

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 805**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07H 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2012 E 17161699 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3243515**

54 Título: **Inhibidores de kinurenina-3-monooxigenasa, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

30.08.2011 US 201161528998 P

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

11.06.2020

73 Titular/es:

**CHDI FOUNDATION, INC. (100.0%)
350 Seventh Ave, Suite 200
New York, NY 10001, US**

72 Inventor/es:

**COURTNEY, STEPHEN MARTIN;
PRIME, MICHAEL;
MITCHELL, WILLIAM;
BROWN, CHRISTOPHER JOHN;
DE AGUIAR PENNA, PAULA C.;
JOHNSON, PETER;
DOMINGUEZ, CELIA;
TOLEDO-SHERMAN, LETICIA M. y
MUNOZ, IGNACIO**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 765 805 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

Inhibidores de kinurenina-3-monooxigenasa, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos

5

En este documento se proporcionan ciertos inhibidores de quinurenina-3-monooxigenasa y composiciones farmacéuticas de los mismos para su uso en el tratamiento de ciertas enfermedades y afecciones.

10

La quinurenina-3-monooxigenasa (KMO) es una enzima en la vía de degradación del triptófano que cataliza la conversión de quinurenina (KYN) en 3-hidroxiquinurenina (3-HK), que se degrada más al agonista de receptor QUIN excitotóxico de NMDA (3-oxigenasa de hidroxiantranilato). 3-OH-KYN y QUIN actúan sinérgicamente, es decir, 3-OH-KYN potencia significativamente las acciones excitotóxicas de QUIN. Los estudios de varios laboratorios han proporcionado pruebas de que el cambio del metabolismo de la vía KYN fuera de la rama 3-OH-KYN/QUIN para aumentar la formación del neuroprotector KYNA en el cerebro conduce a la neuroprotección. Además de tener efectos en el cerebro, la inhibición de KMO se contempla además para impactar los tejidos periféricos. Por lo tanto, la inhibición de KMO puede ser útil en el tratamiento de enfermedades periféricas así como enfermedades del cerebro. Además, la relación entre la inhibición de KMO y elevaciones en AA (ácido antranílico) también podría tener efectos biológicos significativos.

15

20

También se ha informado de que la expresión de KMO se aumenta en condiciones inflamatorias o después de la estimulación inmune. 3-OH-KYN, el producto de su actividad, se acumula en el cerebro de ratas neonatales deficientes en vitamina B-6 y causa citotoxicidad cuando se añade a células neuronales en cultivos primarios o cuando se inyecta localmente en el cerebro. Recientemente, se informó que concentraciones relativamente bajas (nanomolares) de 3-OH-KYN pueden causar la muerte celular apoptótica de las neuronas en los cultivos neuronales primarios. Los estudios de actividad estructural han demostrado que el 3-OH-KYN y otros o-aminofenoles pueden estar sujetos a reacciones oxidativas iniciadas por su conversión a quinoneiminas, un proceso asociado con la producción concomitante de radicales libres derivados del oxígeno. La participación de estas especies reactivas en la patogénesis de la muerte neuronal isquémica ha sido ampliamente estudiada en los últimos años y se ha demostrado que los radicales libres derivados del oxígeno y la neurotransmisión mediada por glutamato cooperan en el desarrollo de la muerte neuronal isquémica.

25

30

También se ha demostrado recientemente que la actividad KMO se eleva particularmente en el cuerpo ciliar del iris y que 3-OH-KYN neoformado se secreta en el fluido de la lente. Una acumulación excesiva de 3-OH-KYN en la lente puede causar cataratas.

35

40

QUIN es un agonista de un subgrupo de receptores de NMDA y cuando se inyecta directamente en áreas del cerebro destruye cuerpos celulares neuronales más ahorradores de fibras y terminales neuronales. QUIN es un agonista relativamente pobre del complejo receptor de NMDA que contiene subunidades NR2C o NR2D, mientras que interactúa con afinidad relativamente alta con el complejo receptor NMDA que contiene subunidades NR2A y NR2B. El perfil de neurotoxicidad encontrado después de la inyección intrastriatal de QUIN se asemeja al encontrado en los núcleos basales de los pacientes con enfermedad de Huntington: mientras que la mayoría de las neuronas estriadas intrínsecas son destruidas, las neuronas que manchan NADH-diaforasa (que ahora se consideran capaces de expresar sintetasa de óxido nítrico) Las neuronas que contienen el neuropéptido Y parecen estar conectadas con terminales del axón y la fibra en passant.

45

50

La infusión in vivo de KYNA se ha demostrado que modula la liberación sináptica de neurotransmisores críticos implicados en los procesos cognitivos y facultades mentales afectivas, tales como la acetilcolina, dopamina y glutamato; Por lo tanto la elevación de KYNA en el cerebro puede tener efectos en trastornos cognitivos y trastornos que surgen de, o se influenciados por cambios en los niveles de los neurotransmisores glutamato, dopamina o Ach (como Alzheimer, MCI, PD, esquizofrenia, HD, OCD, Tourette).

55

In vitro, los efectos neurotóxicos del compuesto se han estudiado en diferentes sistemas modelos con resultados variables: exposición crónica de cultivos corticostriatales organotípicos a concentración submicromolar de QUIN, causa signos histológicos de la patología, resultados similares se han obtenido después de la exposición crónica de células neuronales cultivadas.

60

En modelos de trastornos neurológicos inflamatorios tales como encefalitis alérgica experimental, infecciones bacterianas y virales, isquemia global del prosencéfalo o traumatismo de la médula, los niveles de QUIN cerebrales son extremadamente elevados. Esta concentración aumentada de QUIN en el cerebro podría deberse a una elevada concentración circulante de la excitotoxina o a una síntesis de novo aumentada en microglia activada o en macrófagos infiltrados. En macacos infectados con retrovirus, se ha propuesto que la mayor parte del contenido aumentado de QUIN del cerebro (aproximadamente el 98%) se debe a la producción local. De hecho, un aumento robusto en las actividades de IDO, KMO y quinureninasa se ha encontrado en áreas de la inflamación del cerebro.

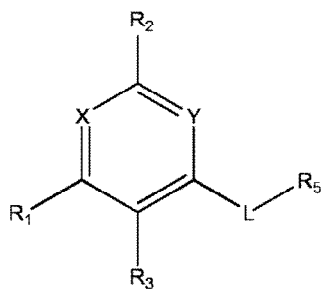
65

Los estudios previos han demostrado que agentes capaces de aumentar el contenido de cerebro KYNA

causa sedación, analgesia leve, aumento en el umbral convulsivo y neuroprotección contra daños excitotóxicos o isquémicos. Además de las evidencias anteriormente mencionadas, se ha demostrado recientemente que una serie de compuestos capaces de aumentar la formación de KYNA cerebral pueden causar una disminución fuerte en la neurotransmisión mediada por glutamato (GLU) reduciendo las concentraciones de GLU en los espacios extracelulares cerebrales.

Sigue existiendo la necesidad de compuestos que sean inhibidores eficaces de KMO y pueden usarse en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

Se describe aquí al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula I



Formula I

y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, en los que:

X e Y se seleccionan independientemente entre -N- y -CH-, con la condición de que al menos uno de X e Y sea -N-;

R₁ es arilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está sustituido con

un primer grupo de la fórmula -Z-R₆ en el que

Z se elige entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CR₁₁R₁₂-, -OCR₁₁R₁₂-, -NR₁₃-, -NR₁₃CR₁₁R₁₂-, -CR₁₁R₁₂NR₁₃-, y -C(O)- donde R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se eligen independientemente

de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, y alcoxi inferior,

R₆ se elige entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, siempre que si Z es -O-, entonces

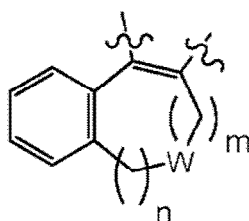
R₆ no es bencilo opcionalmente sustituido o piridilmetilo opcionalmente sustituido, o

R₆ y R₁₃, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituidos, y

un segundo grupo seleccionado entre halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo, o

R₁ se elige entre 2,3-dihydrobenzofurano-5-ilo, croman-6-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 1,3 benzoxazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzofuran-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, isoindolina-5-ilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-6-ilo, pirazolo[1,5-a]piridina-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinazolina-6-ilo, quinazolina-7-ilo y quinoxalina-6-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o

R₁ y R₃, tomados juntos con átomos intermedios forman un anillo bicíclico de la fórmula



el cual está sustituido opcionalmente donde m es 0 o 1 y n es 0 o 1, siempre que al menos uno de m y n es 1 y W es -O-, o -N(R₈)-, donde R₈ es hidrógeno o alquilo menor;

R₂ se elige entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R₃ se selecciona entre hidrógeno, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido y amino opcionalmente sustituido;

L se elige entre -C(O)-, -C(O) O-, -C(O)N(R₄)-, -C(O)N(OR₇)-, -N(R₄)S(O)₂-, -S(O)₂N(R₄)-, y -C(O)N(R₄)S(O)₂-;

R₄ se elige entre hidrógeno y alquilo inferior;

R₅ se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; siempre que cuando L es -N(R₄)S(O)₂-, entonces R₅ no es hidrógeno, o

R₄ y R₅, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente fusionado a un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R₃ y R₅, tomados junto con los átomos intervinientes, forman un anillo opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros; y

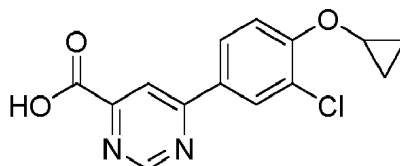
R₇ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior;

con la condición de que el compuesto de Fórmula I no se elija entre 6-(3-cloro-4-metilo-fenilo)-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico; 6-(3-cloro-4-metilfenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico;

6-(3-cloro-4-metoxi-fenilo)-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico; y

6-(3-cloro-4-metoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico.

La invención proporcionada es una entidad química que es un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad o afección se selecciona de:

ataxias espinocerebelosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos psiquiátricos o neurológicos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneración inducida por traumas, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, epilepsia, consecuencias de accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trastornos isquémicos incluyendo accidente cerebrovascular (isquemia focal), hipoxia, demencia por infarto múltiple, consecuencias de traumatismo o daño cerebral, daño a la médula espinal, demencia, demencia senil, complejo de demencia por SIDA, encefalopatía inducida por SIDA, otras encefalopatías relacionadas con infecciones, meningitis viral o bacteriana, enfermedades infecciosas provocadas por parásitos virales, bacterianos y otros, infecciones generales del sistema nervioso central (SNC) como víricas, bacterianas o por parásitos, poliomielitis, enfermedad de Lyme (infección por Borrelia burgdorferi), shock séptico, malaria, cánceres, cánceres con localización cerebral, encefalopatía hepática, lupus sistémico, analgesia y síntomas de abstinencia de opiáceos, conducta alimentaria, trastornos psiquiátricos, insomnio, depresión, esquizofrenia, déficit grave en la memoria de trabajo, déficit grave en el almacenamiento de la memoria a largo plazo, disminución de la incognición, déficit grave en la atención, déficit grave en el funcionamiento ejecutivo, lentitud en el procesamiento de la información, lentitud en la actividad neuronal, ansiedad, trastornos de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastornos obsesivos compulsivos, fobia social, ansiedad de desempeño, trastorno de estrés posttraumático, reacción de estrés aguda, reacción de ajuste, trastorno de ansiedad por separación, ansiedad por abstinencia de alcohol, trastornos depresivos, trastornos del cerebro en desarrollo o envejecido, diabetes, síndrome de Tourette, síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, trastornos que provocan un deterioro grave y generalizado en el pensamiento, los sentimientos, el lenguaje y la capacidad de relacionarse con los demás, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicológicos caracterizados por anomalías del estado emocional, trastorno bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión ondulante, depresión involutiva, depresión reactiva, depresión psicótica, depresión provocada por afecciones médicas subyacentes, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos del estado de ánimo debidos a afecciones médicas generales, trastornos del estado de ánimo no especificados de otra manera y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias, pancreatitis necrosante aguda, SIDA (enfermedad), analgesia, meningitis aséptica, enfermedad cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedad cerebral relacionada con el envejecimiento y enfermedad cerebral del desarrollo, síndrome de agotamiento, intoxicación por monóxido de

