-toliletilo (860 mg, 2,8 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1,1 g, 5,6 mmol) y DIPEA (1,5 ml, 8,4 mmol) en DCM (14 ml) hasta 40°C. Tras agitar durante la noche a 40°C, se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (650 mg, 70%). EM (ESI) calculado para C₁₈H₂₈F₂N₂O₂: 354,21; encontrado: 355,5 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,40 (s a, 1H), 2,92 (t, *J* = 14,4 Hz, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,31 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,41-1,34 (m, 2H).

25

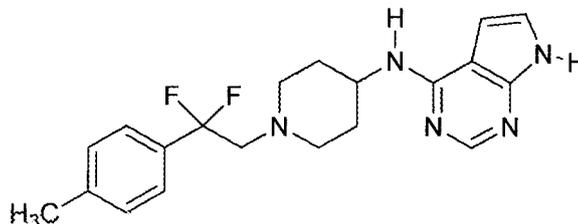
Etapa 5. 1-(2,2-Difluoro-2-*p*-toliletil)piperidin-4-amina

30 A una disolución con agitación de 1-(2,2-difluoro-2-*p*-toliletil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (650 mg, 1,83 mmol) en DCM (9 ml) se le añadió TFA (9 ml) con enfriamiento de baño de agua helada. Tras agitar durante 30 min a ta, se consumió el material de partida, y se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaCO₃ ac, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el

30

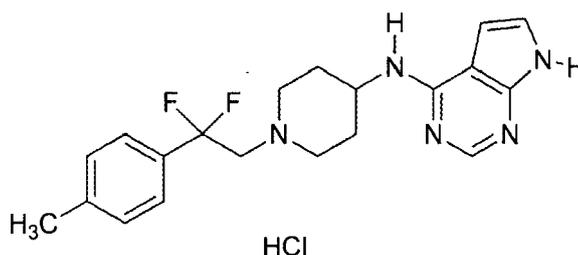
compuesto del título como un polvo blanquecino (460 mg, 100%). EM (ESI) calculado para $C_{14}H_{20}F_2N_2$: 254,16; encontrado: 255,4 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,93 (t, $J = 14,0$ Hz, 2H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H).

Etapa 6. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(p-tolil)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]-pirimidin-4-amina



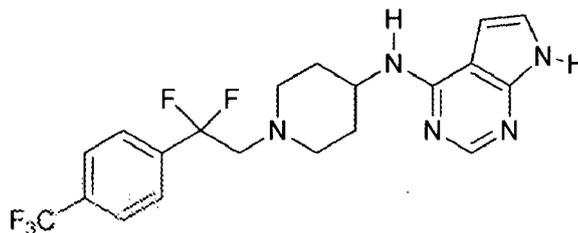
5 Se calentó una mezcla de 1-(2,2-difluoro-2-p-tolil)etil)piperidin-4-amina (397 mg, 1,56 mmol), 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (200 mg, 1,30 mmol) y DIPEA (0,45 ml, 2,60 mmol) en isopropanol (6 ml) hasta 85°C. Tras agitar durante la noche a 85°C, se concentró la disolución naranja. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1~30/1) para dar el compuesto del título como un polvo gris (270 mg, 56%). EM (ESI) calculado para $C_{20}H_{23}F_2N_5$: 371,19; encontrado: 372,4 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,97 (t, $J = 14,4$ Hz, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H).

10 Ejemplo 1.177a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(1,2-difluoro-2-(p-tolil)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-177·HCl).

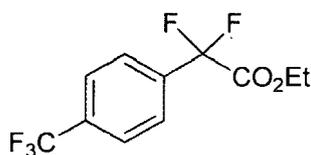


20 A una disolución con agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-(p-tolil)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (240 mg, 0,64 mmol) en MeOH (3,5 ml) se le añadió HCl/Et₂O (2 M, 0,35 ml, 0,70 mmol) a ta. Tras agitar durante 15 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (235 mg, 96%). EM (ESI) calculado para $C_{19}H_{24}ClF_2N_5$: 407,17; encontrado: 372,5 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,0 (s, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 1.178. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-178).



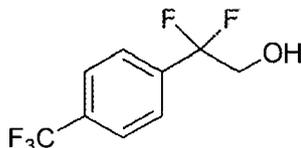
25 Etapa 1. 2,2-Difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo



Se calentó una mezcla de 1-yodo-4-(trifluorotetil)benceno (10 g, 36 mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (7,5 g, 36 mmol) y polvo de cobre (4,60 g, 72 mmol) en DMSO (120 ml) hasta 80°C. Tras agitar durante 20 h a 80°C,

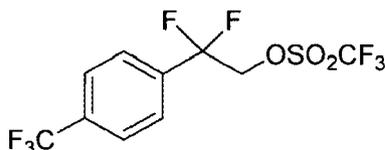
se enfrió la mezcla hasta ta y se diluyó con EtOAc. Se vertió la mezcla así obtenida en agua y se agitó durante 0,5 h. Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite, y se extrajo la masa de filtro con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano al 100%) para dar el compuesto del título como un aceite marrón claro (6,35 g, 64%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78-7,70 (m, 4H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2. 2,2-Difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanol



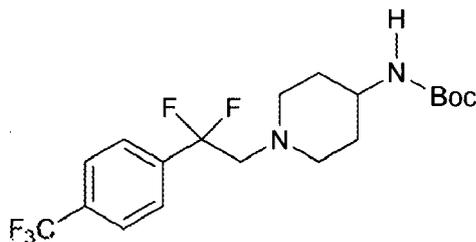
10 A una suspensión de LiBH₄ (3,25 g, 15 mmol) en THF seco (35 ml) se le añadió una disolución de 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (2,0 g, 7,5 mmol) en THF, gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla así obtenida durante 30 min a temperatura ambiente. Después de que se consumiera el éster, se extinguió la reacción con HCl acuoso 1 M a 0°C, y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título como un líquido marrón (1,68 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75-7,64 (m, 4H), 4,00 (t, *J* = 13,0 Hz, 2H).

15 Etapa 3. 2,2-Difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etiltrifluorometanosulfonato



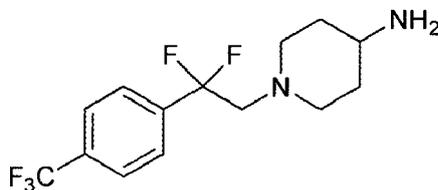
20 A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanol (140 mg, 0,67 mmol) y DIPEA (0,3 ml, 1,7 mmol) en éter seco (5 ml) se le añadió Tf₂O (0,3 ml, 1,5 mmol) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de N₂. Tras agitar durante 30 min a 0°C, se agitó la suspensión 1 h adicional a temperatura ambiental. Después de que se consumiera el alcohol, se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano al 100%) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (220 mg, 52%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,72 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H).

Etapa 4. 1-(2,2-Difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo



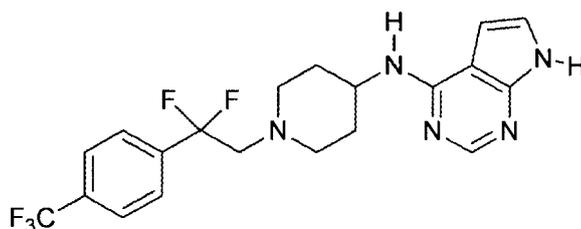
25 Se calentó una disolución de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etilo (220 mg, 0,61 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (360 mg, 1,82 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,91 mmol) en DCM (5 ml) hasta 40°C. Tras agitar durante la noche a 40°C, se concentró la disolución y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 10% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (200 mg, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,47-3,31 (m, 1H), 2,94 (t, *J* = 13,8 Hz, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,26 (m, 2H).

Etapa 5. 1-(2,2-Difluoro-2-(4(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-amina



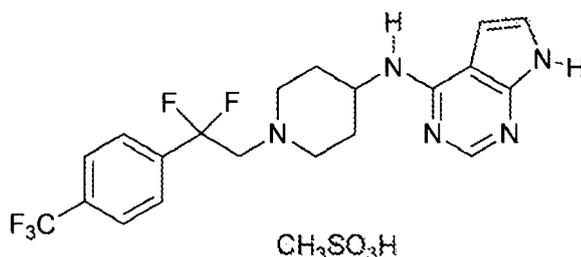
5 A una disolución con agitación de 1-(2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,49 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (5 ml). Tras agitar durante 30 min, se concentró la mezcla, y se disolvió el residuo en agua helada. Se basificó la disolución acuosa con NaOH acuoso 1 M. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (140 mg, 93%). EM (ESI) calculado para C₁₄H₁₇F₅N₂: 308,2; encontrado: 309,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,60 (m, 4H), 2,94 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,35-1,23 (m, 2H).

Etapa 6. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-amina



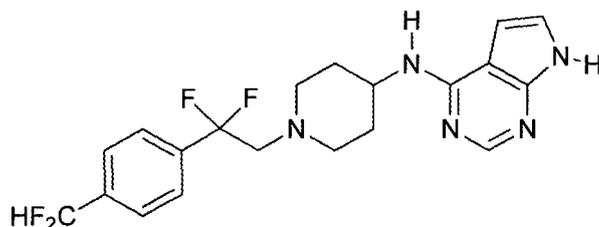
10 Se calentó una mezcla de 1-(2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-amina (1,0 g, 6,5 mmol) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6,0 g, 19,5 mmol) en n-BuOH (32 ml) hasta 130°C. Tras agitar durante la noche a 130°C, se concentró la disolución de reacción y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,62 g, 58%). EM (ESI) calculado para C₂₀H₂₀F₅N₅: 425,2; encontrado: 426,4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,43 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8:3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 1H), 3,14 (t, J=14 Hz, 2H), 2,82-2,76 (m, 2M), 2,36 (t, J=11,6Hz, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 1.178a (sal mesilato). Metanosulfonato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-piperidin-4-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-178·CH₃SO₃H).

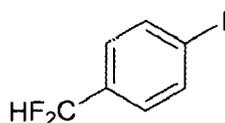


20 A una disolución de N-(1-(2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (800 mg, 1,88 mmol) en MeOH (9 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (0,18 g, 1,88 mmol) a ta. Tras agitar durante 10 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un sólido blanco (943 mg, 96%). EM (ESI) calculado para C₂₀H₂₀F₅N₅: 425,16; encontrado: 426,4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 4H), 7,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 1.179. N-(1-(2-(4-(Difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-179).



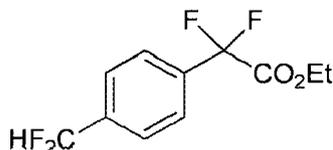
Etapa 1. 1-(Difluorometil)-4-yodobenceno



30 Se añadió lentamente trifluoruro de dietilamino-azufre (15,8 ml, 129 mmol) a una disolución de 4-yodobenzaldehído

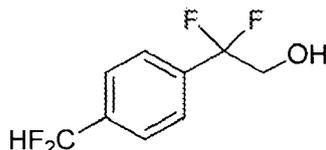
(10 g, 43 mmol) en DCM (215 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 1 hora antes de permitir que se calentara hasta ta. Se extinguió la mezcla de reacción cuidadosamente con NaHCO₃ sat. (5,0 ml) y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 100: 1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8,52 g, 78%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,60 (t, J=56 Hz 1H).

Etapa 2. 2-(4-(Difluorometil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo



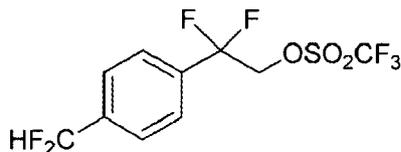
A una disolución con agitación de 1-(difluorometil)-4-yodobenceno (8,52 g, 33,6 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (6,82 g, 33,6 mmol) en DMSO (168 ml) se le añadió polvo de Cu (4,27 g, 67,2 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 20 horas. Tras 20 horas, se vertió la mezcla de reacción en una disolución de hidrogenofosfato de potasio dibásico, trihidratado (76,7 g, 336 mmol) en agua (950 ml) con agitación vigorosa. Se filtró la suspensión y se aclaró el sólido con éter. Se añadió el filtrado a salmuera y se extrajo con éter (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc=70:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (6,78 g, 81%).

Etapa 3. 2-(4-(Difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetanol



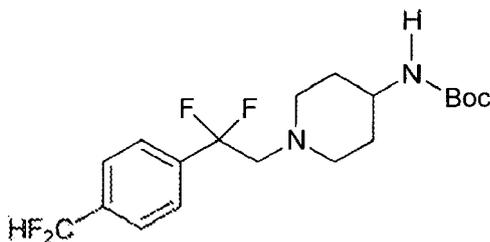
A una disolución con agitación de 2-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (6,78 g, 27,1 mmol) en etanol (140 ml) se le añadió N₄BH₄ (1,48 g, 39,1 mmol) lentamente a ta. Se agitó la mezcla durante 30 min a ta. Después de 30 min, se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N con enfriamiento de baño de agua helada. Se concentró la mezcla y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase de EtOAc con agua y salmuera, luego se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5,29 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,65 (m, 4H), 6,68 (t, J=56 Hz, 1H), 3,98 (t, J=13,2 Hz, 2H), 2,06 (s a, 1H).

Etapa 4. Trifluorometanosulfonato de 2-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetilo



A una disolución con agitación de 2-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetanol (2,0 g, 9,6 mmol) y DIPEA (5,27 ml, 28,8 mmol) en éter seco (96 ml) se le añadió Tf₂O (3,23 ml, 19,2 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 1 h a ta, se filtró la suspensión naranja a través de Celite y se extrajo la masa de filtro con éter. Se concentraron las fases orgánicas combinadas, y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 50:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2,86 g, 88%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,70 (t, J=56 Hz, 1H), 4,71 (t, J=14 Hz, 2H).