carbono, paro cardíaco o insuficiencia y shock hemorrágico (isquemia cerebral global), formación de cataratas y envejecimiento del ojo, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, síndrome de fatiga crónica, estrés crónico, trastornos cognitivos, trastornos convulsivos, variantes de epilepsia Grand mal y petit mal y epilepsia del complejo parcial, diabetes mellitus, enfermedad del sistema nervioso, discinesia, trastornos del movimiento inducidos por L-DOPA, drogadicción, dolor y cataratas, drogodependencia, abstinencia de drogas, trastornos de la alimentación, síndrome de Ban Guillain y otras neuropatías, encefalopatía hepática, enfermedad inmunológica, trastornos inmunitarios y tratamientos terapéuticos destinados a modificar las respuestas biológicas (administraciones de interferones o interleucinas), inflamación (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), trastornos inflamatorios del sistema nervioso central y/o periférico, lesión (traumatismo, politraumatismo), trastornos mentales y conductuales, enfermedad metabólica, enfermedad del dolor, dolor inflamatorio, dolor neuropático, migraña, alodinia, dolor de hiperalgesia, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, insuficiencia de múltiples órganos, casi ahogamiento, necrosis, neoplasias del cerebro, trastornos neoplásicos incluyendo linfomas y otros trastornos malignos de la sangre, enfermedad del sistema nervioso (neurología de alta presión. Síndrome, infección), adicción a la nicotina, alcoholismo, adicción al cannabis, adicción a las benzodiazepinas, adicción a los barbitúricos, adicción a la morfina, dependencia de la cocaína, cambio en el apetito, trastornos del sueño, cambios en el patrón de sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, auto reproche culpa inapropiada, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos de suicidio, sentimientos de desesperanza e inutilidad, agitación o retraso psicomotor, capacidad disminuida para pensar, concentración o decisión, agentes neuroprotectores, dolor, trastorno de estrés posttraumático, sepsis, enfermedad de la médula espinal, ataxia espino-cerebelosa, lupus eritematoso sistémico, daño traumático en el cerebro y la médula espinal, síndromes de temblores y diferentes trastornos del movimiento (disquinesia), equilibrio deficiente, braquinesia, rigidez, temblor, cambio en el habla, pérdida de expresión facial, micrografía, dificultad para tragar, babeo, demencia, confusión, miedo, disfunción sexual, deterioro del lenguaje, deterioro en la toma de decisiones, arrebatos violentos, agresión, alucinación, apatía, deterioro del pensamiento abstracto, enfermedades cardiovasculares, dislipoproteinemia, dislipidemias, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, hipertensión, hipotensión, enfermedades hiperproliferativas benignas, enfermedades hiperproliferativas malignas, angiomas, endometriosis, obesidad, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía, proliferación de EC y células del músculo liso que provocaestenosis como consecuencia de la colocación de stents en el tratamiento de la aterosclerosis, trastornos hiperproliferativos que implican remodelación cardíaca de fibroblastos y fallos asociados con infarto de miocardio, curación excesiva de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad renal crónica, trastornos inflamatorios sistémicos, y trastornos inflamatorios cerebrales que incluyen malaria y tripanosomiasis africana, accidente cerebrovascular y meningitis neumocócica.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química para su uso como se describe en la presente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se divulga un método para tratar una afección o trastorno mediado por la actividad de la 3-mono-oxigenasa de quinurenina en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos una entidad química descrita en la presente.

También se divulga un método para tratar una afección o trastorno mediado por la actividad de la 3-mono-oxigenasa de quinurenina en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en la presente.

También se proporciona una composición farmacéutica envasada que comprende al menos una composición farmacéutica descrita en el presente documento e instrucciones para usar la composición para tratar a un sujeto que padece una afección o trastorno mediado por la actividad de la 3-mono-oxigenasa de quinurenina.

Tal como se utiliza en la presente memoria, las siguientes palabras, frases y símbolos están destinadas generalmente a tener los significados como se expone a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a lo largo de:

un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono.

Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia descrita a continuación puede o no producirse y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o la circunstancia y casos en que no lo hace. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define a continuación. Los expertos en la técnica entenderán que, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, dichos grupos no pretenden introducir sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente impracticables, sintéticamente no viables y/o intrínsecamente inestables.

"Alquilo" abarca la cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono,

normalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, el alquilo C₁-C₆ incluye alquilo de cadena tanto lineal como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. El alquileo es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que el alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos de alquileo tendrán normalmente de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 8 átomos de carbono, tales como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquileo C₀ indica un enlace covalente y alquileo C₁ es un grupo metileno. Cuando se denomina un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende que todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos estén incluidos; por lo tanto, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos.

"Cicloalquilo" indica un grupo de anillo de hidrocarburo saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono, por lo general de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo, así como grupos de anillos saturados en puente y en jaula, tales como norbornano.

Por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. Un grupo alcoxi ha de abarcar, además, un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está unido igualmente a través de un puente de oxígeno. Los grupos alcoxi tendrán normalmente de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. Alcoxi inferior se refiere a grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 carbonos.

"Ariolo" se compone de:

- anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;
- sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y
- los sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, ariolo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O, y S, a condición de que el punto de unión está en el anillo carbocíclico aromático. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se llaman radicales de fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la separación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se denominan mediante la adición de "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. El ariolo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, definido separadamente a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos está fusionado con un anillo aromático de heterocicloalquilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no ariolo, como se define aquí.

El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

"Heteroarilo" se compone de:

- anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo carbono los átomos de anillo restantes; y anillos de heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo carbono los átomos restantes del anillo y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo aromático de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros condensado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Por ejemplo, heteroarilo incluye también un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un anillo aromático fusionado a un anillo de ariolo de 5 a 7 miembros. Para dichos sistemas de anillos de heteroarilo condensados y bicíclicos en los que sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo de cicloalquilo. Cuando el número total de átomos S y O en el grupo heteroarilo es superior a 1, dichos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a (como numerado a partir de la posición de enlace asignada prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo,

furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolilino, benzooxazolilo, indolinilo, piridizilino, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes derivados de los radicales de heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la separación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se denominan mediante la adición "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca ni se superpone con arilo como se ha definido anteriormente.

Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como piridinilo N-óxidos.

Por "heterocicloalquilo" se entiende un solo anillo alifático, por lo general con 3 a 7 átomos de anillo, que contienen al menos 2 átomos de carbono, además de 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. Heterocicloalquilo también se refiere a anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos entre N, O y S, con tal de que el punto de unión esté en el anillo de heterocicloalquilo. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (como numerados a partir de la posición de enlace asignada prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, que incluyen 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en los que el oxígeno tiene la prioridad 1). El heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado o se sustituye por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son admisibles si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se pretende que un compuesto estable o estructura estable implique un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción y formulación subsiguiente como un agente que tenga al menos una utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, debe entenderse que cuando (cicloalquilo)alquilo está listado como posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura de núcleo está en la porción de alquilo.

Los términos alquilo "sustituido" (incluyendo sin limitación alquilo inferior), cicloalquilo, arilo (incluyendo, sin limitación fenilo), heterocicloalquilo (incluyendo sin limitación morfolina-4-ilo, 3,4-dihidroquinolina-1(2H)-ilo, indolina-1-ilo, 3-oxopiperazina-1-ilo, piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirrolidina-1-ilo, azetidina-1-ilo, e isoindolina-2-heteroarilo (incluyendo, sin limitación, piridinilo), a no ser que se defina de otro modo expresamente, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente elegido independientemente entre:

-R^a, -OR^b, -O (alquilo C₁-C₂) O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo de alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, oxo (como sustituyente para heterocicloalquilo), nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCO- NR^bR^c, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a,

donde R^a se elige de alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona de entre H, opcionalmente sustituido alquilo C₁-C₆, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₄ alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo-C₁-C₄ alquilo, heteroarilo-C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilofenilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, alquilo-O-C₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo) (C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquilo) (C₁-C₄ alquilofenilo), -NH(C₁-C₄ alquilofenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)OCC₁-C₄ alquilo, -CON(C₁-C₄ alquilo) (C₁-C₄ alquilo), -CONH(C₁-C₄ alquilo), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C₁-C₄ alquilo) C(O)(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquilo) C(O)(fenilo), -C(O)C₁-C₄ alquilo, -C(O)C₁-C₄ fenilo, -C(O)C₁-C₄ haloalquilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -SO₂ (C₁-C₄ alquilo), -SO₂(fenilo), -S O₂(C₁-C₄ haloalquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquilo), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(C₁-C₄ alquilo), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂ (C₁-C₄ haloalquilo).

El término "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O- (alquilo sustituido)) en la que "alquilo sustituido" es como se describe en el presente documento. Alcoxi sustituido incluye también glucósidos (es decir, grupos glicosilo) y derivados de ácido ascórbico.

El término "amino sustituido" se refiere al grupo $-NHR^d$ o $-NR^dR^d$ donde cada R^d se elige independientemente de: hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo, cada uno como se describe en el presente documento, y a condición de que sólo un R^d puede ser hidroxilo. El término "amino sustituido" se refiere también a los N-óxidos de los grupos $-NHR^d$, y NR^dR^d cada uno como se ha descrito anteriormente. Los N-óxidos se pueden preparar por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperóxibenzoico. El experto en la técnica conoce las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

"Aminocarbonilo" abarca un grupo de la fórmula $-(C=O)$ (amino opcionalmente sustituido) en la que amino sustituido es como se describe en el presente documento.

"Acilo" se refiere a los grupos (alquilo)- $C(O)-$; (cicloalquilo)- $C(O)-$; (arilo)- $C(O)-$; (heteroarilo)- $C(O)-$; y (heterocicloalquilo)- $C(O)-$, en donde el grupo está unido a la estructura principal a través de la funcionalidad de carbonilo y en la que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describe en la presente memoria. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, estando incluido el carbono del grupo ceto en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo acilo C_2 es un grupo acetilo que tiene la fórmula $CH_3(C=O)-$.

Por "alcoxicarbonilo" se entiende un grupo éster de la fórmula (alcoxi) $(C=O)-$ unido a través de carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Así, un grupo C_1-C_6 alcoxicarbonilo es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un enlazador de carbonilo.

Por "amino" se entiende el grupo $-NH_2$.

El término "sulfinilo" incluye los grupos: $-S(O)-$ (C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido), $-S(O)$ arilo opcionalmente sustituido), $-S(O)$ heteroarilo opcionalmente sustituido), $-S(O)$ -(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y $-S(O)$ -(amino opcionalmente sustituido).

El término "sulfonilo" incluye los grupos $-S(O_2)-$ (C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ arilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ heteroarilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ -(alcoxi opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ ariloxi opcionalmente sustituido), $-S(O_2)$ heteroariloxi opcionalmente sustituido); y $-S(O_2)$ -(amino opcionalmente sustituido).

El término "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)- $C(O)-$; (cicloalquilo sustituido)- $C(O)-$; (arilo sustituido)- $C(O)-$; (heteroarilo sustituido)- $C(O)-$; y (heterocicloalquilo sustituido)- $C(O)-$, en el que el grupo está unido a la estructura principal a través de la funcionalidad de carbonilo y en el que alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describe en la presente memoria.

El término "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)- $OC(O)-$ en el que el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad de carbonilo y en donde alquilo sustituido es como se describe en el presente documento.

"Glucósidos" se refieren a cualquiera de una serie de derivados de azúcar que contienen un grupo no de azúcar unido a un átomo de oxígeno o de nitrógeno de un azúcar y que en hidrólisis produce ese azúcar. Un ejemplo de un grupo glicosilo es glucosilo.

"Derivados de ácido ascórbico" o "derivados de ácido ascórbico" se refieren a cualquiera de un número de derivados que contienen un grupo no de azúcar unido a un átomo de oxígeno o de nitrógeno de ácido ascórbico y que ese hidrólisis produce ácido ascórbico (es decir, (R)-5-((S)-1,2-dihidroxietilo)-3,4-dihidroxifuran-2(5H)-ona).

Los compuestos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de los mismos. En estas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede realizarse, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Además, tales compuestos incluyen formas Z y E (o formas *cis* y *trans*) de los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando los compuestos descritos en este documento existen en diversas formas tautómeras, el término "compuesto" pretende incluir todas las formas tautómeras del compuesto. Tales compuestos incluyen también formas cristalinas que incluyen polimorfos y clatratos. De manera similar, el término "sal" pretende incluir todas las formas tautómeras y formas cristalinas del compuesto.

Las entidades químicas incluyen, pero no están limitadas a, los compuestos descritos en la presente y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en la presente incluyen sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los términos "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan sales farmacéuticamente aceptables. También se divulgan profármacos de las entidades químicas descritas en la presente.

"Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a sales con ácidos inorgánicos, tales como clorato de hidrógeno, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfato, nitrato, y como sales; así como sales con un ácido orgánico, tal como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato tal como acetato, HOOC-(CH₂)_n-COOH donde n es 0-4, y sales similares. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener mediante la basificación de una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido de compuestos de base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que se pueden utilizar para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

Como se señaló anteriormente, los profármacos también caen dentro del alcance de las entidades químicas descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, los "profármacos" descritos aquí incluyen cualquier compuesto que se convierta en un compuesto de Fórmula I cuando se administra a un paciente, por ejemplo, tras el procesamiento metabólico del profármaco. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de grupos funcionales, tales como un grupo ácido carboxílico, en los compuestos de Fórmula I. Ejemplos de profármacos de un grupo de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácidos carboxílicos tales como ésteres de alquilo, ésteres de hidroxialquilo, ésteres y ésteres ariloxialquílicos. Otros profármacos ejemplares incluyen ésteres alquílicos inferiores tales como éster etílico, ésteres aciloxialquílicos tales como pivaloiloximetilo (POM), glicósidos y derivados del ácido ascórbico.

Otros profármacos ejemplares incluyen amidas de ácidos carboxílicos. Los profármacos de amida ejemplares incluyen amidas metabólicamente lábiles que se forman, por ejemplo, con una amina y un ácido carboxílico. Aminas ejemplares incluyen NH₂, primario, y aminas secundarias tales como NHR^x, y NR^xR^y, en el que R^x es hidrógeno, (C₁-C₁₈)-alquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-(C₁-C₄), (C₆-C₁₄)-arilo que está no sustituido o sustituido por un residuo (C₁-C₂)-alquilo, (C₁-C₂)-alcoxi, flúor, o cloro; heteroarilo-, (C₆-C₁₄)-arilo-(C₁-C₄)-alquilo, donde el arilo es no sustituido o sustituido por un residuo de (C₁-C₂)-alquilo, (C₁-C₂)-alcoxi, flúor o cloro; o heteroarilo-(C₁-C₄) y en la que R^y tiene los significados indicados para R^x con la excepción de hidrógeno o en donde R^x y R^y, junto con el nitrógeno al que están se unen, forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Una discusión de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, y en *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. El término "compuesto" pretende incluir solvatos de los compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye solvatos de las sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemi-hidratos.

Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" se pretende que incluya los quelatos de compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye quelatos de sales.

Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que un enlace covalente no se forma entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlace iónico). Tales complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto".

El término "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como un aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo, relativamente electronegativo (también conocido como un donador de enlace de hidrógeno). Donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno adecuados se conocen bien en la química médica (GC Pimentel y AL McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor y O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", *Accounts of Chemical Research*, 17, pp. 320-326 (1984)).

"Aceptor de enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que comprende un átomo de oxígeno o nitrógeno, tal como un oxígeno o nitrógeno que es hibridado por sp^2 , un oxígeno de éter, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

El término "donante de enlace de hidrógeno" se refiere a un oxígeno, nitrógeno, o carbono heteroaromático que lleva un grupos hidrógeno que contiene un nitrógeno de anillo o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno del anillo.

Como se usa en este documento, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y están destinados para indicar grupos o fragmentos de moléculas funcionales conectables a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

El término "agente activo" se utiliza para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico generativo anti-neurodo.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química descrita en la presente memoria significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un sujeto humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como mejora de los síntomas, la desaceleración de la progresión de la enfermedad, o prevención de la enfermedad, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad KMO y la modulación de los metabolitos de la vía de quinurenina (tales como quinurenina, ácido quinurénico, ácido antranílico, 3-OH-quinurenina, 3-OH ácido antranílico, o ácido quinolínico). En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para tratar los síntomas de la vía o de la enfermedad neurodegenerativa. En algunas formas de realización una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir los signos o efectos secundarios de una enfermedad neurodegenerativa. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir significativamente el nivel de muerte celular neuronal. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir significativamente el nivel de QUIN asociado con la muerte celular neuronal. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para efectuar un aumento en el nivel de KYNA asociado con la salud de las células neuronales. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para aumentar la anticonvulsiva y propiedades neuroprotectoras asociadas con niveles bajos de QUIN y aumento de los niveles de KYNA. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular un proceso inflamatorio en el cuerpo, incluyendo pero no limitado a la inflamación en el cerebro, la médula espinal, y sistema nervioso periférico, o meninges. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular la producción de citocinas responsables para el montaje de una respuesta inmune eficaz (tales como ILO-1 beta o TNF-alfa) o una cantidad suficiente para afectar la actividad de los monocitos/macrófagos pro-inflamatorios en la periferia o en el cerebro en condiciones en las que se ve comprometida la barrera sangre-cerebro, como en la esclerosis múltiple).

En los métodos descritos en este documento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede también ser una cantidad suficiente, cuando se administra a un paciente, para reducir de forma detectable la progresión de la enfermedad neurodegenerativa, o prevenir el paciente al que la entidad química es dada desde la presentación de los síntomas de la enfermedad neurodegenerativa. En algunos métodos descritos en la presente memoria para tratar una enfermedad neurodegenerativa, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente para producir una disminución detectable en el nivel de muerte celular neuronal. Por ejemplo, en algunas formas de realización una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en este documento suficiente para disminuir significativamente el nivel de muerte neuronal efectuando una disminución detectable en la cantidad de QUIN, y un aumento en la cantidad de quinurenina, KYNA, o ácido antranílico.

Además, una cantidad se considera que es una cantidad terapéuticamente eficaz si se caracteriza como tal por al menos uno de los criterios anteriores o condiciones experimentales, independientemente de cualesquiera resultados inconsistentes o contradictorios bajo un conjunto diferente de criterios o condiciones experimentales.

El término "inhibición" indica una disminución significativa en la actividad de línea de base de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad KMO" se refiere a una disminución en la actividad KMO como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, en relación con la actividad de KMO en ausencia de al menos una entidad química. La disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con KMO, o debido a la interacción de la entidad química descrita en este documento con uno o más de otros factores que a su vez afectan a la actividad KMO. Por ejemplo, la presencia de la entidad química puede disminuir la actividad KMO uniéndose directamente a la KMO, provocando (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la actividad KMO, o mediante (directa o indirectamente) la

disminución de la cantidad de KMO presente en la célula u organismo.

"Inhibición de la actividad KMO" se refiere a una disminución en la actividad KMO como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, en relación con la actividad de KMO en ausencia de al menos una entidad química. La disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con KMO o con uno o más de otros factores que a su vez afectan a la actividad KMO.

La inhibición de la actividad KMO se refiere también a una inhibición observable de 3-HK y la producción de QUIN en un ensayo estándar tal como el ensayo descrito a continuación. La inhibición de la actividad KMO se refiere también a un aumento observable en la producción de KYNA. En algunas formas de realización, la entidad química descrita en la presente memoria tiene un valor CI_{50} menor que o igual a 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor CI_{50} menor que o igual a menos de 100 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor CI_{50} menor que o igual a 10 nanomolar.

"Actividad KMO" también incluye la activación, la redistribución, reorganización, o nivelación de una o más diversas proteínas KMO asociadas a la membrana (tales como los receptores que se encuentran en la mitocondria), o sitios de unión pueden someterse a la redistribución y tapado que puede iniciar la transducción de señales. Actividad KMO también puede modular la disponibilidad de quinurenina, que puede efectuar la síntesis o producción de QUIN, KYNA, ácido antranílico, y/o 3-HK.

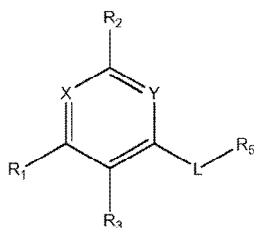
Una "enfermedad sensible a la inhibición de la actividad KMO" es una enfermedad en la que la inhibición de KMO proporciona un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, disminución en la progresión de la enfermedad, la prevención o retraso de la aparición de la enfermedad, prevención o mejora de una respuesta inflamatoria o inhibición de la actividad aberrante y/o muerte de ciertos tipos de célula (tales como las células neuronales).

"Tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo:

- a) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- b) inhibir la progresión de la enfermedad;
- c) frenar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o
- d) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

"Sujeto" o "paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o va a ser objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser útiles tanto en la terapia humana y aplicaciones veterinarias. cationes en algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero; y, en algunas realizaciones, el sujeto es humano.

Se da a conocer en el presente documento al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula I:



Formula I

y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos en donde:

X e Y se seleccionan independientemente de entre -N- y -CH-, siempre que al menos uno de X e Y es -N-; R_1 es arilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está sustituido con

un primer grupo de la fórmula -Z- R_6 en la que

Z se selecciona de entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CR₁₁R₁₂-, -OCR₁₁R₁₂-, -NR₁₃ -, -NR₁₃ CR₁₁R₁₂-, -CR₁₁R₁₂NR₁₃ -, y -C(O)- donde R_{11} , R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, y alcoxi inferior,

R₆ se elige entre hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, siempre que si Z es -O-, entonces R₆ no es bencilo sustituido opcionalmente o piridilmetilo opcionalmente sustituido, o

5 R₆ y R₁₃, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, y

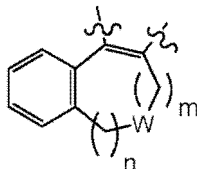
un segundo grupo seleccionado de entre halo y alquilo menor opcionalmente sustituido con halo, o

10 R₁ se elige a partir de 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, benzofuran-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, isoindolina-5-ilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-6-ilo, pirazolo[1,5-a]piridina-5-ilo, quinolina-6-ilo, quinazolina-6-ilo, quinazolina-7-ilo, y quinoxalina-6-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido,

o

15 R₁ y R₃, tomados junto con los átomos intervinientes forman un anillo bicíclico de la fórmula

20



25

la cual está opcionalmente sustituida donde m es 0 o 1 y n es 0 o 1, siempre que al menos uno de m y n es 1 y W es -O-, o -N(R₈)- donde R₈ es hidrógeno o alquilo menor;

30 R₂ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido y amino opcionalmente sustituido;

L se elige entre -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R₄)-, -C(O)N(OR₇)-N(R₄)S(O)₂-, -S(O)₂N(R₄)-, y -C(O)N(R₄)-S(O)₂-;

R₄ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior;

35 R₅ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; siempre que cuando L es -N(R₄)S(O)₂-, entonces R₅ no es hidrógeno, o

40 R₄ y R₅ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que está opcionalmente condensado a un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R₃ y R₅, tomados junto con los átomos intervinientes, forman un anillo opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros; y R₇ se elige entre hidrógeno y alquilo inferior;

siempre que el compuesto de Fórmula I no es elegido a partir de

45 6-(3-cloro-4-metilo-fenilo)-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico;

6-(3-cloro-4-metilo-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico;

6-(3-cloro-4-metoxi-fenilo)-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico; y

6-(3-cloro-4-metoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico.

50 En algunas realizaciones de la descripción, R₁ es fenilo sustituido con

un primer grupo de la fórmula -Z-R₆ en la que Z se selecciona de entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -CR₁₁R₁₂-; y R₆ se elige a partir de hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y

55 un segundo grupo seleccionado de entre halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo.

En algunas realizaciones de la descripción, R₁ es piridinilo sustituido con

un primer grupo de la fórmula -Z-R₆ en la que Z se selecciona de entre -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -CR₁₁R₁₂-; y R₆ se selecciona de entre hidrógeno, opcionalmente sustituido C₁-C₆ alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y

60 un segundo grupo seleccionado de entre halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo.

En algunas realizaciones de la descripción, Z es -O-.

65

En algunas realizaciones de la descripción, Z es -S-.

En algunas realizaciones de la descripción, Z es -S(O)₂-.

5 En algunas realizaciones de la descripción, Z es -CR₁₁R₁₂-.

En algunas realizaciones de la descripción, R₆ se selecciona de entre hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoro-1-metilo-etilo, isopropilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-morfolina-4-ilo- etilo, 2-piperidina-1-ilo-etilo, pirrolidina-3-ilo, y tetrahydro-furan-3-ilo.

10 En algunas realizaciones de la descripción, R₁ se selecciona de 3-cloro-4-ciclobutoxi-fenilo, 3-cloro-4-ciclopentiloxi-fenilo, 3-cloro-4-ciclopropoxi-fenilo, 3-cloro-4-isopropoxifenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, [4-cloro-3-(2-morfolina-4-ilo-etoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(2-piperidina-1-ilo-etoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(pirrolidina-3-iloxi)-fenilo, 4-(S)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo, 4-(R)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo, 4-cloro-3-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-isopropilo-fenilo, 3-fluoro-4-metilofenilo, y 3-fluoro-4-isopropilo-fenilo, 3,4-bis (metilosulfanilo)fenilo, 3,4-bis (metilosulfonilo)fenilo, 3,4-bis (trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(difluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(metilosulfanilo)fenilo, 3-cloro-4-(metilosulfonilo)fenilo, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropoximetilo)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropilmetilo)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropanosulfonilo)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropanosulfonilo)fenilo, 3-cloro-4-[ciclopropil(hidroxi)metilo]fenilo, 3-cloro-4-(1-ciclopropoxietilo)fenilo, 3-cloro-4-ciclopropanocarbonilfenilo, 3-cloro-4-ciclopropilfenilo, 4-(aziridina-1-ilo-metilo)-3-clorofenilo, 3-cloro-4-[(dimetiloamino)metilo]fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropilamino)fenilo, 3-cloro-4-[ciclopropilo(metilo)amino]fenilo, 3-cloro-4-[(ciclopropilamino)metilo]fenilo, 3-cloro-4-[(ciclopropilo(metilo)amino)metilo] fenilo, 3-cloro-4-(1-metoxiciclopropil)fenilo, 4-cloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)oxi]fenilo, 4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-(2-metilopropoxi)fenilo, 4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenilo, 4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 4-cloro-3-ciclopropoxifenilo, y 3-cloro-4-[(1-(morfolina-4-ilo)propan-2-ilo)oxi]fenilo.

30 En algunas realizaciones de la descripción, R₁ se selecciona de 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-ciclobutoxi-fenilo, 3-cloro-4-ciclopropoxi-fenilo, 3-cloro-4-isopropoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-(pirrolidina-3-iloxi)-fenilo, 4-(S)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo, 4-(R)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo, 4-cloro-3-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-isopropilfenilo, 3-fluoro-4-metilofenilo, y 3-fluoro-4-isopropilo-fenilo, 3,4-bis (trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(difluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropoximetilo)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropilmetilo)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropanosulfonilo)fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropanosulfonilo)fenilo, 3-cloro-4-[ciclopropilo(hidroxi)metilo]fenilo, 3-cloro-4-(1-ciclopropoxietilo)fenilo, 3-cloro-4-ciclopropanocarbonilfenilo, 3-cloro-4-ciclopropilfenilo, 4-(aziridina-1-ilmetilo)-3-clorofenilo, 3-cloro-4-[(dimetiloamino)metilo]fenilo, 3-cloro-4-(ciclopropilamino)fenilo, 3-cloro-4-[ciclopropilo(metilo)amino]fenilo, 3-cloro-4-[(ciclopropilamino)metilo]fenilo, 3-cloro-4-[(ciclopropilo(metilo)amino)metilo]fenilo, 3-cloro-4-(1-metoxiciclopropilo)fenilo, 4-cloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)oxi]fenilo, 4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilo, (2-metilopropoxi)fenilo, 4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenilo, 4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, y 4-cloro-3-ciclopropoxifenilo.