Etapa 5. 1-(2-(4-(Difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo



Se calentó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetilo (2,86 g, 8,41 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (3,37 g, 16,8 mmol) y DIPEA (4,41 ml, 25,2 mmol) en DCM (40 ml) hasta 40°C.

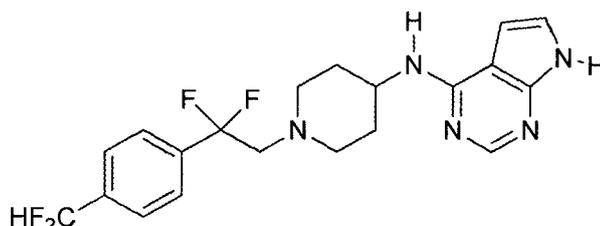
Tras agitar durante la noche a 40°C, se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc=8/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,67 g, 82%). EM (ESI) calculado para C₁₉H₂₆F₄N₂O₂; 390,2; encontrado: 391,2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,68 (t, J=56 Hz, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,39 (s a, 1H), 2,94 (t, J=14 Hz, 2H), 2,72-2,76 (m, 2H), 2,34-2,38 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 2H).

Etapa 6. 1-(2-(4-(Difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-amina



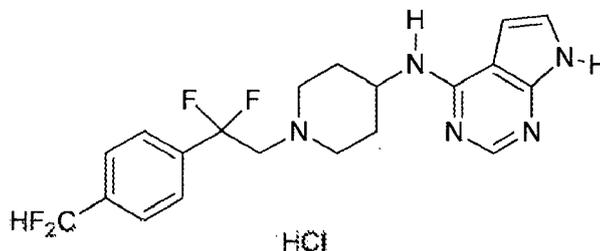
A una disolución con agitación de 1-(2-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)-piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (2,67 g, 6,84 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió TFA (13 ml) con enfriamiento de baño de agua helada. Tras agitar durante 30 min a ta, se consumió el material de partida, y se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaOH 1 M, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,79 g, 90%). EM (ESI) calculado para C₁₄H₁₈F₄N₂: 290,1; encontrado: 291,4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,68 (t, J=56 Hz, 1H), 2,94 (t, J=13,6 Hz, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Etapa 7. N-(1-(2-(4-(Difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



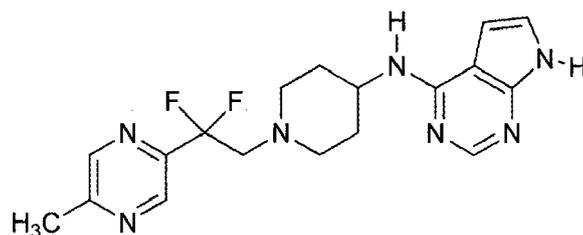
Se calentó una mezcla de 1-(2-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-amina (218 mg, 0,75 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (96 mg, 0,63 mmol) y DIPEA (0,22 ml, 1,26 mmol) en alcohol n-butílico (3,5 ml) hasta 130°C. Tras agitar durante la noche a 130°C, se concentró la disolución de reacción. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (el 100% de EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (201 mg, 79%). EM (ESI) calculado para C₂₀H₂₁F₄N₅: 407,2; encontrado: 408,5 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,42 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,71 (t, J=56 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,03 (t, J=14 Hz, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,46-2,53 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 1.179a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-179 HCl).



A la disolución de N-(1-(2-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (198 mg, 0,486 mmol) en MeOH (2,5 ml) se le añadió HCl/Et₂O (2 M, 0,24 ml, 0,49 mmol) a ta. Tras agitar durante 15 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (214 mg, 99%). EM (ESI) calculado para C₂₆H₂₁F₄N₅: 407,2; encontrado: 408,5 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (s a, 1H), 6,70 (t, J=54 Hz, 1H), 6,55 (s a, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,05 (t, J=14 Hz, 2H), 2,85-2,93 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 1.230. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-230).

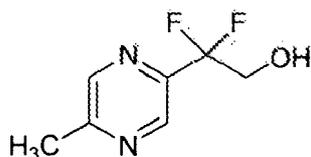


Etapa 1. 2,2-Difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)acetato de etilo



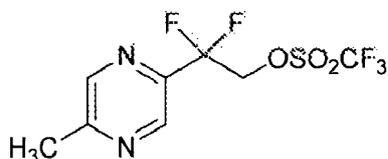
5 A una disolución con agitación de 2-yodo-5-metilpirazina de etilo (2,3 g, 10 mmol) y 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (2,1 g, 10 mmol) en DMSO (25 ml) se le añadió polvo de Cu (1,3 g, 21 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 20 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se extrajo el lecho de filtro con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro
10 (800 mg, 40%) que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2. 2,2-Difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etanol



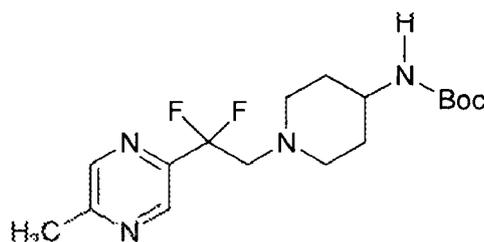
15 A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)acetato de etilo (600 mg, 2,78 mmol) en etanol (14 ml) se le añadió NaBH₄ (150 mg, 4,0 mmol) lentamente con enfriamiento de baño de agua helada. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Entonces esta mezcla se extinguió con HCl 1 N con enfriamiento de baño de agua helada. Se concentró la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con agua y salmuera, luego se secó y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (480 mg, 100%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3. 2,2-Difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etiltrifluorometanosulfonato



20 A una disolución con agitación de 2,2-difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etanol (480 mg, 2,7 mmol) y DIPEA (1,8 ml, 8,1 mmol) en éter seco (30 ml) se le añadió Tf₂O (0,9 ml, 2,7 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 1 h a ta, se filtró la suspensión blanca a través de Celite, y se lavó la masa de filtro con éter. Se concentró el filtrado para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (800 mg, 100%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación
25 adicional.

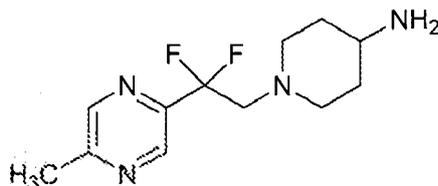
Etapa 4. 1-(2,2-Difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo



Se calentó una mezcla de 2,2-difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etil trifluorometanosulfonato (800 mg, 2,6 mmol), piperidin-4-ilmetilcarbamato de terc-butilo (1,0 g, 5,2 mmol) y DIPEA (3,3 ml, 7,8 mmol) en DCM (13 ml) hasta 40°C. Tras agitar durante la noche a 40°C, se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (125 mg, 14 %). EM (ESI) calculado para $C_{17}H_{26}F_2N_4O_2$: 356,2; encontrado: 357,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 4,30 (s a, 1H), 3,40 (s a, 1H), 3,16 (t, $J = 14,1$ Hz, 2H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,35-2,42 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

5 un sólido blanco (125 mg, 14 %). EM (ESI) calculado para $C_{17}H_{26}F_2N_4O_2$: 356,2; encontrado: 357,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 4,30 (s a, 1H), 3,40 (s a, 1H), 3,16 (t, $J = 14,1$ Hz, 2H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,35-2,42 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

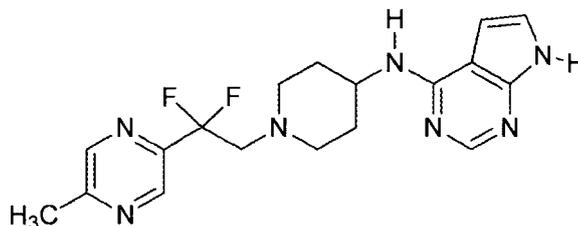
Etapa 5. 1-(2,2-Difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etil)piperidin-4-amina



10 A una disolución con agitación de 1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etil)-piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (125 mg, 0,35 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1 ml) con enfriamiento de baño de agua helada. Tras agitar durante 30 min a ta, se consumió el material de partida, y se concentró la mezcla. Se basificó el concentrado con NaOH 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (90 mg, 100%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM (ESI) calculado para $C_{12}H_{18}F_2N_4$: 256,2; encontrado: 257,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 3,19 (t, $J = 14,0$ Hz, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,30-2,38 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

15 siguiente sin purificación adicional. EM (ESI) calculado para $C_{12}H_{18}F_2N_4$: 256,2; encontrado: 257,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 3,19 (t, $J = 14,0$ Hz, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,30-2,38 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

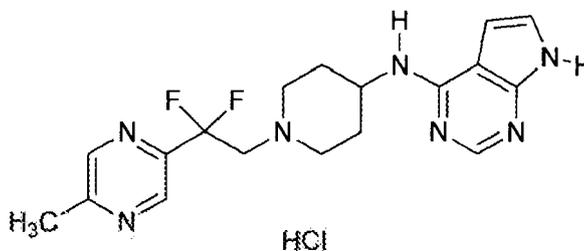
Etapa 6. N-(1-(2,2-Difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



20 Se calentó una mezcla de 1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etil)piperidin-4-amina (90 mg, 0,35 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (153 mg, 0,3 mmol) y DIPEA (0,25 ml, 0,6 mmol) en alcohol butílico (2 ml) hasta 130°C. Tras agitar durante la noche a 130°C, se concentró la disolución naranja. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título como un polvo gris (58 mg, 41%). EM (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}F_2N_7$: 373,2; encontrado: 374,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,27 (t, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,46-2,52 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H).

25 gris (58 mg, 41%). EM (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}F_2N_7$: 373,2; encontrado: 374,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,27 (t, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,46-2,52 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H).

Ejemplo 1.230a (sal de HCl). Clorhidrato de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-amina (C-230 HCl).



30 A una disolución con agitación de N-(1-(2,2-difluoro-2-(5-metilpirazin-2-il)etil)piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (54 mg, 0,144 mmol) en MeOH (0,72 ml) se le añadió HCl/MeOH (2 M, 0,072 ml, 0,144 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 15 min, se concentró la mezcla para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (58 mg, 99%). EM (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}F_2N_7$: 373,2; encontrado: 374,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,50 (s a, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,02-2,10 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H).

35 amarillo (58 mg, 99%). EM (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}F_2N_7$: 373,2; encontrado: 374,3 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,50 (s a, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,02-2,10 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H).

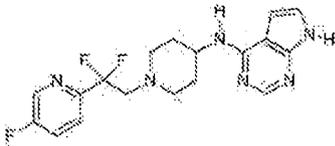
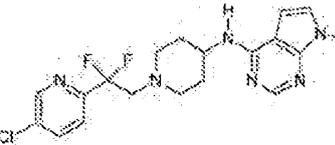
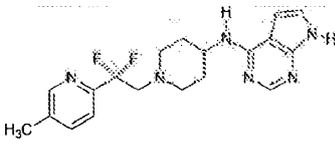
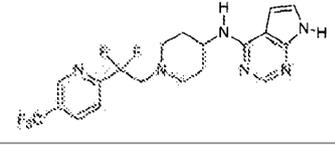
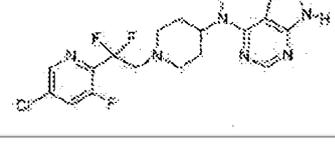
Ejemplo 2. Ensayos.

Ejemplo 2.1. Actividad agonista de NR2B.

- Se establecieron líneas celulares HEK293 que expresan de manera estable NR1/NR2B y NR1/NR2A humanos clonados, respectivamente, según los métodos convencionales descritos previamente (Hansen *et al.*, Comb. Chem. High Throughput Screen 11: 304, 2008). La activación del subtipo NR2A o NR2B del receptor NMDA con glutamato como agonista y coagonista de glicina en estas células da como resultado la entrada de calcio, que puede monitorizarse con el indicador fluorescente Fluo-4. Se ha implementado un ensayo basado en células para evaluar el efecto de un compuesto en los receptores NR2A y NR2B mediante la medición de los cambios fluorescentes (Hansen *et al.*, Comb. Chem. High Throughput Screen 11: 304, 2008).
- Las células HEK293 que expresan de forma estable los receptores NR2A o NR2B se cultivaron a 37°C en un incubador de CO₂ humidificado en DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS) (Hyclone), MK801 10 μM (Sigma-Aldrich) y AP-5 50 μM (Tocris). Para los experimentos, las células se sembraron en placas negras de 96 pocillos recubiertas de poli-D-lisina con fondo transparente (Corning) a una densidad de ~50.000 células/pocillo. Después del cultivo durante la noche, se retiró el medio de crecimiento de los pocillos y se incubaron las células a 37°C durante 60 minutos en un tampón de Hanks que contenía fluo-4-AM 4 μM (Invitrogen) y albúmina sérica bovina al 0,1% (BSA). Después de la carga de colorante, las células se lavaron tres veces con tampón de Hanks y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente con diversas concentraciones de compuestos de ensayo preparados en tampón de Hanks con BSA al 0,1%. Las placas celulares se colocaron en un lector de fluorescencia FDSS μCell (Hamamatsu). Después de 20 segundos de lectura de la fluorescencia de fondo, se añadieron a las células glutamato agonista a 100 μM final y glicina coagonista a 50 μM final para activar el receptor, y se registraron y cuantificaron los cambios de fluorescencia resultantes. Basándose en los cambios en la intensidad de fluorescencia, se analizó el efecto farmacológico de los compuestos de prueba y los valores de CI₅₀ derivados de un ajuste no lineal de mínimos cuadrados de la respuesta dependiente de la concentración a una ecuación logística estándar utilizando Prism (Graphpad, Inc).