45 En algunas realizaciones de la descripción, R₁ se selecciona de entre 1,3-benzodioxol-5-ilo, croman-6-ilo, 2,3-dihydrobenzofuran-5-ilo, benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridina-6-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, quinolina-6-ilo, y pirazolo[1,5-a]piridina-5-ilo, cada uno de cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo, cicloalquilo, y alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halo.

50 En algunas realizaciones de la descripción, R₁ se selecciona de entre 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo, 8-cloro-croman-6-ilo, 7-cloro-benzofuran-5-ilo, 7-cloro-2-ciclopropilo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo, 7-cloro-2-metilo-1,3-benzoxazol-5-ilo, 7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 7-cloro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 7-cloro-2-ciclopropilo-1,3-benzoxazol-5-ilo, 8-cloroimidazo[1,2-a]piridina-6-ilo, 4-cloro-1,3-benzoxazol-6-ilo, quinolina-6-ilo, y pirazolo[1,5-a]piridina-5-ilo.

55 En algunas realizaciones de la descripción, R₁ se selecciona de entre 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo, 8-cloro-croman-6-ilo, 7-cloro-benzofuran-5-ilo, 7-cloro-2-metilo-1,3-benzoxazol-5-ilo, 7-cloro-2-ciclopropilo 1,3-benzoxazol-5-ilo, 8-cloroimidazo[1,2-a]piridina-6-ilo, 4-cloro-1,3-benzoxazol-6-ilo, quinolina-6-ilo, y pirazolo[1,5-a]piridina-5-ilo.

60 En algunas realizaciones de la descripción, R₂ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la descripción, R₂ es alquilo inferior.

65 En algunas realizaciones de la descripción, R₂ es metilo o etilo.

En algunas realizaciones de la descripción, R₂ es metilo.

En algunas realizaciones de la descripción, R₃ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la descripción, R₃ es fluoro o cloro.

En algunas realizaciones de la descripción, R₃ es metilo.

En algunas realizaciones de la descripción, R₃ es -CH₂OH.

En algunas realizaciones de la descripción, X es -N-.

En algunas realizaciones de la descripción, Y es -N-.

En algunas realizaciones de la descripción, X e Y son -N-.

En algunas realizaciones de la descripción, L es -C(O)O-.

En algunas realizaciones de la descripción, L es -C(O)N(R₄)-.

En algunas realizaciones de la descripción, L es -N(R₄)S(O)₂-.

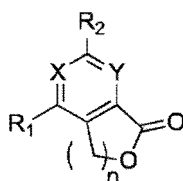
En algunas realizaciones de la descripción, R₄ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la descripción, R₅ es alquilo inferior.

En algunas realizaciones de la descripción, R₅ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la descripción, R₄ y R₅ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros. En algunas realizaciones, R₄ y R₅, tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo elegido entre 3-oxopiperazina-1-ilo, 5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-ilo, 4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, piperidina-1-ilo, azetidina-3-ilo, 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-ilo, 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-ilo, 7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-ilo, 4-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-2(1H)-ilo, 4-oxodihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-2 (6H, 7H, 8H, 9H, 9aH)-ilo, pirrolidina-1-ilo, 1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazinan-5-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-6-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-ilo y 2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridina-6-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales son uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo, cicloalquilo, y alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halo.

También se describe aquí al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula II



Formula II

y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que n se elige entre 1 y 2 y en la que R₁, R₂, X, e Y son como se describen para los compuestos de Fórmula I.

En algunas realizaciones de la descripción, n es 1. En algunas realizaciones de la divulgación, n es 2.

También se describe un compuesto seleccionado de
 6-(4-cloro-3-metoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-amino-4-cloro-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[4-cloro-3-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenilo]-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[4-cloro-3-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico piridina-3-ácido carboxílico,

- 6-[4-cloro-3-(2-morfolina-4-ilo-etoxi)-fenilo]-pirimidina-4-ácido carboxílico piridina-3-ácido carboxílico,
6-(3-cloro-4-iso-propilo-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
6-(3-Fluoro-4-metilo-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(3-cloro-4-isopropoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
5 6-(3-cloro-4-isopropoxi-fenilo)-2-metilo-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(3-Fluoro-4-metilo-fenilo)-2-metilo-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(3-cloro-4-ciclopentiloxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(3-fluoro-4-isopropilo-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
10 6-(4(R)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(4(S)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo)-4-pirimidina-ácido carboxílico,
6-(3-cloro-4-ciclopropoxi-fenilo)-pirimidina-2-ácido carboxílico,
6-[3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)-fenilo]-pirimidina-4-ácido carboxílico,
4-(3-cloro-4-ciclopropoxi-fenilo)-piridina-2-ácido carboxílico,
15 6-(4(R)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo)-piridina-4-ácido carboxílico,
6-(4(S)-sec-butoxi-3-cloro-fenilo)-4-piridina-ácido carboxílico,
4-(3-cloro-4-isopropoxi-fenilo)-piridina-2-ácido carboxílico,
4-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo)-piridina-2-ácido carboxílico,
6-(3-cloro-4-ciclobutoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
20 6-[3-cloro-4-(2-piperidina-1-ilo-etoxi)-fenilo]-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-quinolina-6-ilo-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(8-cloro-croman-6-ilo) 4-pirimidina-ácido carboxílico,
6-(7-cloro-benzofuran-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-[3-cloro-4-(pirrolidina-3-iloxi)-fenilo]-pirimidina-4-ácido carboxílico,
25 6-(8-cloro-1-metilo-1, 2,3,4-tetrahidroquinolina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(8-cloroquinolina-6-ilo)-pirimidina-4-carboxilato de etilo,
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]bencenosulfonamida,
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]-4-fluorobenceno-1-sulfonamida,
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]-4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida,
30 N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida,
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]-2-fluorobenceno-1-sulfonamida,
N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]ciclopropanosulfonamida,
6-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-ilo)-pirimidina-4-carboxilato de etilo,
6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-5-metilopirimidina-4-carboxilato de etilo,
35 6-{3-cloro-4-[2-(morfolina-4-ilo)etoxi]fenilo}pirimidina-4-carboxilato de etilo,
6-[3-cloro-4-(ciclopropilometoxi)fenilo]pirimidina-4-carboxilato de etilo,
6-[3-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)fenilo]pirimidina-4-carboxilato de etilo,
4-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidina-7-ona,
6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-5-(hidroximetilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
40 4-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-5H, 6H, 8H pirano[3,4-d]pirimidina-8-ona,
[(2R, 3S, 4S, 5R)-3,4,5,6-tetrahidroxyoxan-2-ilo]metilo
6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-carboxilato de etilo,
6-(3-cloro-4-[[1-(morfolina-4-ilo)propan-2-ilo]oxi]fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-[3-cloro-4-(ciclopropoximetilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
45 6-[3-cloro-4-(ciclopropilometilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-[3-cloro-4-(ciclopropilosulfanyl)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-[3-cloro-4-(ciclopropanosulfanyl)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-[3-cloro-4-(ciclopropanosulfonilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-{3-cloro-4-[ciclopropilo(hidroxi)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
50 6-[3-cloro-4-(1-ciclopropoxietilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(3-cloro-4-ciclopropanocarbonilfenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(3-cloro-4-ciclopropilofenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-[4-(aziridina-1-ilmetilo)-3-clorofenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-{3-cloro-4-[[dimetiloamino]metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico
55 6-[3-cloro-4-(ciclopropiloamino)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-{3-cloro-4-[ciclopropilo(metilo)amino]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-{3-cloro-4-[(ciclopropiloamino)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(3-cloro-4-[[ciclopropilo(metilo)amino]metilo]fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(7-cloro-2-ciclopropilo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
60 6-[3-cloro-4-(furan-2-ilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-[3-cloro-4-(1-metoxiciclopropilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(7-cloro-2-metilo-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
6-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
65 6-(7-cloro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,

- 6-(7-cloro-2-ciclopropilo-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-{8-cloroimidazo[1,2-a]piridina-6-ilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(4-cloro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(quinolina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 5 6-{pirazolo[1,5-a]piridina-5-ilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(4-cloro-3-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(4-cloro-3-metoxifenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[4-cloro-3-(propan-2-ilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[4-cloro-3-(2-metilpropoxi)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 10 6-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-{4-cloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)oxi]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 15 6-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-clorobenzo[d]tiazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-clorobenzo[d]oxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-cloro-2,3,3a,7a-tetrahidrobenzofuran-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 20 6-(7-cloro-3a,7a-dihidro-1H-indol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-cloro-1-metilo-3a,7a-dihidro-1H-indazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(8-cloroquinazolin-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(5-cloroquinazolin-7-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(8-cloroquinoxalina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 25 6-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(1-metilciclopropilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 30 6-(3-cloro-4-(3-metiloxetan-3-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(pirrolidina-3-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(pirrolidina-2-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(1H-pirrol-2-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 35 6-(4-terc-butilo-3-clorofenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico, y
 7-cloro-8-ciclopropoxi-5H-cromeno[4,3-d]pirimidina-4-ácido carboxílico.
 o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

También se describe aquí un compuesto seleccionado de

- 40 6-[3-cloro-4-(metilosulfanilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[3-cloro-4-(metilosulfenilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[3-cloro-4-(metilosulfonilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-{3-cloro-4-[ciclopropilo(hidroxi)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
 45 6-(3-cloro-4-ciclopropanocarbonilfenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[3-cloro-4-(metoximetilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[3-cloro-4-(1-metoxietilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-{3-cloro-4-[(dimetiloamino)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[3-cloro-4-(ciclopropiloamino)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 50 6-{3-cloro-4-[ciclopropilo(metilo)amino]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-cloro-2-metilo-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(8-cloroquinoxalina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 55 6-(7-cloro-2-ciclopropilo-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(4-cloro-2-metilo-1,3-benzoxazol-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-cloro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 4-(3,4-diclorofenilo)-5-metilpiridin-2-ácido carboxílico,
 60 6-(3-cloro-4-[[1-(morfolina-4-ilo)propan-2-ilo]oxi]fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[3-cloro-4-(ciclopropoximetilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[3-cloro-4-(ciclopropilometilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[3-cloro-4-(1-ciclopropoxietilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-ciclopropilofenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 65 6-[4-(aziridina-1-ilmetilo)-3-clorofenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,

6-{3-cloro-4-[(ciclopropiloamino)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-[(ciclopropilo(metilo)amino)metilo]fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-cloro-2-ciclopropilo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[3-cloro-4-(furan-2-ilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 5 6-[3-cloro-4-(1-metoxiciclopropilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-{8-cloroimidazo[1,2-a]piridina-6-ilo}pirimidina-4-ácido carboxílico
 6-(4-cloro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 10 6-(quinolina-6-ilo)pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-{pirazolo[1,5-a]piridina-5-ilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(4-cloro-3-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(4-cloro-3-metoxifenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 15 6-[4-cloro-3-(propan-2-ilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[4-cloro-3-(2-metilopropoxi)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-{4-cloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)oxi]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 20 6-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-clorobenzo[d]tiazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-clorobenzo[d]oxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-cloro-3a,7a-dihidro-1H-indol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 25 6-(7-cloro-1-metilo-3a,7a-dihidro-1H-indazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(8-cloroquinazolin-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(5-cloroquinazolin-7-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(7-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(1-metilociclopropilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 30 6-(3-cloro-4-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(3-metiloxetan-3-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(pirrolidina-2-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 6-(3-cloro-4-(1H-pirrol-2-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico,
 35 6-(4-terc-butilo-3-clorofenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico, y
 7-cloro-8- ciclopropoxi-5H-cromeno[4,3-d]pirimidina-4-ácido carboxílico,
 o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de la misma.

40 Los métodos para obtener las entidades químicas descritas en el presente documento serán evidentes para
 los expertos ordinarios en la técnica, los procedimientos adecuados se describen, por ejemplo, en los ejemplos a
 continuación, y en las referencias citadas en el presente documento.

45 También se describe aquí un método para inhibir la actividad catalítica de KMO, que comprende poner en
 contacto dicha KMO con una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

También se divulga en la presente un método para tratar una afección o trastorno mediado por la actividad
 KMO en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad
 terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

50 También se divulga en la presente un método de tratamiento de una patología neurodegenerativa mediada
 por la actividad KMO en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una
 cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

55 También se divulga en la presente un método para tratar trastornos mediados por (o al menos en parte por)
 la presencia 3-OH-KYN, QUIN y/o KYNA. También se proporciona al menos una entidad química de las
 reivindicaciones en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de una afección degenerativa o
 inflamatoria en la que un aumento de la síntesis en el cerebro de QUIN, 3-OH-KYN o mayor liberación de GLU están
 involucrados y que puede causar daño neuronal.