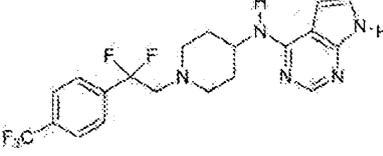
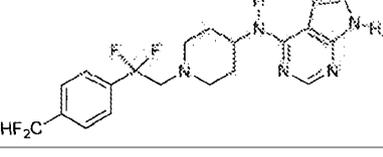
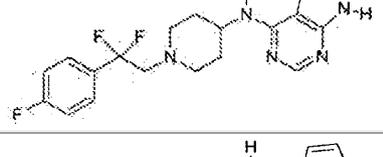
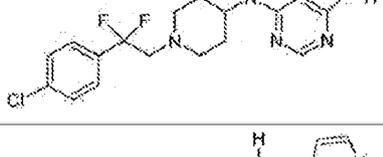
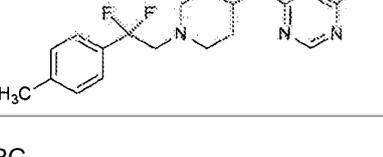
$$\text{Amplitud} = \text{amplitud máxima} / (1 + (\text{CI}_{50} / [\text{antagonista}])^{11})$$

Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

Compuesto	Estructura de base libre	CI ₅₀ de NR2B	CI ₅₀ de NR2A
C-2		124 nM	> 10 μM
C-3		22 nM	> 10 μM
C-4		35 nM	> 10 μM
C-5		30 nM	> 10 μM
C-16		47 nM	> 10 μM

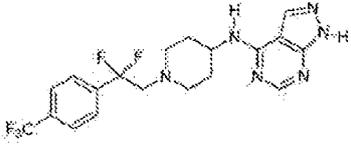
ES 2 723 436 T3

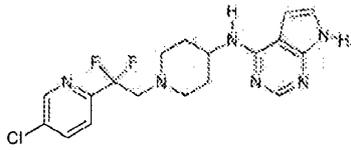
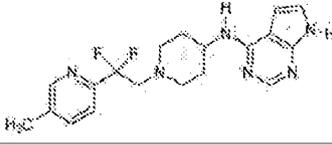
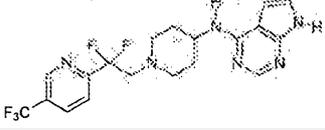
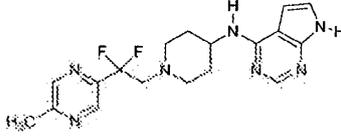
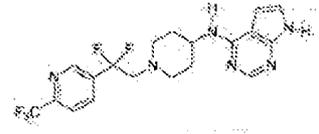
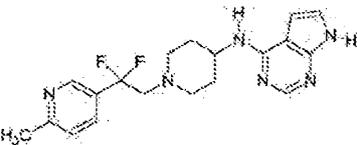
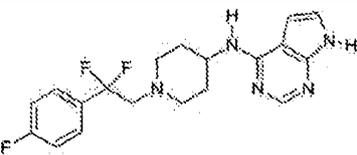
C-18		84 nM	> 10 μM
C-17		44 nM	> 10 μM
C-47		140 nM	> 10 μM
C-230		88 nM	> 10 μM
C-1		159 nM	> 10 μM
C-127		45 nM	> 10 μM
C-128		89 nM	> 10 μM
C-6		31 nM	> 10 μM
C-7		14 nM	> 10 μM
C-11		43 nM	> 10 μM
C-12		24 nM	> 10 μM

C-178		64 nM	> 10 μ M
C-179		23 nM	> 10 μ M
C-175		22 nM	> 10 μ M
C-176		26 nM	> 10 μ M
C-177		27 nM	> 10 μ M

Ejemplo 2.2. Inhibición del canal hERG.

El ensayo se realizó en el canal hERG expresado de forma estable en células HEK293. Las células se cultivaron a 37°C en un incubador de CO₂ humidificado en el medio de crecimiento que consiste en DMEM, suero bovino fetal al 10% y antibióticos. Antes del ensayo, las células se sembraron sobre un cubreobjetos de vidrio recubierto con PDL de 12 mm y se cultivaron en una placa de Petri de 35 mm. Después de 16 a 40 h de cultivo, el cubreobjetos se transfirió a la cámara del sistema de perfusión OctaFlow (ALA Instrument) y bajo un flujo constante de disolución extracelular (NaCl 140 mM, KCl 4 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2 mM, HEPES 10 mM, D-glucosa 10 mM, pH 7,35, osmolaridad 290). El pinzamiento zonal de células completas se realizó con una micropipeta de vidrio llena de disolución intracelular (KCl 120 mM, MgCl₂ 1,75 mM, CaCl₂ 5,4 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM y ATP-K₂ 4 mM, pH 7,2, osmolaridad 310). Se mantuvo el sello de alta resistencia (*gigaseal*) durante la prueba. El control de voltaje y la medición de la corriente se llevaron a cabo utilizando el amplificador Axon 700B, Digidata 1440A y el software CLAMPEX10 (Molecular Devices). La corriente de hERG de células completas se registró siguiendo el protocolo de Petroski; la célula se mantuvo a -80 mV, y el paso de voltaje aumentó desde -80 hasta 30 mV y se mantuvo durante 2 segundos con un prepulso de 20 ms a -40 mV. Después de la despolarización, el voltaje se redujo a -40 mV y se mantuvo durante 2 segundos, y se devolvió a -80 mV. El compuesto de prueba se aplicó con la punta de los tubos capilares de cuarzo (diámetro interno de 200 μ m) y el caudal se controló a 2-3 ml/min con el sistema de perfusión OctaFlow. Se aplicaron diferentes concentraciones del compuesto a las células durante 5 min y la corriente de hERG se midió tres veces antes, durante y después del tratamiento del compuesto. Los datos se analizaron utilizando el software Clampfit 10 (Molecular Devices) para generar valores de CI₅₀. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Compuesto	Estructura	CI ₅₀ de hERG	CI ₅₀ de hNR2B
LX-1		4,5 μ M	24 nM

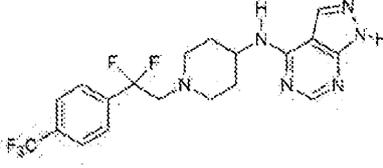
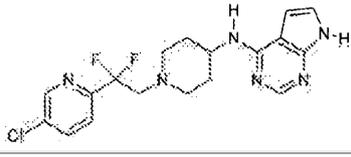
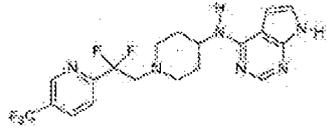
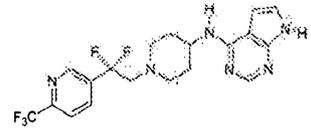
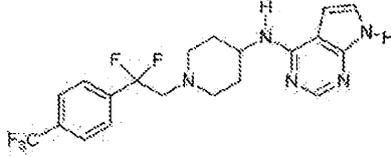
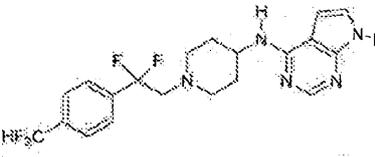
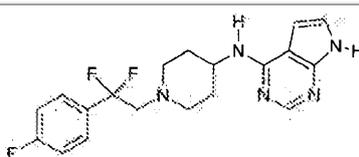
C-3		7,0 μM	22 nM
C-4		11,4 μM	35 nM
C-5		9,5 μM	30 nM
C-230		13,8 μM	88 nM
C-127		6 μM	45 nM
C-128		28 μM	89 nM
C-175		4,5 μM	22 nM

Ejemplo 2.3. Inhibición de la enzima CYP P450.

Las actividades inhibitoras de los compuestos de prueba en 5 isoformas principales de CYP P450 se evaluaron mediante el uso de un microsoma de hígado humano agrupado (HLM, adquirido de BD Gentest) y sustratos selectivos para esas isoformas. Estas isoformas de CYP y sus correspondientes sustratos de sonda son los siguientes: CYP1A2 (fenacetina, 30 μM), CYP2C9 (tolutamida, 100 μM), CYP2C19 (S-mefenitoína, 40 μM), CYP2D6 (dextrometorano, 5 μM) y CYP3A4 (midazolam, 1 μM). Todos los sustratos de sonda se utilizaron a concentraciones cercanas o inferiores a su K_{ms} . Para el experimento, se preincubó una mezcla de reacción del compuesto de prueba a 10 μM o en dilución en serie, el sustrato de la sonda CYP descrito anteriormente y HLM agrupado 0,2 mg/ml en tampón fosfato, pH 7,4 en un volumen final de 200 μl a 37°C durante 10 minutos por triplicado. La reacción se inició mediante la adición de NADPH a una concentración final de 1 mM. La reacción se terminó después de 10 minutos (CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) o 30 minutos (CYP2C9 y CYP2C19) mediante la adición de 100 μl de acetonitrilo helado con patrón interno (IS). Las muestras luego se centrifugaron a 13.000 rpm y los sobrenadantes se inyectaron a CL-EM/EM (Agilent Technologies) para cuantificar la concentración de los metabolitos específicos de los sustratos de sonda formados por isoformas CYP450 individuales. La razón de inhibición se calcula como:

$$(M_1 - M_0) / M_{\text{agua}} \times 100\%$$

en la que M_1 y M_0 representan las concentraciones del metabolito de sustrato de la sonda específica que se formó por la isoforma CYP450 individual, al comienzo y al final de la reacción en presencia del compuesto de prueba; mientras que M_{agua} representa la concentración del metabolito específico al final de la reacción en ausencia del compuesto de prueba. Se realizaron experimentos de datos de respuesta dependiente de la concentración por triplicado. Se derivaron valores de CI_{50} de CYP2D6 medios del ajuste no lineal y por mínimos cuadrados de los datos de respuesta dependientes de la dosis a una ecuación logística convencional (Prism, GraphPad Software, Inc) para generar los resultados de CI_{50} de CYP2D6 mostrados en la siguiente tabla.

Compuesto	Estructura de base libre	CI ₅₀ de CYP2D6	CI ₅₀ de NR2B
LX-1		1,0 μM	24 nM
C-3		12 μM	22 nM
C-5		33 μM	30 nM
C-127		11 μM	45 nM
C-178		6,7 μM	64 nM
C-179		4,9 μM	23 nM
C-175		2,3 μM	22 nM

Ejemplo 2.4. Prueba de natación forzada.

La prueba de natación forzada se usó para evaluar la actividad antidepresiva (Porsolt *et al.*, 1977 Arch. Int. Pharmacodyn. 229: 327-336). Los ratones que se ven obligados a nadar en una situación de la que no pueden escapar, se quedan inmóviles rápidamente. Los fármacos con actividad antidepresiva, como la imipramina, reducen la cantidad de tiempo pasado en el estado inmóvil. Por tanto, la cantidad de tiempo de inmovilidad durante una prueba realizada después de la administración del fármaco representa un indicador útil de la actividad antidepresiva (Lucki *et al.*, 2001, Psychopharmacology 155: 315-322).

Se usaron ratones macho (cepa NLMN) que pesaban 25-35 g para la prueba. Todos los animales se alojaron en un ambiente de temperatura (22-24°C) y humedad (50-60%) controlados con acceso libre a alimentos y agua en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas. Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido al 0,5%, agua de hidroxipropil-b-ciclodextrina al 4% para generar la disolución de dosificación apropiada. Los fármacos se administraron mediante inyección intraperitoneal a un volumen de dosis de 10 ml/kg. La prueba se inició 20-60 minutos después de la dosificación. Las pruebas de la actividad antidepresiva se llevaron a cabo según lo descrito por Darci *et al.* (Darci *et al.*, 2004, Eur. J. Pharmacol. 499: 135-146). Los ratones se colocaron en un cilindro de plástico blanco de 20 cm de alto con un diámetro de 21 cm que contenía 10 cm de agua a 25 ± 2°C. Los ratones fueron grabados en video durante 6 minutos, y los últimos 4 minutos de video fueron analizados por un observador ciego fuera de línea. El observador juzgó que el animal estaba inmóvil cuando cesó toda actividad (luchar, nadar, saltar, etc.) y flotó pasivamente sobre el agua. La cantidad de tiempo que cada animal pasó en el estado inmóvil se registró y se usó para el análisis estadístico del efecto del compuesto. Las diferencias grupales se evaluaron

mediante la prueba de la t de Student o ANOVA de un factor seguido por la prueba de Dunnett a posteriori.

En ambos ejemplos 2.4.1 y 2.4.2, el compuesto de control positivo, imipramina (32 mg/kg, IP) mostró la actividad antidepresiva esperada (véanse las figuras 1 y 2). Estos resultados indican que los compuestos proporcionados presentan actividad antidepresiva cuando se someten a prueba en un modelo convencional para la depresión humana.

Ejemplo 2.4.1. Compuesto C-178.

Los resultados se muestran en la figura 1: las barras representan la media \pm EEM de tiempo de inmovilidad para cada grupo de dosificación (n= 10, ***/**: diferente del grupo de vehículo, p < 0,001/0,01 respectivamente. ANOVA de un factor, prueba de Dunnett posterior). Las dosis se dan como miligramo por kilogramo (mpk). La dosis de imipramina fue de 32 mpk.

Ejemplo 2.4.2. Compuesto C-179.

Los resultados se muestran en la figura 2: las barras representan la media \pm EEM de tiempo de inmovilidad para cada grupo de estudio (n = 10, ***/**: diferente del grupo de vehículo, p < 0,001/0,01 respectivamente, ANOVA de un factor, prueba de Dunnett posterior). Las dosis se dan como miligramo por kilogramo (mpk). La dosis de imipramina fue de 32 mpk.

Ejemplo 2.5. Modelo de catalepsia inducida por haloperidol (HIC).

El modelo de catalepsia inducida por haloperidol (HIC) detecta la actividad antipsicótica y la acción de los antagonistas selectivos de NR2B (Steece-Collier *et al.* Exp. Neurol. 163; 239, 2000). La prueba se basó en métodos descritos por Chermat y Simon (J. Pharmacol., 6, 493-496, 1975). La capacidad de inducir catalepsia sirve como un índice de la responsabilidad de una sustancia de prueba para inducir efectos secundarios extrapiramidales, en particular el parkinsonismo. El antagonismo de la catalepsia inducida por antipsicóticos puede, por tanto, servir para detectar el potencial anti-Parkinson.

A las ratas se les inyectó haloperidol (1 mg/kg i.p.) y se examinaron en busca de catalepsia a intervalos de 30 minutos hasta 360 minutos. La presencia (+) o la ausencia (-) de catalepsia se evaluó mediante tres procedimientos: 1) cruce impuesto de las extremidades delanteras y posteriores ipsilaterales; 2) colocar al animal en la posición de Buda; 3) la tabla basculante, un dispositivo automático que, 5 segundos después de colocar la rata, desplaza a la rata desde una posición horizontal hasta una vertical y hacia atrás mientras se adhiere a una rejilla de alambre con sus patas delanteras. La acinesia y la catalepsia se evalúan según si el animal se mueve antes (acinesia) o durante el funcionamiento del tablero (catalepsia).

Las 4 puntuaciones se acumularon con el tiempo para obtener una puntuación de catalepsia global por animal. Se estudiaron seis ratas por grupo. La prueba se realizó a ciegas (sustancias de prueba frente a vehículo). Las sustancias de prueba se evaluaron en 1 o más dosis, administradas p.o. 15 minutos antes del haloperidol (es decir, 45 minutos antes de la primera medición) y en comparación con un grupo de control de vehículo. Se usó anfetamina (8 mg/kg p.o.), administrada 60 minutos antes de la prueba (es decir, 90 minutos antes de la primera medición), como sustancia de referencia. El experimento, por tanto, incluyó 8 grupos. Los datos con las sustancias de prueba se analizaron comparando los grupos tratados (7 grupos excepto la sustancia de referencia) con el control del vehículo usando la prueba de Kruskal-Wallis seguida de las pruebas U de Mann-Whitney en cada momento y para la puntuación acumulada. Los datos con la sustancia de referencia se analizaron mediante las pruebas U de Mann-Whitney.

En los ejemplos 2.5.1, 2.5.2 y 2.5.3, el compuesto de control positivo, anfetamina (8 mg/kg IP) mostró la fuerte actividad anticataléptica esperada (figuras 3, 4 y 5). Estos resultados indican que los compuestos proporcionados bloquean de manera eficaz los receptores NR2B en este modelo de rata.

Ejemplo 2.5.1 Compuesto C-6.

Los resultados se muestran en la figura 3: las barras representan la media \pm EEM de puntuación de catalepsia global medida durante todo el transcurso del periodo de prueba de 4 horas (n = 6, **: diferente del grupo de vehículo, p < 0,01, ANOVA de un factor, prueba de Dunnett posterior). Las dosis se dan como miligramo por kilogramo (mpk). La dosis de anfetamina fue de 8 mpk.

Ejemplo 2.5.2. Compuesto C-12.

Los resultados se muestran en la figura 4: las barras representan la media \pm EEM de puntuación de catalepsia global medida durante todo el transcurso del periodo de prueba de 4 horas (n = 6, */**: diferente del grupo de vehículo, p < 0,05/0,01 respectivamente ANOVA de un factor, prueba de Dunnett posterior). Las dosis se dan como miligramo por kilogramo (mpk). La dosis de anfetamina fue de 8 mpk.

Ejemplo 2.5.3. Compuesto C-5.

Los resultados se muestran en la figura 5: las barras representan la media \pm EEM de puntuación de catalepsia medida en el punto de tiempo de prueba de 3,5 horas ($n = 6$, **/: diferente del grupo de vehículo, $p < 0,05/0,01$ respectivamente, prueba de la t de Student). Las dosis se dan como miligramo por kilogramo (mpk). La dosis de anfetamina fue de 8 mpk.

5 Ejemplo 2.6. Prueba de umbral electroconvulsivo (ECT)

El método ECT, que detecta la actividad proconvulsiva o anticonvulsiva, sigue lo descrito por Swinyard *et al* (J. Pharmacol. Exp. Ther., 106, 319-330, 1952). La prueba de umbral electroconvulsivo (ECT) se usa comúnmente en la detección de medicamentos antiepilépticos en modelos de roedores. Se recomienda el uso de convulsiones inducidas eléctricamente para evaluar la actividad proconvulsiva y anticonvulsiva. El efecto del antagonismo NR2B sobre la actividad pro y anticonvulsiva puede, por tanto, medirse con la prueba ECT. (N. O. Dalby *et al.*, *Epilepsy Res.* 28: 63-72, 1997; E. Esneault *et al.*, *J. Pharm. Toxicol. Methods*, 72: 59-66, 2015).

A las ratas se les administró ECS (corriente rectangular: 0,6 ms de ancho de pulso, 1,5 s de duración, 200 Hz) por medio de electrodos de auriculares conectados a un generador de choque de corriente constante (Ugo Basile: tipo 7801). Los grupos de tratamiento de 20 ratas se expusieron a ECS tal como sigue: el animal n.º 1 se expuso a 30 mA de ECS. Si el animal n.º 1 no mostró convulsiones (convulsiones tónicas) dentro de un máximo de 5 segundos, el animal n.º 2 se expuso a 35 mA, etc. (aumentos de 5 mA) hasta que se observó la primera convulsión tónica. Una vez que se observó la primera convulsión tónica, la intensidad de ECS se redujo en 2 mA para el siguiente animal y luego se disminuyó o aumentó en 2 mA de animal a animal, dependiendo de si el animal anterior se convulsionó o no. Si el primer animal se convulsionó (convulsiones tónicas) en el plazo de 5 segundos, el animal n.º 2 se expuso a 25 mA, etc. (disminuciones de 5 mA) hasta que se observó la ausencia de convulsiones tónicas. En este punto, la intensidad de ECS se incrementó en 2 mA para el siguiente animal y luego se disminuyó o aumentó en 2 mA de animal a animal dependiendo de si el animal anterior se convulsionó o no. La intensidad de corriente mínima aplicada es de 5 mA y la máxima de 95 mA. Los primeros 5 animales sirven para acercarse al umbral actual y no fueron incluidos en el análisis. Los resultados se presentan como la intensidad de corriente media administrada a los 15 animales finales de un grupo. La prueba se realizó a ciegas al tratamiento. Un cambio porcentual positivo indica un efecto anticonvulsivo. Un cambio porcentual negativo indica un efecto proconvulsivo. La sustancia de ensayo se evaluó en 3 dosis, se administró p.o. 60 minutos antes del ECS, y en comparación con un grupo de control del vehículo. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando Microsoft Excel.

La teofilina (128 mg/kg p.o.) y el diazepam (16 mg/kg p.o.), administrados en las mismas condiciones experimentales, se usaron como sustancias de referencia. Los compuestos de prueba, C-11, C-127 y C-179 se administraron por vía oral 1 hora antes del comienzo de la prueba.

En cada uno de los ejemplos 2.6.1, 2.6.2 y 2.6.3, los compuestos de control positivo, teofilina (128 mg/kg, p.o.) y diazepam (16 mg/kg p.o.) mostraron las actividades pro y anticonvulsivas esperadas (véanse las figuras 6, 7 y 8). Estos resultados indican que los compuestos proporcionados presentan actividad anticonvulsiva cuando se someten a prueba en un modelo convencional para convulsiones humanas.

Ejemplo 2.6.1. Compuesto C-11 en la prueba de ECT

Los resultados se muestran en la figura 6. Las barras representan la media \pm EEM del umbral electroconvulsivo para cada grupo de estudio ($n = 15$, */**/**: diferente del grupo de vehículo, $p < 0,05/0,01/0,001$ respectivamente, ANOVA de un factor, prueba de Dunnett posterior). Las dosis se dan como miligramo por kilogramo (mpk). La dosis de teofilina fue de 128 mpk (p.o.) y la dosis de diazepam fue de 16 mpk (p.o.).

Ejemplo 2.6.2. Compuesto C-127 en la prueba de ECT

Los resultados se muestran en la figura 7. Las barras representan la media \pm EEM del umbral electroconvulsivo en mA para cada grupo de dosificación ($n = 15$, ***: diferente del grupo de vehículo, $p < 0,001$, ANOVA de un factor, prueba de Dunnett posterior). Las dosis se dan como miligramo por kilogramo (mpk). La dosis de teofilina fue de 128 mpk (p.o.) y la dosis de diazepam fue de 16 mpk (p.o.).

Ejemplo 2.6.3. Compuesto C-179 en la prueba de ECT

Los resultados se muestran en la figura 8. Las barras representan la media \pm EEM del umbral electroconvulsivo para cada grupo de estudio ($n = 15$, */**/**: diferente del grupo de vehículo, $p < 0,05/0,01/0,001$ respectivamente, ANOVA de un factor, prueba de Dunnett posterior). Las dosis se dan como miligramo por kilogramo (mpk). La dosis de teofilina fue de 128 mpk (p.o.) y la dosis de diazepam fue de 16 mpk (p.o.).

Ejemplo 2.7. Prueba de convulsión a 6 Hz

La prueba de convulsión a 6 Hz, que detecta la actividad anticonvulsiva de los compuestos de prueba, se llevó a cabo según los métodos descritos por Brown *et al.* (J. Pharmacol. Exp. Ther. 107, 273-283, 1953) y Barton *et al.* (*Epilepsy Res.* 47, 217-227, 2001). A los ratones se les administró una corriente rectangular (44 mA, pulso rectangular: 0,2 ms de ancho de pulso, 3 s de duración, 6 Hz) a través de electrodos corneales conectados a un

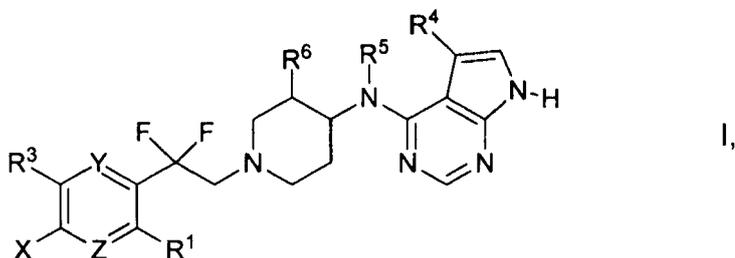
5 generador de choque de corriente constante (Ugo Basile: tipo 7801). Los resultados para el número de convulsiones como se refleja en el clono de miembro anterior y cola de Straub se registraron durante el primer minuto después de la administración de corriente. El clono de miembro anterior se calificó como ausente (0), suave (1) y fuerte (2), mientras que la cola de Straub se calificó como ausente (0) o presente (1). Se estudiaron 15 ratones por grupo. La prueba se realizó parcialmente a ciegas (sustancia de prueba frente a vehículo). La sustancia de prueba (compuesto C-179) se evaluó en 3 dosis, se administró p.o. 30 minutos antes de la prueba y se comparó con un grupo de control del vehículo. Se usó diazepam (8 mg/kg p.o.), administrado 60 minutos antes de la prueba, como sustancia de referencia. Los datos cuantitativos (puntuaciones) con la sustancia de prueba se analizaron mediante la comparación de los grupos tratados con el control del vehículo mediante la prueba de Kruskal-Wallis seguida de la prueba U de Mann-Whitney.

10 Ejemplo 2.7.1 Compuesto C-139 en la prueba de convulsión a 6 Hz

15 Los resultados se muestran en la figura 9. Las barras representan la media \pm EEM de puntuación del clono de miembro anterior (unidades arbitrarias) para cada grupo de dosificación (n = 15, */***: diferente del grupo de vehículo, p < 0,05/0,001, ANOVA de un factor, prueba de Dunnett posterior). Las dosis se dan como miligramo por kilogramo (mpk). La dosis de diazepam fue de 8 mpk (p.o.).

REIVINDICACIONES

1. Entidad química, que es un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

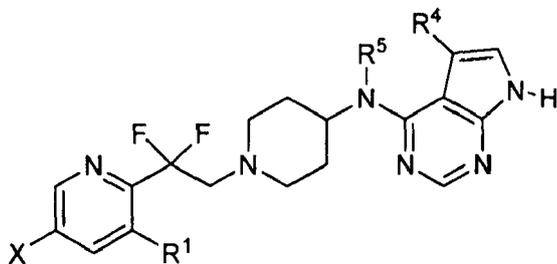
- 5 Y y Z son independientemente N o C(R²);
- X es -H; halo; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro; cicloalquilo C₃-C₆; alcoxilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 6 fluoro; -CN; -NO₂; -N(R⁷)(R⁸); -SR⁷; -S(O)₂R⁹; o -C(O)OR⁷;
- R¹ es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; cicloalquilo C₃-C₆; alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; -CN; -NO₂; -N(R⁷)(R⁸); -C(O)OR⁷; o -C(O)N(R⁷)(R⁸);
- 10 R² es -H; halo; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; ciclopropilo; o alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro;
- R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃;
- R⁴ es -H; -F; -Cl; alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro; o ciclopropilo;
- R⁵ es -H o -CH₃;
- 15 R⁶ es -H, -F o -CH₃;
- cada aparición de R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄;
- cada aparición de R⁸ es independientemente -H o alquilo C₁-C₄; y
- R⁹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 fluoro.
2. Entidad química según la reivindicación 1, en la que:
- 20 X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃ o -SO₂CF₃;
- R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₃) o -C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃);
- 25 R² es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCFH₂;
- R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ o -OCH₃;
- R⁴ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o ciclopropilo;
- R⁵ es -H o -CH₃; y
- R⁶ es -H, -F o -CH₃.
- 30 3. Entidad química según la reivindicación 1, en la que:
- X es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂, -CN o -SCH₃;
- R¹ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;
- R² es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;
- 35 R³ es -H, -F, -Cl, -CH₃ o -CF₃;

R⁴ es -H, -Cl o -CH₃;

R⁵ es -H o -CH₃; y

R⁶ es -H, -F o -CH₃.