60 Se proporciona una entidad química de las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de una
 enfermedad o afección de las reivindicaciones de la presente. Tales enfermedades incluyen, por ejemplo,
 enfermedad de Huntington y otros trastornos de poliglutamina, tales como ataxias espinocerebelares, enfermedades
 neurodegenerativas, enfermedades o trastornos psiquiátricos o neurológicos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad
 de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneración inducida por
 65 trauma, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelosa, la esclerosis lateral amiotrófica,

5 esclerosis múltiple, epilepsia, consecuencias de apoplejía, isquemia cerebral, trastornos isquémicos incluyendo ictus
 (isquemia focal), hipoxia, demencia multi-infarto, consecuencias del trauma cerebral o daño, daño a la médula
 10 espinal, demencia tal como demencia senil y complejo SIDA-demencia, encefalopatía inducida por SIDA, otra
 encefalopatía relacionada con la infección, meningitis viral o bacteriana, enfermedades infecciosas causadas por
 15 parásitos virales, bacterianas y otras, por ejemplo, infecciones generales del sistema nervioso central (SNC) tales
 como viral, bacteriana o parásitos, por ejemplo, la poliomielitis, la enfermedad de Lyme (infección de Borrelia
 burgdorferi) choque séptico, y malaria, cánceres, cánceres con localización cerebral, encefalopatía hepática, lupus
 20 sistémico, síntomas de analgesia y abstinencia de opiáceos, alimentación, trastornos psiquiátricos, tales como el
 insomnio, la depresión, la esquizofrenia, déficit grave en la memoria, déficit grave en la memoria de almacenamiento
 a largo plazo de trabajo, disminución de la cognición, déficit grave en la atención, déficit grave en el funcionamiento
 25 ejecutivo, lentitud en el procesamiento de información, lentitud en la actividad neuronal, ansiedad, trastornos
 generalizados de pánico, ansiedad, trastornos obsesivos compulsivos, fobia social, ansiedad de rendimiento,
 trastorno de estrés postraumático, reacción de estrés aguda, reacción de ajuste, trastorno de ansiedad de
 separación, ansiedad de abstinencia de alcohol, trastornos depresivos, trastornos del desarrollo o cerebro
 30 envejecido, diabetes, y complicaciones de la misma, síndrome de Tourette, síndrome de X frágil, trastornos del
 espectro autista, trastornos que causa una alteración grave y generalizada en el pensamiento de sentimientos, el
 lenguaje y la capacidad de relacionarse con los demás, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicológicos
 35 caracterizados por anomalías en el estado emocional, tales como, sin limitación, trastorno bipolar, depresión
 unipolar, depresión mayor, depresión ondógena, depresión involutiva, depresión reactiva, depresión psicótica,
 depresión causada por las condiciones médicas subyacentes, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos,
 trastornos distímicos, trastornos del estado de ánimo debido a la condición médica general, trastornos del estado de
 40 ánimo no especificados y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias. Tal enfermedad también incluye,
 por ejemplo, pancreatitis necrosante aguda, SIDA (enfermedad), analgesia, meningitis aséptica, enfermedad del
 cerebro, por ejemplo, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastorno
 45 generalizado del desarrollo, enfermedad de cerebro relacionada con el envejecimiento, y la enfermedad del
 desarrollo cerebral, síndrome de desgaste, envenenamiento por monóxido de carbono, paro cardíaco o insuficiencia
 y el choque hemorrágico (isquemia cerebral global), formación de cataratas y envejecimiento del ojo, enfermedad del
 sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, síndrome de fatiga crónica, estrés crónico, trastornos
 50 cognitivos, trastornos convulsivos, tales como variantes de epilepsia gran mal y petit mal y epilepsia parcial
 compleja, diabetes mellitus, enfermedad del sistema nervioso (por ejemplo, discinesia, trastornos del movimiento
 inducido por L-dopa, adicción a las drogas, el dolor y cataratas), drogodependencia, abstinencia de drogas,
 trastornos de la alimentación, síndrome de Guillain Barr y otras neuropatías, encefalopatía hepática, enfermedad
 55 inmune, trastorno inmunitario y tratamiento terapéutico destinado a modificar respuestas biológicas (por ejemplo
 administraciones de interferones o interleuquinas), inflamación (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica),
 trastornos inflamatorios del sistema nervioso central y/o periférico, lesiones (traumatismos, politraumatismo),
 trastornos mentales y de la conducta, enfermedad metabólica, enfermedad de dolor, o un trastorno seleccionado de
 un grupo de dolor inflamatorio, dolor neurofático o migraña, alodinia, dolor de hiperalgesis, dolor fantasma, dolor
 60 neuropático relacionado con la neuropatía diabética, insuficiencia orgánica múltiple, cerca de ahogamiento, necrosis,
 neoplasias del cerebro, trastornos neoplásicos incluyendo linfomas y otros trastornos sanguíneos malignos,
 enfermedad del sistema nervioso (neuro de alta presión. Síndrome, infección), la adicción a la nicotina y otros
 trastornos adictivos como el alcoholismo, el cannabis, benzodiazepina, barbitúrico, la morfina y la dependencia de la
 cocaína, cambios en el apetito, trastornos del sueño, cambios en el patrón de sueño, falta de energía, fatiga, baja
 65 autoestima, autorreproche y culpa inapropiada, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos de
 suicidarse, sentimientos de desesperanza y falta de valor, agitación o retardo psicomotor, disminución de la
 capacidad para pensar, concentrarse o decisión, como agentes neuroprotectores, dolor, trastorno de estrés
 postraumático, sepsis, enfermedad de la médula espinal, ataxia espinocerebelosa, lupus eritematoso sistémico,
 daño traumático al cerebro y la médula espinal, y los síndromes de temblores y diferentes trastornos del movimiento
 (discinesia). Falta de equilibrio, braquiquinesia, rigidez, temblor, cambios en el habla, pérdida de expresión facial,
 micrografía, dificultad para tragar, babeo, demencia, confusión, miedo, disfunción sexual, trastorno del lenguaje,
 50 deterioro en la toma de decisiones, arrebatos violentos, agresión, alucinaciones, apatía, deterioro en el pensamiento
 abstracto.

Tales enfermedades incluyen, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares, que se refieren a las
 55 enfermedades y trastornos del corazón y el sistema circulatorio. Estas enfermedades se asocian a menudo con las
 dislipoproteinemias y/o dislipidemias. Enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a cardiomegalia,
 aterosclerosis, infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca coronaria,
 hipertensión e hipotensión.

60 Otras de tales enfermedades incluyen enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o
 maligno, en el que las células de diversos tejidos y órganos exhiben patrones aberrantes de crecimiento,
 proliferación, migración, señalización, la senescencia y muerte. Generalmente la enfermedad hiperproliferativa se
 refiere a enfermedades y trastornos asociados con, la proliferación incontrolada de las células, incluyendo pero no
 limitado a un crecimiento incontrolado de las células de órganos y tejidos resultantes en los cánceres y tumores
 65 benignos. Trastornos hiperproliferativos asociados con las células endoteliales pueden dar lugar a enfermedades de
 la angiogénesis, tales como angiomas, endometriosis, la obesidad, la degeneración macular relacionada con la

edad, y varias retinopatías así como la proliferación de ECs y células de músculo liso que causan la restenosis como consecuencia de la colocación de stents en el tratamiento de la aterosclerosis. Trastornos hiperproliferativos implican fibroblastos (es decir, la fibrogénesis) incluyen, pero no se limitan a trastornos de cicatrización excesiva (es decir, fibrosis) tal como la degeneración macular relacionada con la edad, la remodelación cardíaca y la insuficiencia asociada con infarto miocárdico, herida excesiva de curación tal como comúnmente se produce como consecuencia de cirugía o lesión, los queloides, y los tumores fibroides y colocación de stent.

Enfermedades adicionales incluyen el rechazo de trasplantes (supresión de las células T) y enfermedad injerto contra huésped, enfermedad renal crónica, trastornos inflamatorios sistémicos, trastornos inflamatorios del cerebro incluyendo malaria y tripanosomiasis africana, derrame cerebral y meningitis neumocócica.

También se proporcionan por lo menos una entidad química de las reivindicaciones en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento en los que al menos una entidad química descrita en la presente memoria es el único agente activo dado al sujeto y también incluye métodos de tratamiento en los que al menos una entidad química descrita en la presente memoria se da al sujeto en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

En general, las entidades químicas descritas en la presente memoria se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven utilidades similares. La cantidad real del compuesto, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a ser tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y la forma de administración, y otros factores bien conocidos por el experto en la materia. El fármaco se puede administrar al menos una vez al día, tal como una vez o dos veces al día.

En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en la presente memoria se administran como una composición farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química de las reivindicaciones del presente documento, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de portadores, adyuvantes y excipientes.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser de pureza suficientemente alta y toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración al animal que está siendo tratado. El vehículo puede ser inerte o puede poseer beneficios farmacéuticos. La cantidad de vehículo empleado conjuntamente con la entidad química es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria de la entidad química.

Vehículos o componentes farmacéuticamente aceptables ejemplares de los mismos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites sintéticos; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, y aceite de maíz; polioles tales como propiloenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietiloenglicol; ácido alginico; soluciones tampón de fosfato; emulsionantes, tales como los TWEEN; agentes humectantes, tal sulfato sódico de laurilo; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes de formación de comprimidos; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones de tampón de fosfato.

Los agentes activos opcionales pueden incluirse en una composición farmacéutica, que no interfieren sustancialmente con la actividad de la entidad química descrita en la presente memoria.

Las concentraciones eficaces de al menos una entidad química descrita en la presente memoria se mezclan con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado. En casos en los que la entidad química exhibe una solubilidad insuficiente, se pueden usar métodos para solubilizar los compuestos. Tales métodos son conocidos por los expertos en esta técnica, e incluyen, pero no se limitan al uso de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN, o la disolución en bicarbonato sódico acuoso.

Tras la mezcla o adición de una entidad química descrita en la presente memoria, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de un número de factores, incluyendo el modo pretendido de administración y la solubilidad de la entidad química en el vehículo elegido. La concentración eficaz suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad tratada puede determinarse empíricamente.

Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, por inyección intramuscular, por inhalación o pulverización, sublingual, transdérmica, a través de la administración bucal, rectal, como una solución oftálmica, o por otros medios, en formulaciones de dosificación unitaria.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para uso oral, tales como por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes endulzantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales contienen de 0,1 a 99% de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales contienen al menos 5% (% en peso) de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. Algunas realizaciones contienen de 25% a 50% o de 5% a 75% de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tinturas, jarabes, y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones son bien conocidos en la técnica. Composiciones farmacéuticas orales pueden contener conservantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes enmascaradores del sabor y agentes colorantes.

Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, glicol de propileno, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes endulzantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales composiciones farmacéuticas también pueden contener un demulcente.

Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires, por ejemplo. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen estas entidades químicas se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilo celulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, monoleato de sorbitán, o goma arábica), vehículos no acuosos, que pueden incluir aceites comestibles (por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico), y conservantes (por ejemplo, metilo o propilo p-hidroxibenzoato y ácido sórbico).

Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, Avicel RC-591, tragacanto y alginato de sodio; agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y conservantes típicos incluyen metilo parabeno y benzoato de sodio.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes; pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquiloeno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de etileno óxido con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como sustituto de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietileno de sustituto de sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo p-hidroxibenzoato.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes pueden añadirse para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones farmacéuticas se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de petróleo o de cacahuete de oliva, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

Los polvos dispersables y gránulos adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más preconservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente.

5

Los comprimidos comprenden típicamente adyuvantes convencionales farmacéuticamente aceptables como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Deslizantes tales como dióxido de silicio pueden ser utilizados para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvos. Los agentes colorantes, tales como los colorantes FD & C, pueden añadirse para la apariencia. Los edulcorantes y agentes saborizantes, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta, y aromas de frutas, pueden ser adyuvantes útiles para los comprimidos masticables. Cápsulas (incluyendo liberación en el tiempo y de liberación sostenida) comprenden típicamente uno o más diluyentes sólidos dados a conocer anteriormente. La selección de componentes portadores depende a menudo de consideraciones secundarias como sabor, coste y estabilidad de almacenamiento.

10

15

Tales composiciones farmacéuticas también pueden recubrirse mediante métodos convencionales, típicamente con pH o recubrimientos dependientes del tiempo, de manera que la entidad química se libera en el tracto gastrointestinal en la proximidad de la aplicación tópica deseada, o en diversos momentos para prolongar la acción deseada. Tales formas de dosificación típicamente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de acetato ftalato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilo metilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos de Eudragit, ceras y goma laca.

20

Las composiciones farmacéuticas para uso oral también pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina suave donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

25

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes que se han mencionado anteriormente de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un vehículo parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden ser útiles en la preparación de inyectables.

30

35

Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden administrar parenteralmente en un medio estéril. El modo de gestión parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intratecal o técnicas de infusión. Entidades químicas descritas en este documento, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, bien puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento se pueden disolver en el vehículo. En muchas composiciones farmacéuticas para la administración parenteral, el vehículo comprende al menos 90% en peso de la composición total. En algunas realizaciones, el portador para la administración parenteral se selecciona de propiloenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

40

45

Las entidades químicas descritas en el presente documento también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

50

Las entidades químicas descritas en este documento pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tales como en el ojo, en forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación al ojo. Composiciones farmacéuticas tópicas pueden estar en cualquier forma incluyendo, por ejemplo, soluciones, cremas, pomadas, geles, lociones, leches, limpiadores, cremas hidratantes, pulverizaciones, parches para la piel, y similares.

55

Este tipo de soluciones se pueden formular como 0,01% de soluciones isotónicas -10%, pH 5-7, con sales apropiadas. Las entidades químicas descritas en el presente documento también se pueden formular para administración transdérmica como un parche transdérmico.

60

Las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria se pueden mezclar con una variedad de materiales portadores bien conocidos en la técnica, tales

65

como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, vitamina A y aceites e, aceite mineral, propiloenglicol, propionato de miristilo PPG-2, y similares.