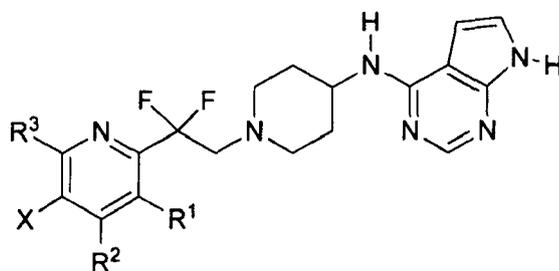
4. Entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es una entidad química de fórmula (Ia):



5

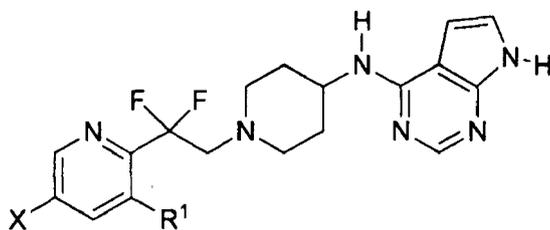
(Ia); o:

que es una entidad química de fórmula (II):



(II); o:

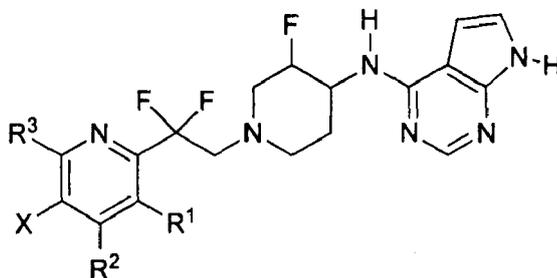
que es una entidad química de fórmula (IIa):



(IIa); o:

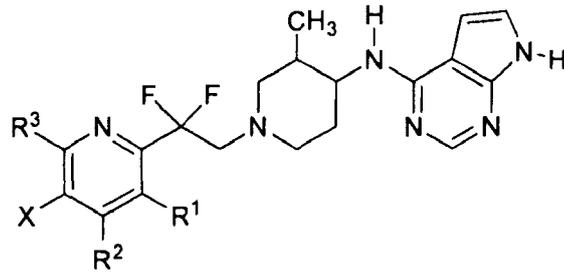
10

que es una entidad química de fórmula (III):



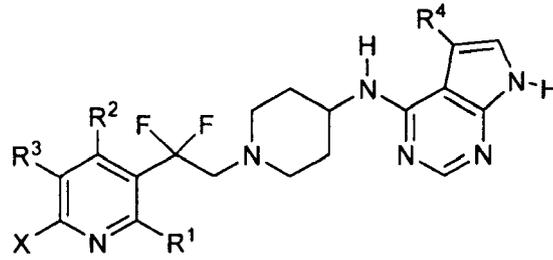
(III); o:

que es una entidad química de fórmula (IV):



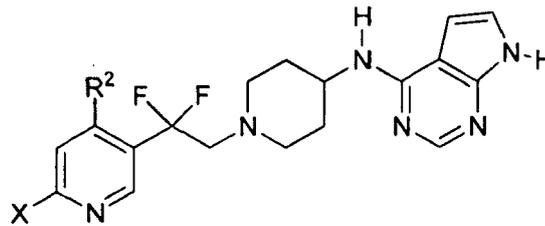
(IV); o:

que es una entidad química de fórmula (V):



(V); o:

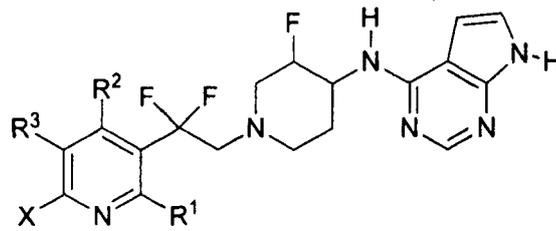
que es una entidad química de fórmula (Va):



(Va); o:

5

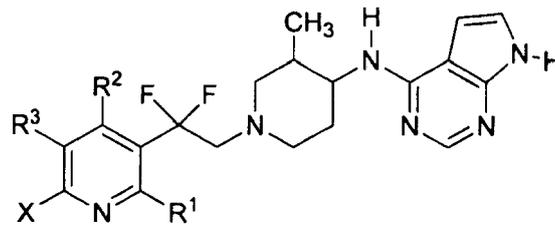
que es una entidad química de fórmula (VI):



(VI);

o:

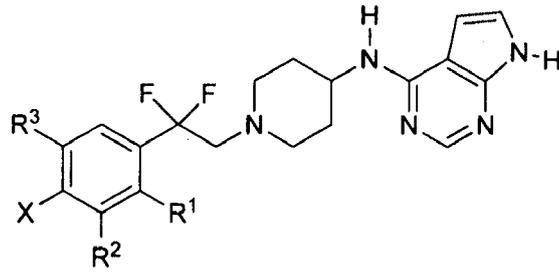
que es una entidad química de fórmula (VII):



(VII); o:

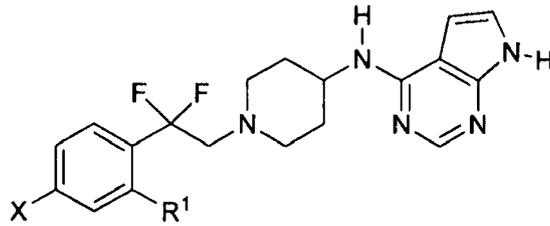
10

que es una entidad química de fórmula (VIII):



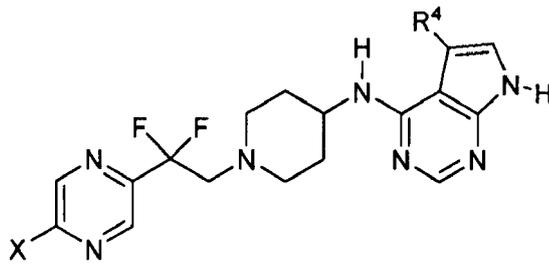
(VIII); o:

que es una entidad química de fórmula (VIIIa):



(VIIIa); o:

que es una entidad química de fórmula (IX):



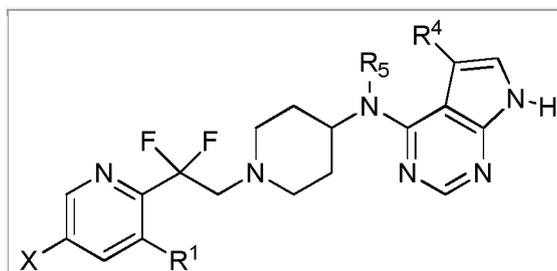
(IX).

5

5. Entidad química según la reivindicación 1, seleccionada del grupo que consiste en:

compuesto	X	R ¹
C-1	H	H
C-2	F	H
C-3	Cl	H
C-4	CH ₃	H
C-5	CF ₃	H
C-6	CF ₂ H	H
C-7	CH ₂ F	H
C-8	CH ₂ CH ₃	H
C-9	ciclopropilo	H
C-10	CH ₃ O	H
C-11	CF ₃ O	H
C-12	CHF ₂ O	H

C-13	SCH ₃	H
C-14	CN	H
C-15	F	F
C-16	Cl	F
C-17	CH ₃	F
C-18	CF ₃	F
C-19	CF ₂ H	F
C-20	CH ₂ F	F
C-21	CH ₂ CH ₃	F
C-22	ciclopropilo	F
C-23	F	Cl
C-24	Cl	Cl
C-25	CH ₃	Cl
C-26	CF ₃	Cl
C-27	ciclopropilo	Cl
C-28	F	CH ₃
C-29	Cl	CH ₃
C-30	CH ₃	CH ₃
C-31	CF ₃	CH ₃
C-32	ciclopropilo	CH ₃



compuesto	X	R ¹	R ⁴	R ⁵
C-33	CF ₃	H	CH ₃	H
C-34	Cl	H	CH ₃	H
C-35	CH ₃	H	CH ₃	H
C-36	CF ₃	H	Cl	H
C-37	Cl	H	Cl	H
C-38	CH ₃	H	Cl	H
C-39	CF ₃	F	CH ₃	H
C-40	Cl	F	CH ₃	H
C-41	CH ₃	F	CH ₃	H
C-42	CF ₃	F	Cl	H
C-43	Cl	F	Cl	H
C-44	CH ₃	F	Cl	H
C-45	CF ₃	H	H	CH ₃
C-46	Cl	H	H	CH ₃

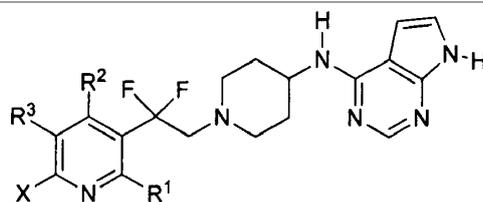
C-47	CH ₃	H	H	CH ₃
compuesto	X	R ²	R ³	
C-48	F	F	H	
C-49	Cl	F	H	
C-50	CH ₃	F	H	
C-51	CF ₃	F	H	
C-52	F	CH ₃	H	
C-53	Cl	CH ₃	H	
C-54	CH ₃	CH ₃	H	
C-55	CF ₃	CH ₃	H	
C-56	F	Cl	H	
C-57	Cl	Cl	H	
C-58	CH ₃	Cl	H	
C-59	CF ₃	Cl	F	
C-60	F	H	F	
C-61	Cl	H	F	
C-62	CH ₃	H	F	
C-63	CF ₃	H	Cl	
C-64	F	H	Cl	
C-65	Cl	H	Cl	
C-66	CH ₃	H	Cl	
C-67	CF ₃	H	CH ₃	
C-68	F	H	CH ₃	
C-69	Cl	H	CH ₃	
C-70	CH ₃	H	CH ₃	

compuesto	X	R ¹	R ⁶	
C-71	F	H	CH ₃	
C-72	Cl	H	CH ₃	
C-73	CH ₃	H	CH ₃	
C-74	CF ₃	H	CH ₃	

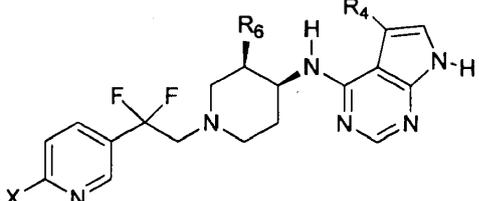
C-75	CF ₂ H	H	CH ₃
C-76	CH ₂ F	H	CH ₃
C-77	OCF ₃	H	CH ₃
C-78	OCF ₂ H	H	CH ₃
C-79	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
C-80	ciclopropilo	H	CH ₃
C-81	F	H	F
C-82	Cl	H	F
C-83	CH ₃	H	F
C-84	CF ₃	H	F
C-85	CF ₂ H	H	F
C-86	CH ₂ F	H	F
C-87	OCF ₃	H	F
C-88	OCF ₂ H	H	F
C-89	CH ₂ CH ₃	H	F
C-90	ciclopropilo	H	F
C-91	F	F	CH ₃
C-92	Cl	F	CH ₃
C-93	CH ₃	F	CH ₃
C-94	CF ₃	F	CH ₃
C-95	F	F	F
C-96	Cl	F	F
C-97	CH ₃	F	F
C-98	CF ₃	F	F

compuesto	X	R ¹	R ⁶
C-99	F	H	CH ₃
C-100	Cl	H	CH ₃
C-101	CH ₃	H	CH ₃
C-102	CF ₃	H	CH ₃
C-103	CF ₂ H	H	CH ₃
C-104	CH ₂ F	H	CH ₃
C-105	OCF ₃	H	CH ₃
C-106	OCF ₂ H	H	CH ₃
C-107	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃

C-108	ciclopropilo	H	CH ₃
C-109	F	H	F
C-110	Cl	H	F
C-111	CH ₃	H	F
C-112	CF ₃	H	F
C-113	CF ₂ H	H	F
C-114	CH ₂ F	H	F
C-115	OCF ₃	H	F
C-116	OCF ₂ H	H	F
C-117	CH ₂ CH ₃	H	F
C-118	ciclopropilo	H	F
C-119	F	F	CH ₃
C-120	Cl	F	CH ₃
C-121	CH ₃	F	CH ₃
C-122	CF ₃	F	CH ₃
C-123	F	F	F
C-124	Cl	F	F
C-125	CH ₃	F	F
C-126	CF ₃	F	F

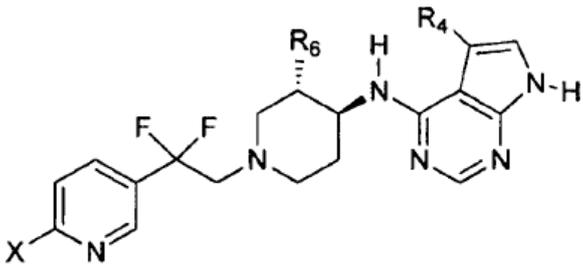


compuesto	X	R ¹	R ²	R ³
C-127	CF ₃	H	H	H
C-128	CH ₃	H	H	H
C-129	F	H	H	H
C-130	Cl	H	H	H
C-131	OCH ₃	H	H	H
C-132	OCF ₃	H	H	H
C-133	SCH ₃	H	H	H
C-134	CH ₂ CH ₃	H	H	H
C-135	ciclopropilo	H	H	H
C-136	CF ₃	F	H	H
C-137	CF ₃	H	F	H
C-138	CF ₃	H	H	F
C-139	H	CF ₃	H	H
C-140	H	H	CF ₃	H
C-141	H	H	H	CF ₃



The chemical structure shows a piperidine ring substituted with a difluoromethyl group (-CF₂-) and a 4-X-pyridin-2-ylmethyl group (-CH₂-C₅H₄N-X). The piperidine ring is also substituted with an R₆ group and an N-(1H-indolizino[1,2-b]pyridin-2-yl) group.

compuesto	X	R ⁴	R ⁶
C-142	CF ₃	CH ₃	H
C-143	CH ₃	CH ₃	H
C-144	CF ₃	H	F
C-145	CH ₃	H	F
C-146	CH ₂ CH ₃	H	F
C-147	SCH ₃	H	F
C-148	ciclopropilo	H	F
C-149	OCF ₃	H	F
C-150	OCH ₃	H	F
C-151	CF ₃	H	CH ₃
C-152	CH ₃	H	CH ₃
C-153	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
C-154	SCH ₃	H	CH ₃
C-155	ciclopropilo	H	CH ₃
C-156	OCF ₃	H	CH ₃
C-157	OCH ₃	H	CH ₃

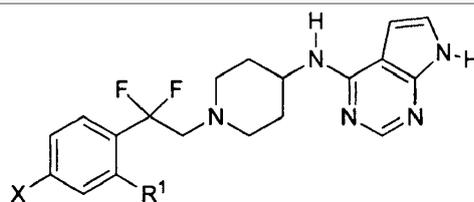


The chemical structure is similar to the one above, but the R₆ group is attached to the piperidine ring with a dashed bond, indicating it is on the opposite side of the ring relative to the other substituents.

compuesto	X	R ⁴	R ⁶
C-158	CF ₃	Cl	H
C-159	CH ₃	Cl	H
C-160	CF ₃	H	F
C-161	CH ₃	H	F
C-162	CH ₂ CH ₃	H	F
C-163	SCH ₃	H	F
C-164	ciclopropilo	H	F
C-165	OCF ₃	H	F
C-166	OCH ₃	H	F
C-167	CF ₃	H	CH ₃

ES 2 723 436 T3

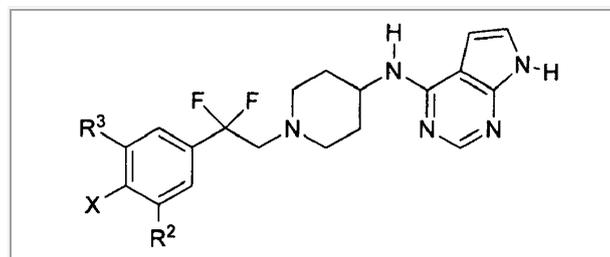
C-168	CH ₃	H	CH ₃
C-169	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
C-170	SCH ₃	H	CH ₃
C-171	ciclopropilo	H	CH ₃
C-172	OCF ₃	H	CH ₃
C-173	OCH ₃	H	CH ₃



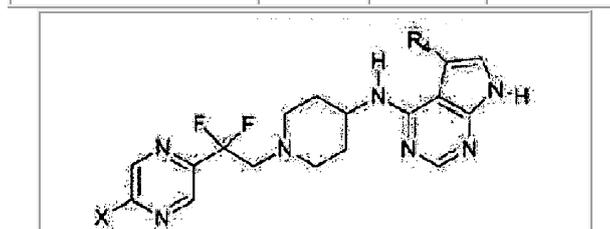
compuesto	X	R ¹
C-174	H	H
C-175	F	H
C-176	Cl	H
C-177	CH ₃	H
C-178	CF ₃	H
C-179	CF ₂ H	H
C-180	CH ₂ F	H
C-181	CH ₂ CH ₃	H
C-182	ciclopropilo	H
C-183	CH ₃ O	H
C-184	CF ₃ O	H
C-185	CHF ₂ O	H
C-186	SCH ₃	H
C-187	CN	H
C-188	F	F
C-189	Cl	F
C-190	CH ₃	F
C-191	CF ₃	F
C-192	CF ₂ H	F
C-193	CH ₂ F	F
C-194	CH ₂ CH ₃	F
C-195	ciclopropilo	F
C-196	F	Cl
C-197	Cl	Cl
C-198	CH ₃	Cl
C-199	CF ₃	Cl
C-200	ciclopropilo	Cl
C-201	F	CH ₃
C-202	Cl	CH ₃

ES 2 723 436 T3

C-203	CH ₃	CH ₃
C-204	CF ₃	CH ₃
C-205	ciclopropilo	CH ₃



compuesto	X	R ²	R ³
C-206	F	F	H
C-207	Cl	F	H
C-208	CH ₃	F	H
C-209	CF ₃	F	H
C-210	F	CH ₃	H
C-211	Cl	CH ₃	H
C-212	CH ₃	CH ₃	H
C-213	CF ₃	CH ₃	H
C-214	F	Cl	H
C-215	Cl	Cl	H
C-216	CH ₃	Cl	H
C-217	CF ₃	Cl	F
C-218	F	H	F
C-219	Cl	H	F
C-220	CH ₃	H	F
C-221	CF ₃	H	Cl
C-222	F	H	Cl
C-223	Cl	H	Cl
C-224	CH ₃	H	Cl
C-225	CF ₃	H	CH ₃
C-226	F	H	CH ₃
C-227	Cl	H	CH ₃
C-228	CH ₃	H	CH ₃



compuesto	X	R ⁴
C-229	CF ₃	H

ES 2 723 436 T3

C-230	CH ₃	H
C-231	Cl	H
C-232	F	H
C-233	CF ₂ H	H
C-234	OCF ₃	H
C-235	OCF ₂ H	H
C-236	CH ₂ CH ₃	H
C-237	ciclopropilo	H
C-238	isopropilo	H
C-239	CF ₃	CH ₃
C-240	CH ₃	CH ₃
C-241	CH ₂ CH ₃	CH ₃
C-242	ciclopropilo	CH ₃
C-243	isopropilo	CH ₃
C-244	OCF ₃	CH ₃

6. Composición farmacéutica que comprende la entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un portador farmacéuticamente aceptable.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 para administración oral.
- 5 8. Entidad química según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que responde a NR2B.
9. Entidad química para su uso según la reivindicación 8, en la que la enfermedad o trastorno es depresión, un trastorno convulsivo, dolor, un trastorno del movimiento, enfermedad de Huntington, disfunción cognitiva, isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico o un trastorno de drogadicción.
- 10 10. Entidad química para su uso según la reivindicación 9, en la que la enfermedad o trastorno es depresión.