5 Otros materiales adecuados para su uso en vehículos tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que pueden ser utilizados individualmente o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

10 Emolientes representativos incluyen alcohol estearílico, monorrucinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de iso-butilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol de isocetilo, palmitato de cetilo, polisiloxano dimetilo-, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de iso-propilo, estearato de iso-propilo, estearato de butilo, glicol de polietileno, trietiloenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, cacahuete de petróleo, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilada, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, 15 linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo, y miristato de miristilo; propelentes, tales como propano, butano, iso-butano, dimetilo éter, dióxido de carbono y óxido nitroso; disolventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, iso-propanol, aceite de ricino, etiloenglicol monoetilo éter, dietiloenglicol monobutilo éter, dietiloenglicol monoetilo éter, sulfóxido de dimetilo, dimetilofarmamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina, sorbitol, sodio-2-pirrolidona-5-carboxilato, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y 20 gelatina; y polvos, tales como tiza, talco, tierra de batán, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, tetra alquilo amonio esmectitas, trialkilo arilo amonio esmectitas, silicato de magnesio y aluminio modificado químicamente, arcilla montmorillonita orgánicamente modificada, silicato de aluminio hidratado, sílice ahumada, polímero de carboxivinilo, celulosa de carboximetilo de sodio y monoestearato de etiloenglicol.

25 Las entidades químicas descritas en el presente documento también pueden administrarse por vía tópica en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

30 Otras composiciones farmacéuticas útiles para lograr la liberación sistémica de la entidad química incluyen formas de dosificación sublinguales, bucales y nasales. Tales composiciones farmacéuticas comprenden normalmente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, e hidroxipropilometilcelulosa. Deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes descritos anteriormente también pueden ser 35 incluidos.

Las composiciones farmacéuticas para inhalación normalmente se pueden proporcionar en forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propelente convencional (por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

40 Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender opcionalmente un potenciador de la actividad. El potenciador de actividad puede elegirse entre una amplia variedad de moléculas que funcionan de formas diferentes para mejorar o ser independientes de los efectos terapéuticos de las entidades químicas descritas en el presente documento. Clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración en la piel y potenciadores de la absorción.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden contener también agentes activos adicionales que se pueden elegir entre una amplia variedad de moléculas, que pueden funcionar de diferentes formas para mejorar los efectos terapéuticos de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. Estos otros agentes activos opcionales, cuando están presentes, se emplean típicamente en las composiciones farmacéuticas a un nivel que va de 0,01% a 15%. Algunas realizaciones contienen de 0,1% a 10% en peso de la composición. Otras realizaciones contienen de 0,5% a 5% en peso de la composición.

50 También se proporcionan composiciones farmacéuticas empaquetadas. Tales composiciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria, e instrucciones para usar la composición para tratar un sujeto (típicamente un paciente humano). En algunas realizaciones, las instrucciones son para el uso de la composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece una afección o trastorno mediado por la actividad quinurenina 3-mono-oxigenasa. La composición farmacéutica envasada puede incluir proporcionar la información de prescripción; por ejemplo, a un proveedor de 60 paciente o cuidado de la salud, o como una etiqueta en una composición farmacéutica envasada. La prescripción de información puede incluir, por ejemplo, la eficacia, dosificación y administración, contraindicaciones y la información de reacción adversa relacionada con la composición farmacéutica.

65 En todo lo anterior las entidades químicas pueden administrarse solas, como mezclas, o en combinación con otros agentes activos.

Los métodos descritos en este documento incluyen métodos para tratar la enfermedad de Huntington, incluyendo el tratamiento de la memoria y/o deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Huntington, que comprende administrar a un sujeto, de forma simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes adicionales utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, tales como, pero no limitado a, amitriptilina, imipramina, despiramina, nortriptilina, paroxetina, fluoxetina, setralina, terabenazina, haloperidol, clorpromazina, tioridazina, sulprida, quetiapina, clozapina, y risperidona. En los métodos que utilizan la administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. Como resultado, siempre son también composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, tales como, pero no limitado a, amitriptilina, imipramina, despiramina, nortriptilina, paroxetina, fluoxetina, setralina, terabenazina, haloperidol, clorpromazina, tioridazina, sulprida, quetiapina, clozapina, risperidona y similares, también se proporcionan composiciones farmacéuticas empaquetadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos más adicionales que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, tales como, pero no limitado a, amitriptilina, imipramina, despiramina, nortriptilina, paroxetina, fluoxetina, setralina, terabenazina, haloperidol, clorpromazina, tioridazina, sulpirida, quetiapina, clozapina, y risperidona.

También se proporciona al menos una entidad química de las reivindicaciones en el presente documento para su uso en métodos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo el tratamiento de la memoria y/o deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un sujeto, de forma simultánea o secuencial, al menos una entidad de química descrita en este documento y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson tales como, pero no limitado a, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane, y Cogentin. En los métodos que utilizan la administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tales como, pero no limitado a, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane, y Cogentin. También se proporcionan composiciones farmacéuticas empaquetadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson tales como, pero no limitado a, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane, y Cogentin.

También se proporciona al menos una entidad química de las reivindicaciones en el presente documento para su uso en métodos para el tratamiento de la memoria y/o deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto, de forma simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales como, pero no limitados a, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepryl, el Estrógeno y Clioquinol. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden ser administradas por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer tal como, pero no limitado a, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepril, Estrógeno y Clioquinol. Del mismo modo, también se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer tal como, pero no limitado a Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepril, Estrógeno y Clioquinol.

También se proporciona al menos una entidad química de las reivindicaciones en el presente documento para su uso en métodos para el tratamiento de memoria y/o deterioro cognitivo asociado con la demencia o deterioro cognitivo que comprende administrar a un sujeto, que simultáneamente o secuencialmente, por lo menos una entidad química y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la demencia, tales como, pero no limitados a, Tioridazina, Haloperidol, Risperidona, Cognex, Aricept, y Exelon. En los métodos que utilizan la administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la demencia, tales como, pero no limitado a, Tioridazina, Haloperidol, Risperidona, Cognex, Aricept, y Exelon. También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la demencia, tales como, pero no limitados a, Tioridazina, Haloperidol, Risperidona, Cognex, Aricept, y Exelon.

También se proporciona al menos una entidad química de las reivindicaciones en el presente documento

para su uso en métodos para la tratar la memoria y/o deterioro cognitivo asociado con epilepsia que comprende administrar a un sujeto, de forma simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la epilepsia, tales como, pero no limitados a, Dilantina, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontina, Neurontina, Barbita, Solfeton, y Felbatol. En los métodos que utilizan la administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden ser administrados por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la epilepsia tal como, pero no limitado a, Dilantina, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontina, Neurontina, Barbita, Solfeton y Felbatol. También se proporcionan composiciones farmacéuticas empaquetadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la epilepsia tal como, pero no limitado a, Dilantina, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontina, Neurontina, Barbita, Solfeton y Felbatol.

También se proporciona al menos una entidad química de las reivindicaciones en el presente documento para su uso en métodos para la memoria tratar y/o deterioro cognitivo asociado con la esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto, de forma simultánea o secuencial, por lo menos una entidad química descrita en el presente documento y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple tales como, pero no limitados a, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azotioprina, Metotrexato y Copaxona. En los métodos que utilizan la administración simultánea, los agentes pueden estar presentes en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple tales como, pero no limitado a, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azotioprina, Metotrexato y Copaxona. También se proporcionan composiciones farmacéuticas empaquetadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria, y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos más adicional que se utiliza en el tratamiento de la esclerosis múltiple tales como, pero no limitado a, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azotioprina, Metotrexato y Copaxona.

Cuando se utiliza en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales o agentes, el descrito en el presente documento se puede administrar antes de, simultáneamente con, o después de la administración del agente o agentes farmacéuticos adicionales.

Las dosis de los compuestos descritos en el presente documento dependerá de una variedad de factores que incluyen el síndrome particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, utilizó el compuesto particular, la eficacia, perfil toxicológico, perfil farmacocinético del compuesto, y la presencia de efectos secundarios deletéreos, entre otras consideraciones.

Las entidades químicas descritas en el presente documento se administran típicamente a niveles de dosificación y en una manera habitual para los inhibidores de KMO. Por ejemplo, las entidades químicas pueden ser administradas, en dosis únicas o múltiples, por administración oral a un nivel de dosificación de generalmente 0,001-100 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01-100 mg/kg/día, tal como 0,1-70 mg/kg/día, por ejemplo, 0,5-10 mg/kg/día. Formas de dosificación unitarias pueden contener generalmente 0,01-1000 mg de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, por ejemplo, 0,1-50 mg de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. Para la administración intravenosa, los compuestos se pueden administrar, en dosis individuales o múltiples, a un nivel de dosificación de, por ejemplo, 0,001-50 mg/kg/día, tal como 0,001-10 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01- 1 mg/kg/día. Formas de dosificación unitaria puede contener, por ejemplo, 0,1-10 mg de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

Una forma marcada de una entidad química descrita en la presente memoria se puede utilizar como un diagnóstico para identificar y/o la obtención de compuestos que tienen la función de modular una actividad de KMO como se describe en el presente documento. Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden usarse adicionalmente para validar, optimizar y bioensayos normalizantes.

Por "marcado" en la presente memoria se entiende que el compuesto está directa o indirectamente marcado con un marcador que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiqueta luminiscente químicamente, o moléculas de unión específicas, etc. moléculas de unión específica incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los miembros de unión específicos, el miembro complementario normalmente estaría marcado con una molécula que proporciona la detección, de acuerdo con procedimientos conocidos, como se describe anteriormente. La etiqueta puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

En la realización de los procedimientos de los métodos descritos en este documento, debe entenderse que la referencia a determinados tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares no están destinados a ser limitativos, sino que deben ser leídos de modo que incluyan todos los materiales relacionados que

un experto normal en la técnica reconocería como de interés o valor en el contexto particular en el que se presenta esa discusión. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema de tampón o medio de cultivo por otro y aún así lograr resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán conocimiento suficiente de tales sistemas y metodologías de modo que sean capaces, sin experimentación excesiva, de hacer las sustituciones que óptimamente servirán sus propósitos en el uso de los métodos y procedimientos descritos en este documento.

EJEMPLOS

Las entidades químicas, composiciones y métodos descritos en el presente documento se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Tal como se usa en este documento, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado generalmente aceptado.

15	CDI	= carbonildiimidazol
	DCM	= diclorometano
	DME	= dimetilo éter
	DMEM	= medio de Eagle modificado por Dulbecco
	DMF	= N,N-dimetilformamida
20	DMSO	= dimetilosulfóxido
	EDC·HCl	= 1-Etilo-3-(3-dimetilaminopropilo)hidrocloruro de carbodiimida
	EtOH	= etanol
	Et ₂ O	= dietiloéter
	EtOAc	= acetato de etilo
25	g	= gramo
	h	= hora
	hrs	= horas
	HOBt	= 1-hidroxibenzotriazol
30	LiHMDS	= litio hexametilodisilazida
	LC/MS	= cromatografía líquida/espectrometría de masas
	mg	= miligramo
	min	= minuto
	ml	= mililitro
35	mmol	= milimoles
	mM	= milimolar
	ng	= nanogramo
	nm	= nanómetros
	nM	= nanomolar
40	PBS	= salina tamponada con fosfato
	ta	= temperatura ambiente
	TBME	= éter metílico de <i>t</i> -butilo
	THF	= tetrahidrofurano
	TMOF	= ortoformiato de trimetilo
45	μL	= microlitro
	μM	= micromolar
	1g/1ml	= 1 vol

Experimental

Compuestos no en el alcance de las reivindicaciones se proporcionan únicamente como ejemplos de referencia.

Los reactivos y disolventes (grado HPLC) disponibles comercialmente se utilizaron sin purificación adicional.

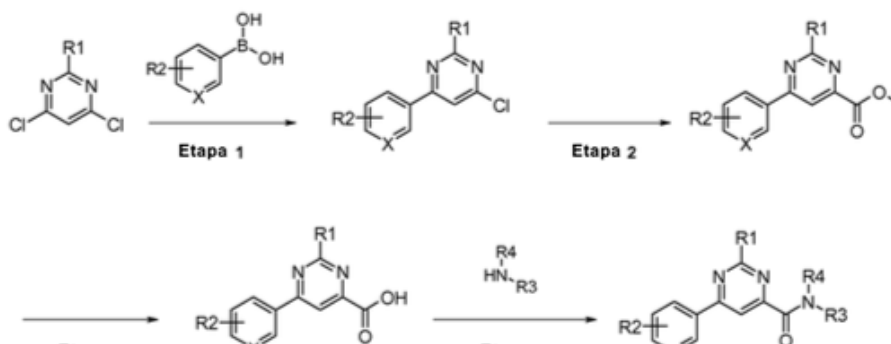
El análisis de cromatografía en capa fina (TLC) se realizó con placas Kieselgel 60 F254 (Merck) y se visualizó usando luz UV. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo utilizando microondas centradas en CEM.