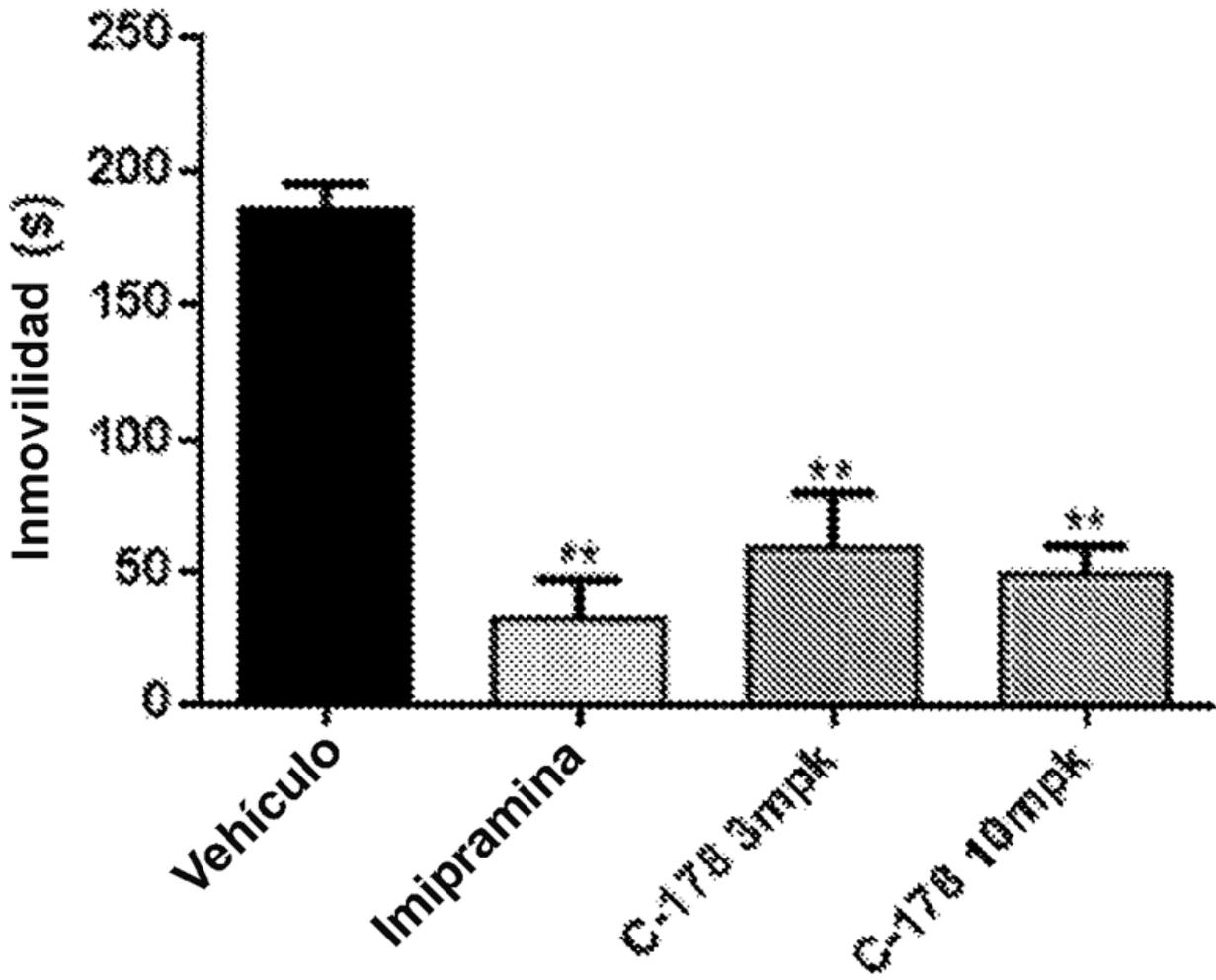


FIG. 1

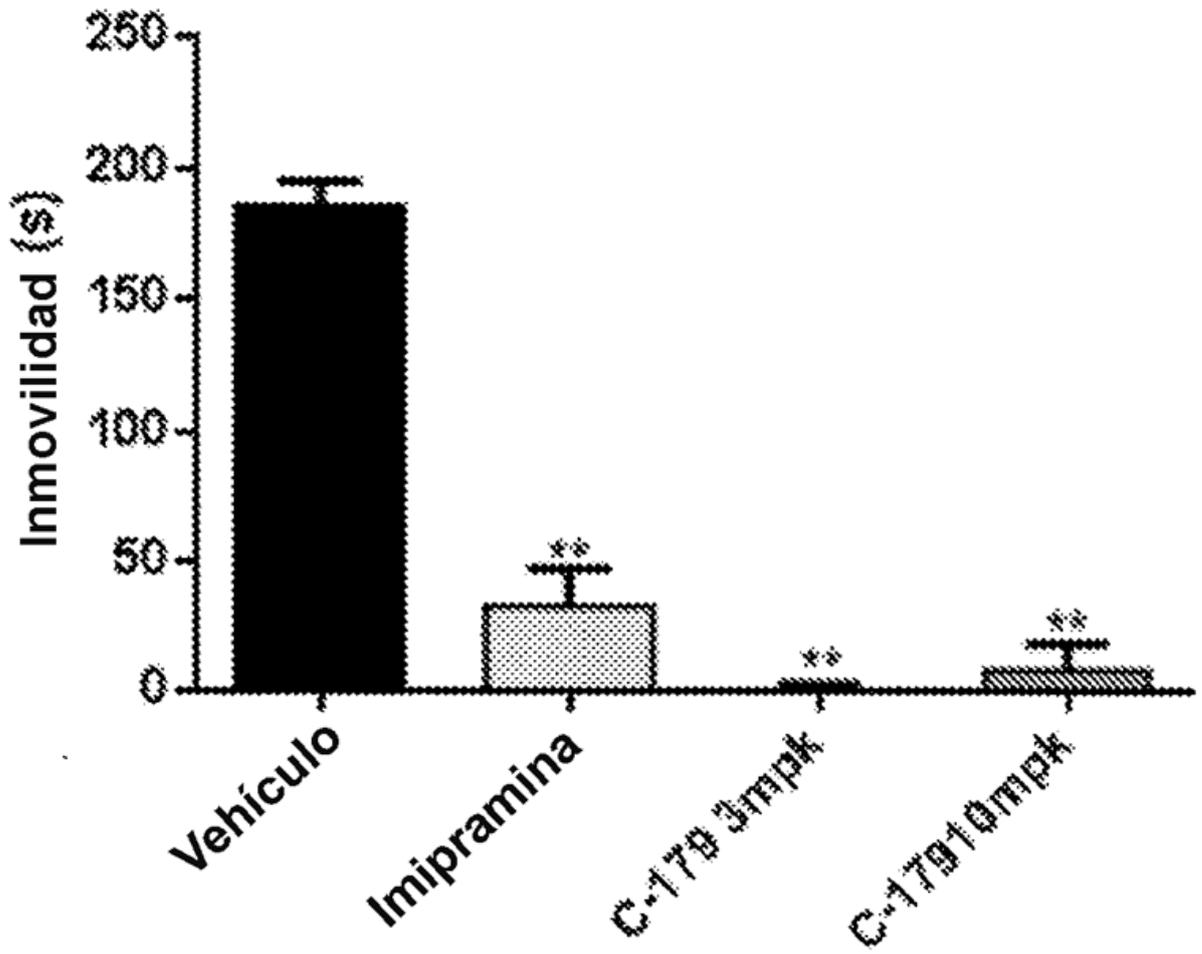


FIG. 2

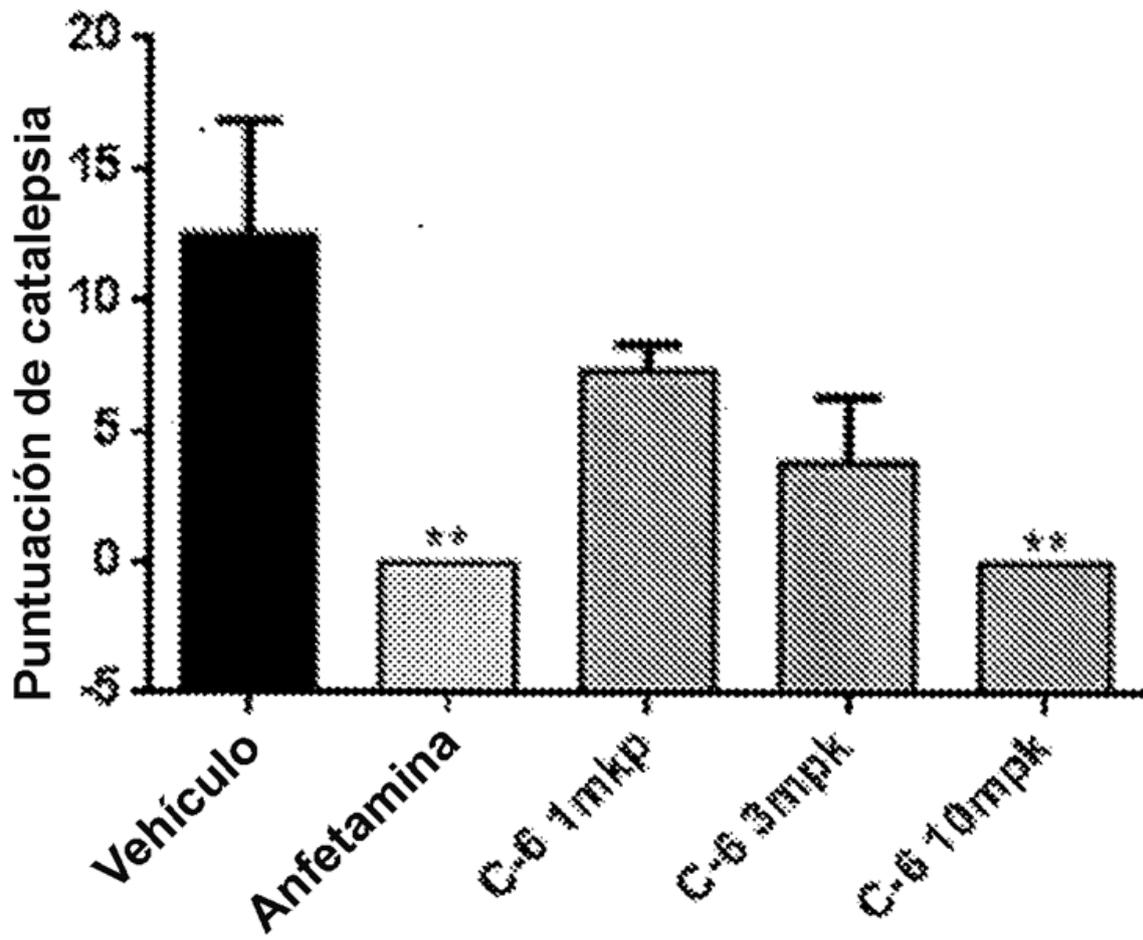


FIG. 3

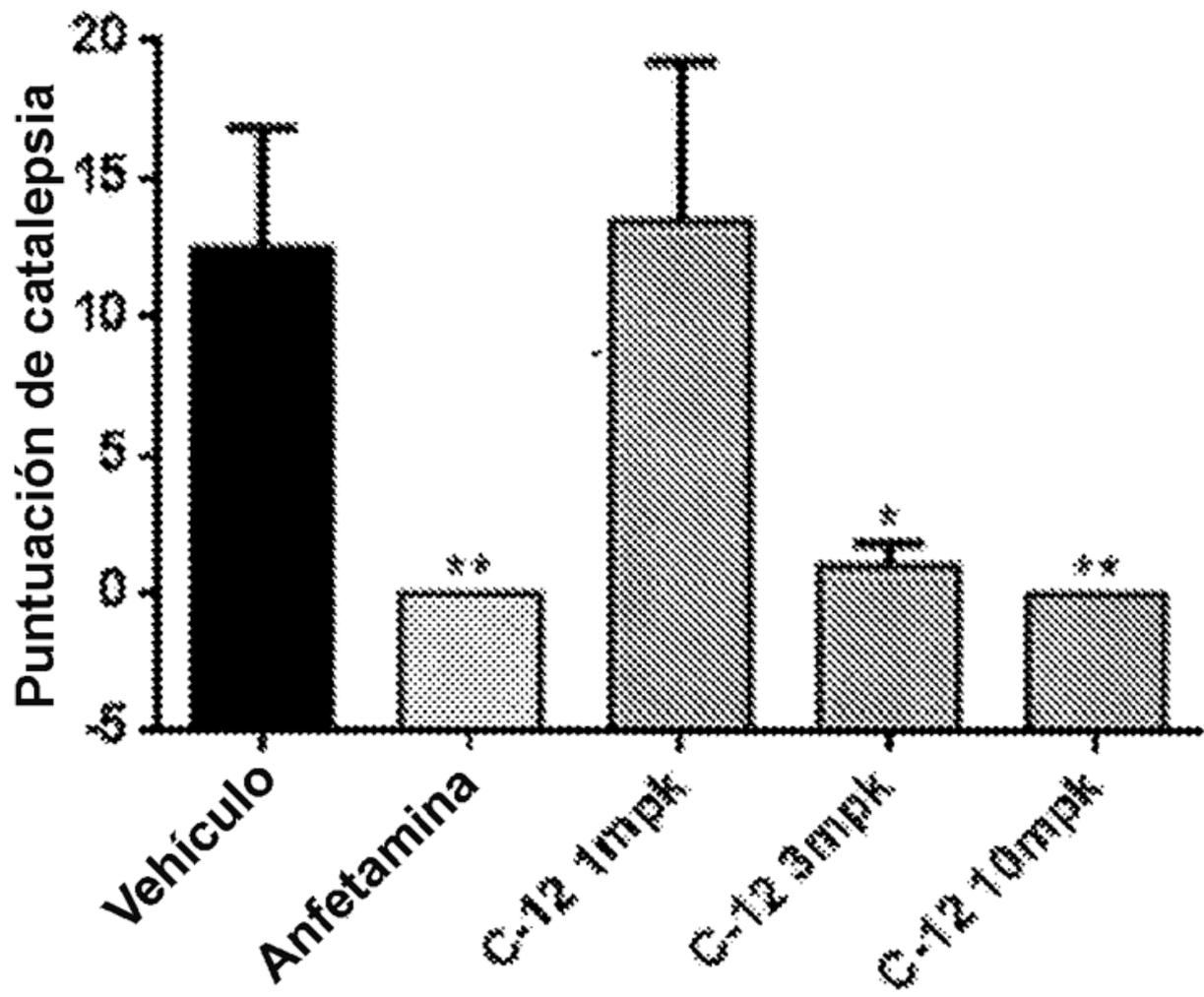


FIG. 4

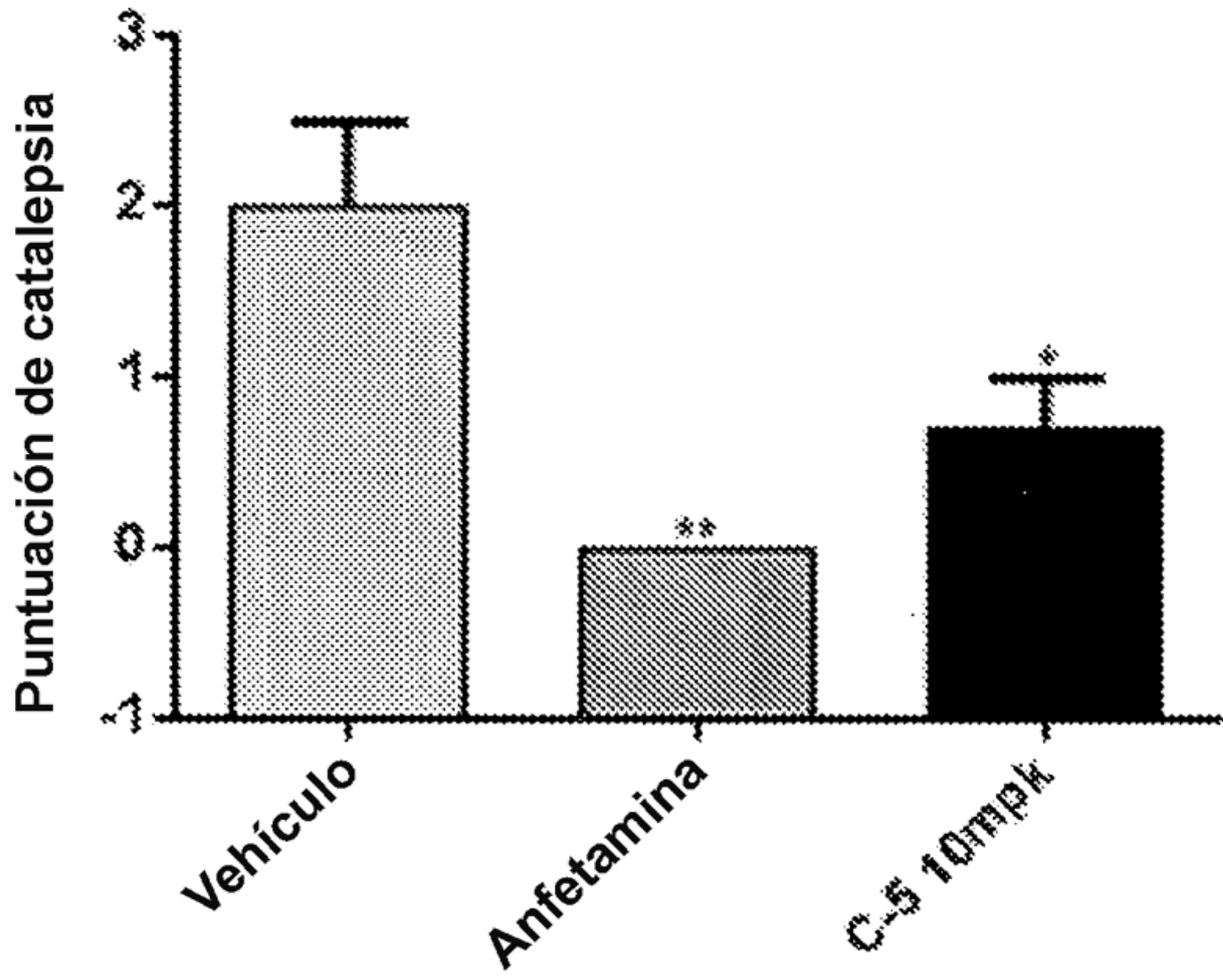