HPLC-MS analítica se realizó en Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, utilizando los sistemas columnas Atlantis DC18 de fase inversa (5 μm, 2,1 x 50 mm), gradiente de 5-100% B (A = agua/0,1% ácido fórmico, B = acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico) durante 3 min, volumen de inyección 3 μl, flujo = 1,0 ml/min. Los espectros de UV se registraron a 215 nm usando un detector de longitud de onda dual UV Waters 2487 o el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masas se obtuvieron en el rango de m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 barridos por segundo usando Waters ZMD y más de m/z 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2 Hz utilizando ionización por electropulverización, por un sistema Shimadzu LC-MS 2010 o HPLC-MS analítico se realizó en Agilent HP1100 y

Shimadzu 2010, utilizando los sistemas columnas de Water Atlantis DC18 de fase inversa (3 μ m, 2,1 x 100 mm), gradiente de 5-100% B (A = agua/0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico) durante 7 min, volumen de inyección 3 μ l, flujo = 0,6 ml/min. Los espectros de UV se registraron a 215 nm utilizando una matriz de fotodiodos Waters 2996 o en el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masas se obtuvieron en el rango de m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 barridos por segundo usando Waters ZQ y más de m/z 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2 Hz utilizando ionización por electropulverización, por un sistema Shimadzu 2010 LC-MS. Los datos fueron integrados y reportados mediante el uso de software de navegador OpenLynx y OpenLynx o mediante el software Shimadzu PsiPort.

Ejemplo 1

Esquema de reacción 1



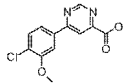
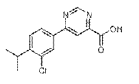
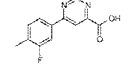
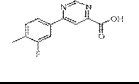
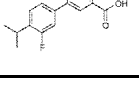
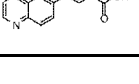
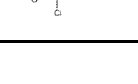
Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 1, a una suspensión agitada de dicloropirimidina (1 eq) en 1,4-dioxano (15vol) se añadió ácido borónico (0,7eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,025eq). Se añadió una solución 2 M K₂CO₃ (7.5vol) a la mezcla resultante, que se calentó a 90°C durante la noche bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc: agua (1: 1) (100vol) y la solución resultante se filtró a través de celite. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 vol), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (eluyente: [0: 1 a 1:19] EtOAc: heptano) para proporcionar los compuestos diana requeridos.

En referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 2, 4-cloro-6-sustituido-fenilo-pirimidina (1 eq), PdCl₂(dppf).DCM (0,05 eq) y trietiloamina (2 eq) se suspendieron en MeOH desgasificado (50vol) en una bomba equipada con una barra agitadora magnética. El ambiente en el recipiente de reacción se reemplazó con N₂ por evacuación sucesiva y cargar con gas N₂ (este proceso se repitió tres veces). A continuación, la bomba se purgó con CO por carga sucesiva con CO y evacuación. El recipiente se presurizó a 5 bar de CO y se calentó a 50°C con agitación durante 5 horas. El recipiente de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de ventilación CO y barrido con N₂. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30vol) y agua (30vol). La solución se filtró a través de lana de algodón y la capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (15vol), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (eluyente: [0: 1 a 1: 9] EtOAc: heptano) proporcionó los compuestos diana.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 3, 6-sustituido-fenilo-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico (1 equiv) se suspendió en MeOH (20 vol), solución de 1M NaOH (20 vol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con 2M HCl. Productos solubles se extrajeron con DCM (2 x 20 vol) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida proporcionó los compuestos diana. Productos insolubles se filtraron, se lavaron con agua (3 x 10 vol) y heptano (3 x 10 vol) antes de secarse al vacío para producir los compuestos diana.

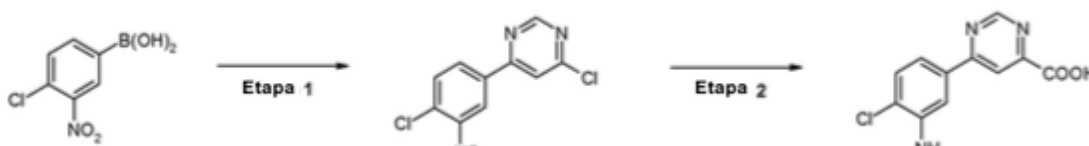
Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 4, los análogos de amida requerida se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el método A, B, C o D.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	264,67	$[M+H]^+ = 265/267, 100\% @ ta = 3,53 \text{ y } 3,70 \text{ min}$
	276,72	$[M+H]^+ = 277/279, 99,9\% @ ta = 4,32 \text{ min}$
	232,22	$[M+H]^+ = 232, 100\% @ ta = 3,52 \text{ min}$
	246,24	$[M+H]^+ = 247, 100\% @ ta = 3,66 \text{ min}$
	260,27	$[M+H]^+ = 261,4, 100\% @ ta = 4,13 \text{ min}$
	251,25	$[M+H]^+ = 252, 99\% @ ta = 2,32 \text{ min}$
	319,75	$[M+H]^+ = 320, 97\% @ ta = 2,29 \text{ min}$

Ejemplo 2

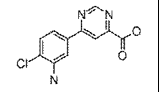
Esquema de reacción 2



Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, la etapa 1, a una solución agitada desgasificada de ácido borónico 4-cloro-3-nitro-benceno (1 eq) y 4,6-dicloropirimidina (1,44eq) en 1,4-dioxano (16vol) y 2N K₂CO₃ (8vol) se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,06eq) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3,75 horas bajo una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla de reacción enfriada tenía los disolventes se eliminaron a presión reducida. A continuación se añadieron DCM (25vol) y agua (25vol) y el material no disuelto se retiró por filtración a través de celite. La fase orgánica del filtrado se concentró bajo presión reducida mientras que se adsorbía sobre gel de sílice (8,2 g). El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida seca (gradiente hasta 10% de EtOAc: heptano) para proporcionar el compuesto objetivo.

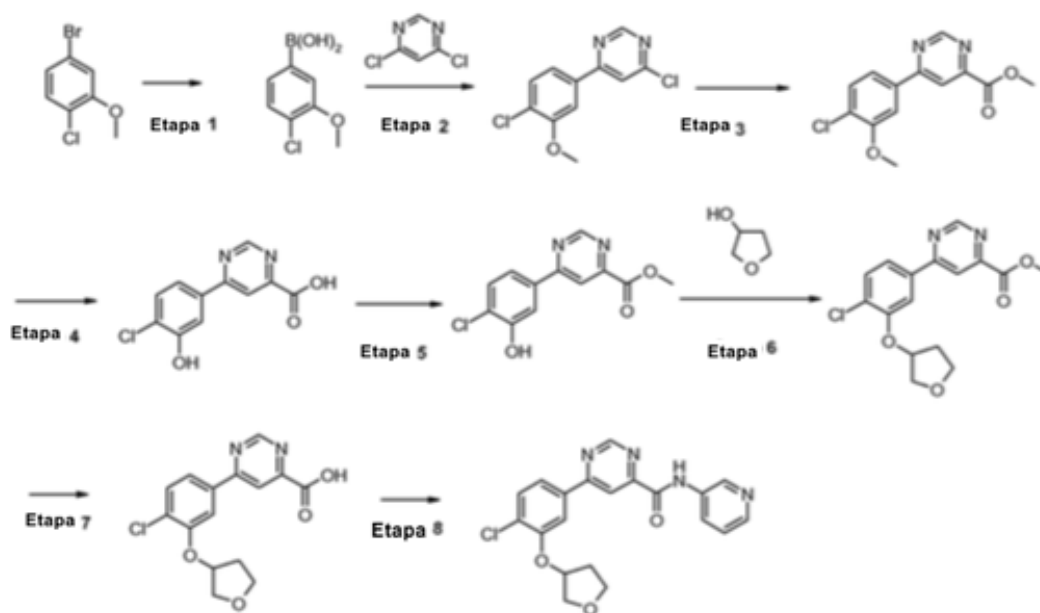
Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 2, en un recipiente de metal equipado para llevar a cabo reacciones de alta presión, una suspensión desgasificada de 4-cloro-6-(4-cloro-3-nitrofenilo)-pirimidina (1 eq) se agitó en MeOH (62vol). A continuación se añadieron trietiloamina (2 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq) y el recipiente cerrado herméticamente. A continuación, el recipiente se cargó con monóxido de carbono gaseoso a una presión de 5 bar y se calentó a 50°C durante 18 horas. Después de la extrusión del exceso de gas monóxido de carbono, el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió DCM (26vol) y el material no disuelto se

separó por filtración y se lavó con DCM (10 vol). El filtrado se lavó con 2N HCl (10 vol), una mezcla 1: 1 de agua y salmuera (10 vol) y después se concentró para reducir la presión mientras que se adsorbía sobre gel de sílice (3,2 g). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna seca (gradiente hasta 60% de EtOAc: heptano) para dar una mezcla de productos, la principal se identificó como el éster metílico. Después, el sólido se disolvió en 2N HCl (30vol) y se lavó con TBME (1 x 30 vol y 1 x 20 vol). La capa acuosa se ajustó a pH 7 y el precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua (2 x 5 vol) y se secó al aire para proporcionar el compuesto objetivo.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	249,66	$[M+H]^+ = 250/252, 96\% @ t_r = 3,43 \text{ min}$

Ejemplo 3

Esquema de reacción 3



Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 1, 5-bromo-2-anisol de cloro (1 eq) en tolueno (8vol) y THF (3 vol) a -78°C se añadió n-BuLi (1,5 eq) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos bajo una atmósfera de N_2 . Borato de trimetilo (2 eq) se añadió a continuación a la mezcla de reacción y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 1M HCl y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (20 vol), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (eluyente: [1: 1] EtOAc: heptano) para proporcionar el compuesto diana requerido (1,15 g, 31%).

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 2, a una suspensión agitada de dicloropirimidina (1 eq) en 1,4-dioxano (20 vol) se le añadió ácido borónico (0,7eq) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 eq). Se añadió una solución 2M de K_2CO_3 (10 vol) a la mezcla resultante, que se calentó a 90°C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc: agua (1: 1) (100vol) y la solución resultante se filtró a través de celite. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 vol), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (eluyente: [1: 8] EtOAc: heptano) para proporcionar el compuesto diana requerido (1,14 g, 73%).

En referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 3, 4-cloro-6-sustituido-fenilo-pirimidina (1 eq), PdCl₂ (dppf), DCM (0,05 eq) y trietiloamina (2 eq) se suspendieron en MeOH desgasificado (50vol) en una bomba equipada con una barra agitadora magnética. El ambiente en el recipiente de reacción se reemplazó con N₂ por evacuación sucesiva y cargar con gas N₂ (este proceso se repitió tres veces). A continuación, la bomba se purgó con CO por carga sucesiva con CO y evacuación. El recipiente se presurizó a 5 bar de CO y se calentó a 50°C con agitación durante 16 horas. El recipiente de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de ventilación CO y barrido con N₂. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30vol) y agua (30vol). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (15vol), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (eluyente: [2: 3] EtOAc: heptano) produjo el compuesto diana (1,15 g, 96%).

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 4, a una solución de éster metílico de ácido 6-sustituido-fenilo-pirimidina-4-ácido carboxílico (1 eq) en DCM (80vol) a -78°C se añadió BBR₃ (3 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 1 hora y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (100vol) y se extrajo con EtOAc (150vol). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (15vol), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla en bruto (0,45 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

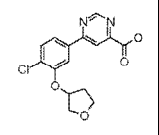
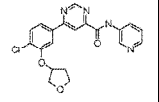
Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 5, una solución de 6-sustituido-fenilo-pirimidina-4-ácido carboxílico (1 eq) en MeOH (100vol) se añadió H₂SO₄ concentrado (2 gotas). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30vol) y agua (30vol). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (15vol), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla en bruto (0,48 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 6, a una solución de 6-sustituido-fenilo-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico (1,05 eq) en THF (10 vol) se añadieron furano 3-hidroxi (1 eq) y PPh₃ (1,5 eq) en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió DIAD (1,5 eq) lentamente. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se trituró con EtOAc y heptano (1: 2) y se filtró el sólido para dar el compuesto deseado (0,42 g, 70%).

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 7, 6-sustituido-fenilo-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico (1 equiv) se suspendió en THF (20 vol), 2M NaOH (3,14ml, 6,28mmol, 5 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El THF se eliminó a vacío, se añadió MeCN (10 vol) y la mezcla de reacción se acidificó con 6M HCl. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y una mezcla de MeCN: agua (1: 1) para dar el producto deseado (0,335 g 83%).

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 3, el análogo de amida requerida se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	320,73	[M+H] ⁺ = 321/323, 100% @ ta = 3,55 a 3,82 min
	396,84	[M+H] ⁺ = 397/399, 98% @ ta = 3,7 min

Ejemplo 4

Esquema de reacción 4

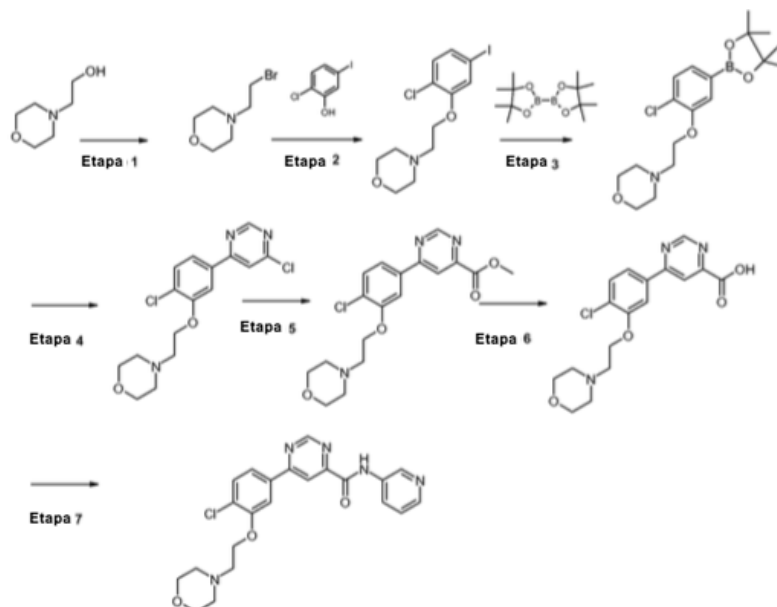
5

10

15

20

25



30

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 1, N-(2-hidroxi-etilo)morfolina (1 eq) en DCM (70vol) a 00C se añadió fosforano de trifenilo de dibromo (1,2 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El disolvente se eliminó en vacío. Se añadió DCM (10 vol) a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto objetivo. La mezcla bruta se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

40

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 2, N-(2-bromo-etilo)morfolina (1,1 eq) en DMF (15vol) se añadieron 2-cloro-5-yodofenol (1 eq) y Cs₂CO₃ (2,5 eq). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y EtOAc (40 vol) y amoniaco acuoso (40 vol) se añadieron. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 vol), se secó sobre Na₂CO₃, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (eluyente: [3: 1] EtOAc: heptano) para proporcionar el compuesto diana requerido.