FIG. 5

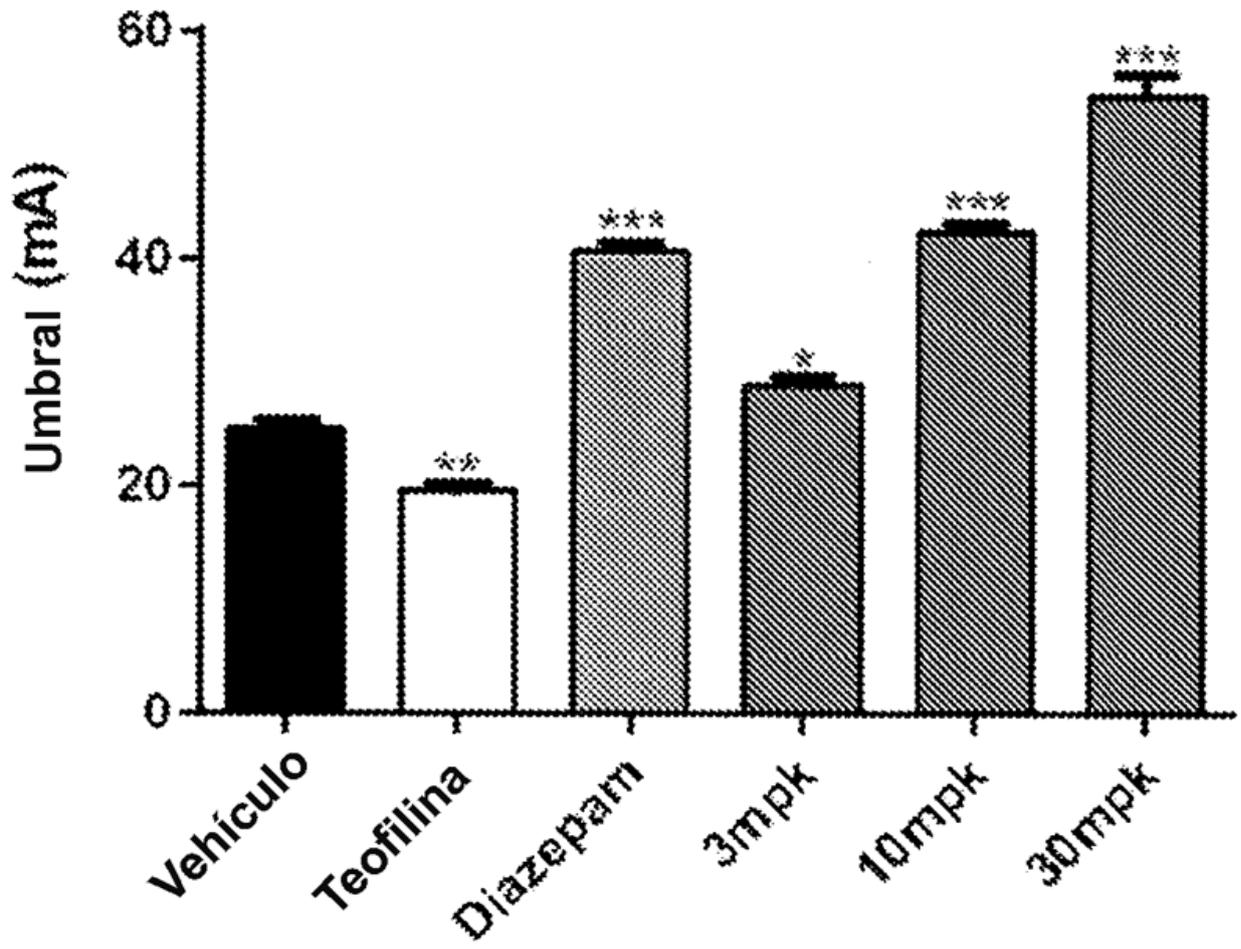


FIG. 6

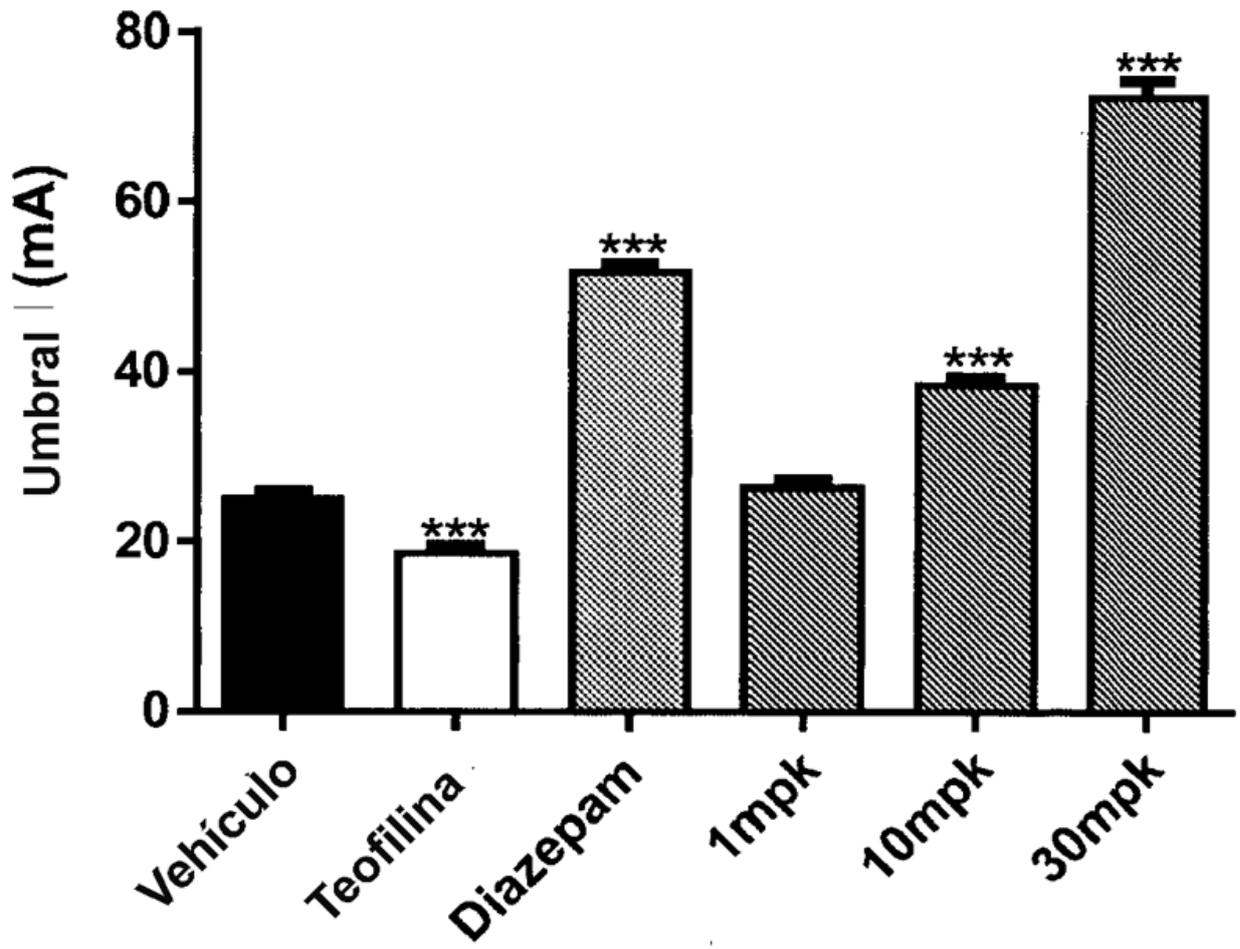


FIG. 7

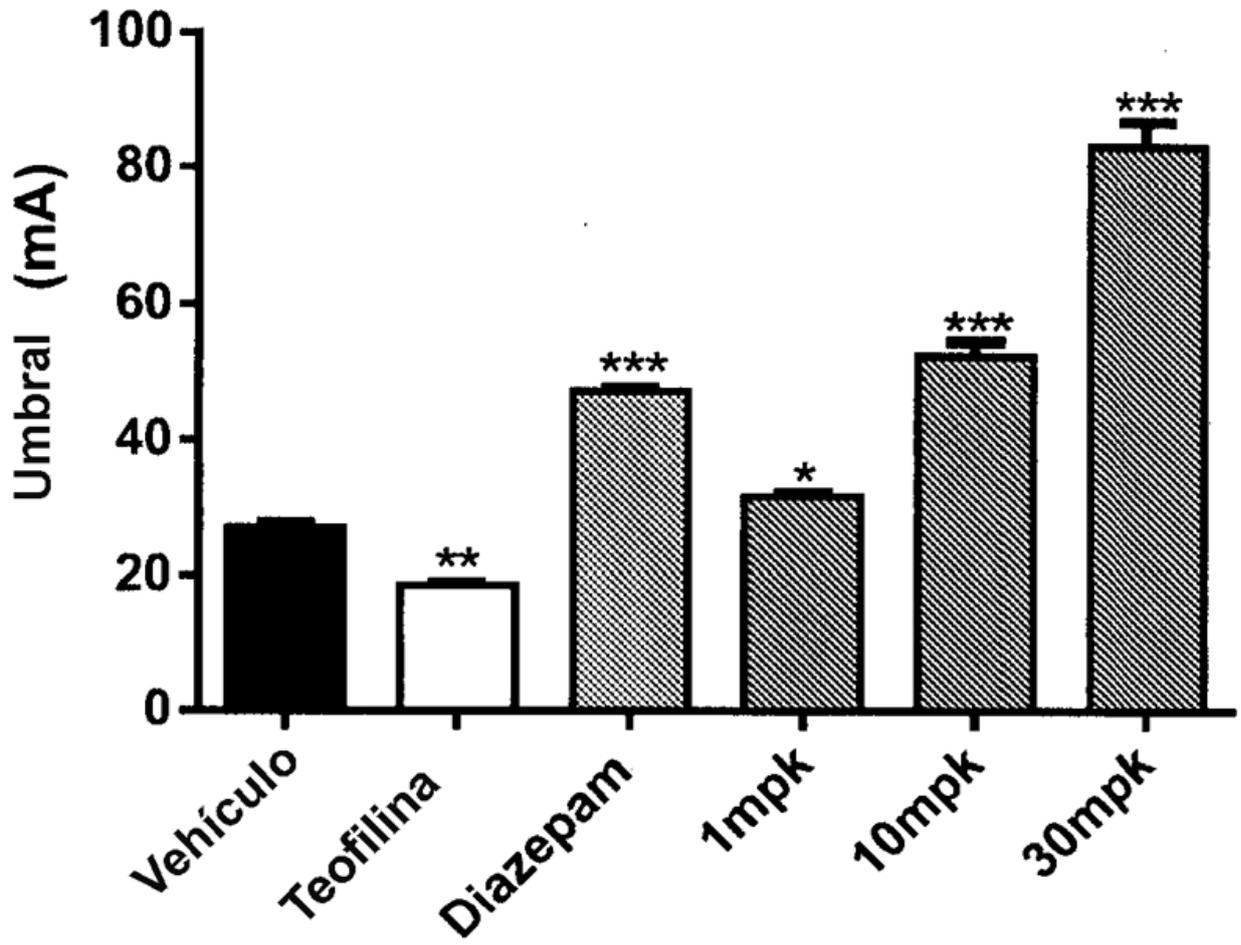


FIG. 8

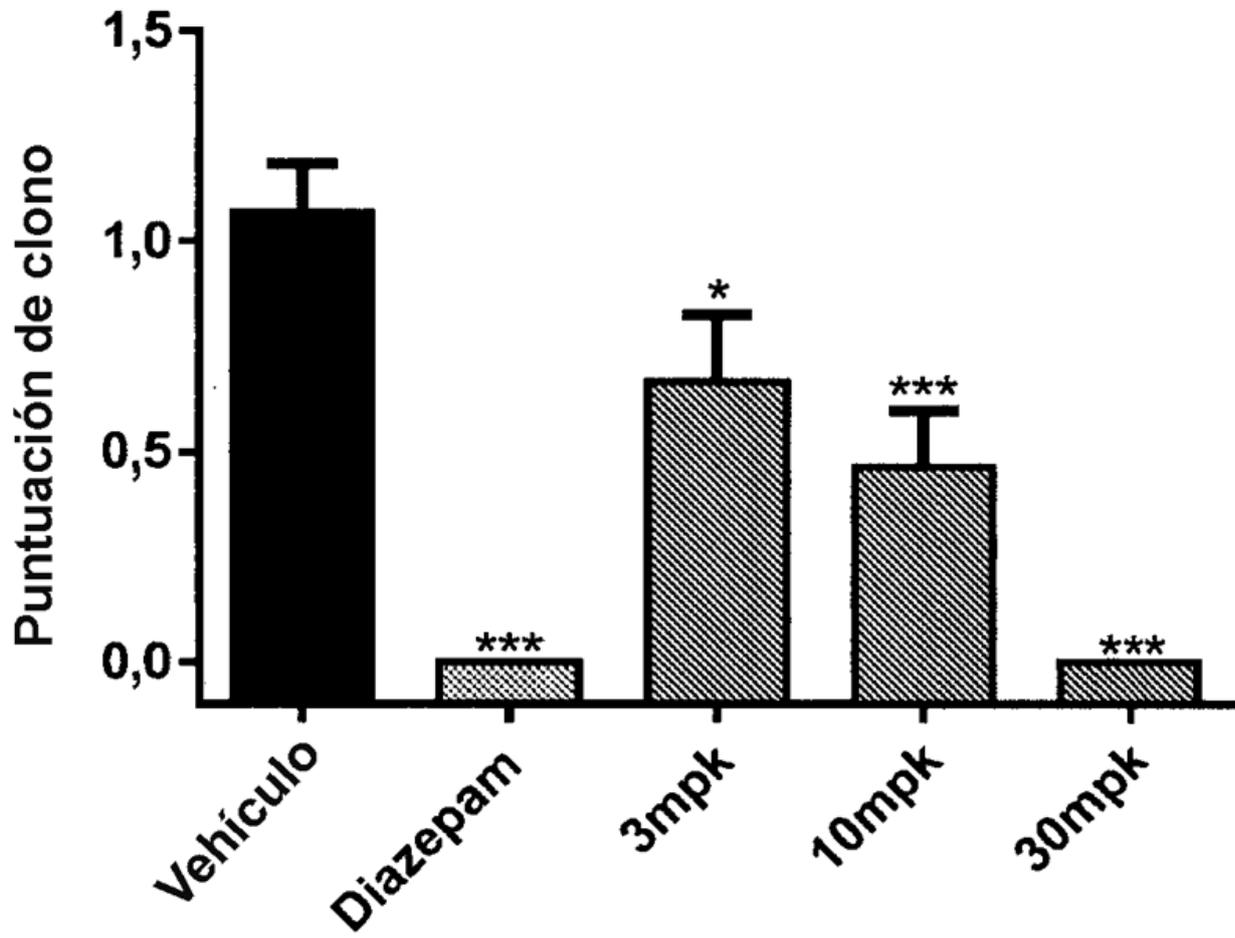


FIG. 9