45

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 3, a una suspensión agitada de 3-4-sustituido-cloro-yodobenceno (1 eq) en DMF desgasificada (15vol) se añadió bis-diborano (1,05 eq), Pd(OAc)₂ (0,04eq) y KOAc (3,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 90oC durante 5 horas bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y después se concentró a vacío para dar el producto bruto. Bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 4, a una suspensión agitada de dicloropirimidina (1 eq) en 1,4-dioxano (90vol) se añadió éster borónico (1,0 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,03eq). Una solución 2M K₂CO₃ (3 eq) se añadió a la mezcla resultante, que se calentó a 90oC durante 16 h bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc: agua (1: 1) (100vol) y la solución resultante se filtró a través de celite. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 vol), se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (eluyente: [3: 1] EtOAc: heptano) para proporcionar el compuesto diana requerido.

55

60

Con referencia al esquema de reacción 4, Etapa 5, 4-cloro-6-sustituido-fenilo-pirimidina (1 eq), PdCl₂(dppf).DCM (0,05 eq) y trietiloamina (2 eq) se suspendieron en MeOH desgasificado (50vol) en una bomba equipada con un agitador magnético bar. El ambiente en el recipiente de reacción se reemplazó con N₂ por evacuación sucesiva y cargar con gas N₂ (este proceso se repitió tres veces). A continuación, la bomba se purgó con CO por carga sucesiva con CO y evacuación. El recipiente se presurizó a 5 bar de CO y se calentó a 50°C con agitación durante 16 horas. El recipiente de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de ventilación CO y fue barrido con N₂. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30vol) y

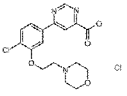
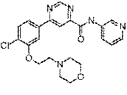
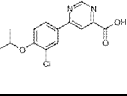
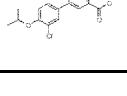
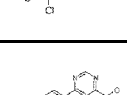
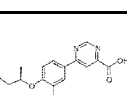
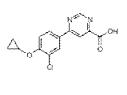
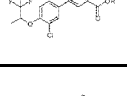
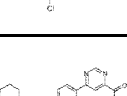
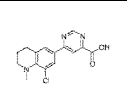

65

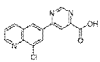
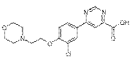
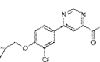
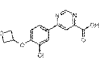
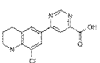
agua (30vol). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (15vol), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por recristalización usando MeOH produjo el compuesto objetivo.

- 5 Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 6, 6-sustituido-fenilo-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico (1 equiv) se suspendió en THF (20 vol), 2M NaOH (2,5 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente (THF) se eliminó y la mezcla de reacción se acidificó con 2M HCl. El sólido resultante se filtró y con agua para producir el producto. Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 7, el análogo de amida requerida se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B.

10

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	400,26	[M+H] ⁺ = 364, 98% @ ta = 2,41 min
	439,91	[M+H] ⁺ = 440, 99% @ ta = 2,54 min
	292,72	[M+H] ⁺ = 293/295, 100% @ ta = 4,18 min
	306,75	[M+H] ⁺ = 307/309, 100% @ ta = 4,10 min
	318,76	[M+H] ⁺ = 319, 100% @ ta = 4,61 min
	306,75	[M+H] ⁺ = 307/309, 100% @ ta = 4,37 min
	306,75	[M+H] ⁺ = 307/309, 100% @ ta = 4,37 min
	290,71	[M+H] ⁺ = 291/293, 100% @ ta = 3,93 min
	346,69	[M+H] ⁺ = 347/349, 92/8% @ ta = 4,22
	304,79	[M+H] ⁺ = 305/307, 100% @ ta = 4,20 min
	360,82	[M+H] ⁺ = 362/364, 100% @ ta = 2,55 min
	303,75	[M+H] ⁺ = 304, 100% @ ta = 3,78 min

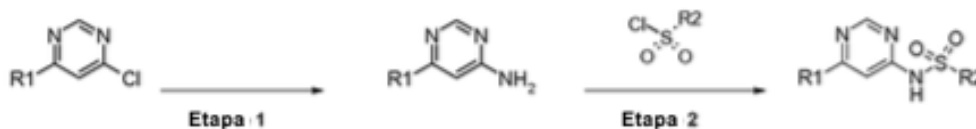
Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	307,67	[M+H] ⁺ = 286/288, 99% @ ta = 3,26 min
	363,8	[M+H] ⁺ = 364/366 100% @ ta = 2,29 min
	302,72	[M-Na] ⁻ = 303/305 100% @ ta = 4,14 min
	305,89	[M+H] ⁺ = 307/309, 95% @ ta = 3,37 min
	289,71	[M+H] ⁺ = 290, 100% @ ta = 3,74 min

Ejemplo 5

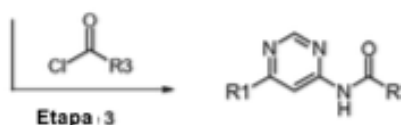
5

Esquema de reacción 5

10



15



20

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 5, Etapa 1, 4-(cloro-6-sustituido)fenilo-pirimidina (1 eq) se suspendió en 1,4-dioxano (3 vol) e hidróxido de amonio (6vol) se añadió a la suspensión. La mezcla de reacción se calentó a 95°C en un tubo de presión durante 16 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto objetivo.

25

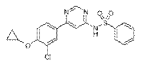
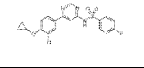
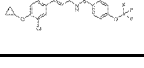
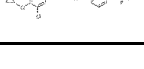
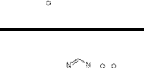
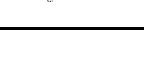
Haciendo referencia al Esquema de Reacción 5, Etapa 2, 6-(sustituido-fenilo)-pirimidina-4-ilamina (1 eq) se suspendió en 1,4-dioxano (20 vol). Se añadió hidruro de sodio (6 eq) y la suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 3-cloruro de piridinasulfonilo o cloruro de bencenosulfonilo (1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 80° C durante 24 horas. En el caso de derivado de cloruro de piridinasulfonilo, la reacción se inactivó mediante la adición de agua y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (eluyente: [0: 1 a 1: 4] MeOH: EtOAc) proporcionó el compuesto diana. En el caso de derivado de cloruro de bencenosulfonilo, se añadió acetonitrilo/agua y el sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró en EtOAc para proporcionar la sal de sodio como un polvo. A continuación, la sal de sodio se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico seguido de agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado.

35

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 5, Etapa 3, 6-sustituido-fenilo-pirimidina-4-ilamina (1 eq) se suspendió en 1,4-dioxano o DMF (20 vol). Se añadió hidruro de sodio (3 eq) y la suspensión se agitó durante 10 a 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de ácido apropiado (1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó

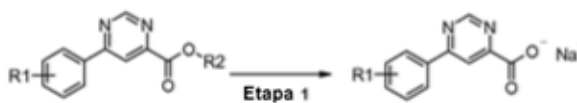
a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se controló por LCMS. Si la reacción no se había completado, se añadió hidruro de sodio (1 eq) a la mezcla de reacción, que se calentó luego a 50°C durante 16 horas. Tras completarse, la reacción se inactivó con agua. Si se produjo la precipitación, el precipitado se filtró y se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en columna usando un eluyente apropiado, si el material deseado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El compuesto deseado se purificó adicionalmente bien por trituración o HPLC prep cuando sea necesario.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

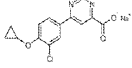
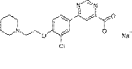
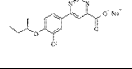
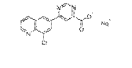
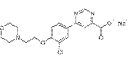
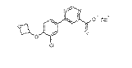
Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	401,87	[M+H] ⁺ = 402, 99% @ ta = 4,53 min
	419,87	[M+H] ⁺ = 420, 100% @ ta = 4,61 min
	485,87	[M+H] ⁺ = 486, 100% @ ta = 5,01 min
	485,87	[M+H] ⁺ = 487, 100% @ ta = 4,91 min
	419,87	[M+H] ⁺ = 420, 99,5% @ ta = 4,51 min
	365,84	[M+H] ⁺ = 366, 100% @ ta = 4,28 min

Ejemplo 6

Esquema de reacción 6



Haciendo referencia al Esquema de Reacción 6, Etapa 1, a una solución agitada de 6-(3-cloro-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico (1 eq) o 6-(3,4-dicloro-fenilo)-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico se añadió THF (20 vol) gota a gota una solución de 1M NaOH. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua/THF o con agua y después heptano para proporcionar las sales descritas.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	312,68	$[M+H]^+ = 291/293, 100\% @ ta = 3,97 \text{ min}$
	383,81	$[M+H]^+ = 362/364, 100\% @ ta = 2,55 \text{ min}$
	328,73	$[M+H]^+ = 307/309, 100\% @ ta = 4,35 \text{ min}$
	307,67	$[M+H]^+ = 286/288, 99\% @ ta = 3,26 \text{ min}$
	385,8	$[M-Na + 2H]^+ = 364/366 100\% @ ta = 2,29 \text{ min}$
	328,69	$[M+H]^+ = 307/309, 87\% @ ta = 3,37 \text{ min}$

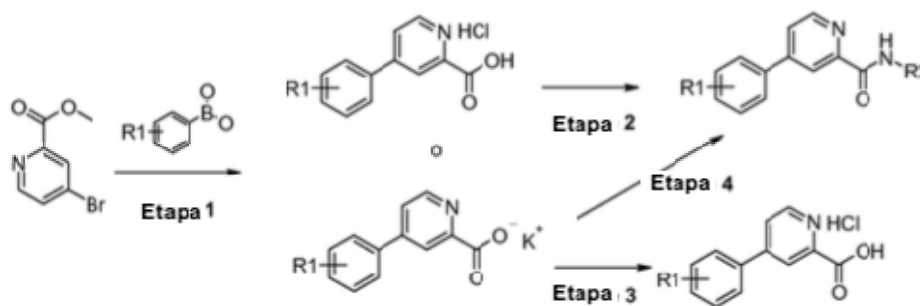
Ejemplo 7

Esquema de reacción 7

5

10

15



20 Haciendo referencia al Esquema de Reacción 7, Etapa 1, a una suspensión agitada de 4-bromo-piridina-2-éster metílico de ácido carboxílico (1 eq) en 1,4-dioxano (20 vol) se añadió el ácido borónico de fenilo sustituido apropiado (1,1 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq). Se añadió una solución 2 M K₂CO₃ (7,5vol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C con agitación durante 16 horas bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar el ácido intermedio como la sal de potasio, que se usó sin purificación adicional en la etapa. En el caso del análogo de 3-clorofenilo no se formó precipitado después de la refrigeración, por lo tanto, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y agua. Ambas fases se separaron. EtOAc se eliminó a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (eluyente: [5:95] metanol: DCM) para proporcionar el 4-(3-cloro-fenilo)-piridina-2-éster metílico de ácido carboxílico. La fase acuosa se acidificó y el precipitado resultante se aisló por filtración y se usó como tal en la etapa 2. La purificación adicional se llevó a cabo por HPLC prep para proporcionar el 4-(3-cloro-fenilo)-piridina-2-ácido carboxílico requerido.

35 Haciendo referencia al Esquema de Reacción 7, Etapa 2, los análogos de amida requerida se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método A a partir de 4-(3-cloro-fenilo)-piridina-2-ácido carboxílico, sal de clorhidrato y se purificaron por trituración en acetonitrilo/agua (1/1) o en agua seguida de heptano.

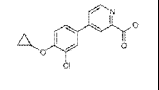
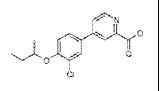
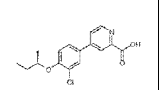
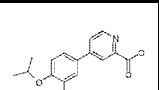
Haciendo referencia al Esquema de Reacción 7, Etapa 3, la sal de potasio aislado en la etapa 1 se

suspendió en HCl (2M) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto objetivo deseado.

5 Haciendo referencia al Esquema de Reacción 7, Etapa 4, los análogos de amida requerida se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método A a partir de 4-(sustituido-fenilo)-piridina-2-sal de potasio de ácido carboxílico y se purificaron por trituración en acetonitrilo/agua (1/1) o en agua seguida de heptano.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

10

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	289,72	$[M+H]^+ = 290/292, 98\% @ ta = 3,31 \text{ min}$
	305,76	$[M+H]^+ = 306/308, 99\% @ ta = 3,73 \text{ min}$
	305,76	$[M+H]^+ = 306/308, 99\% @ ta = 3,71 \text{ min}$
	291,74	$[M+H]^+ = 292/294, 100\% @ ta = 3,44 \text{ min}$

15

20

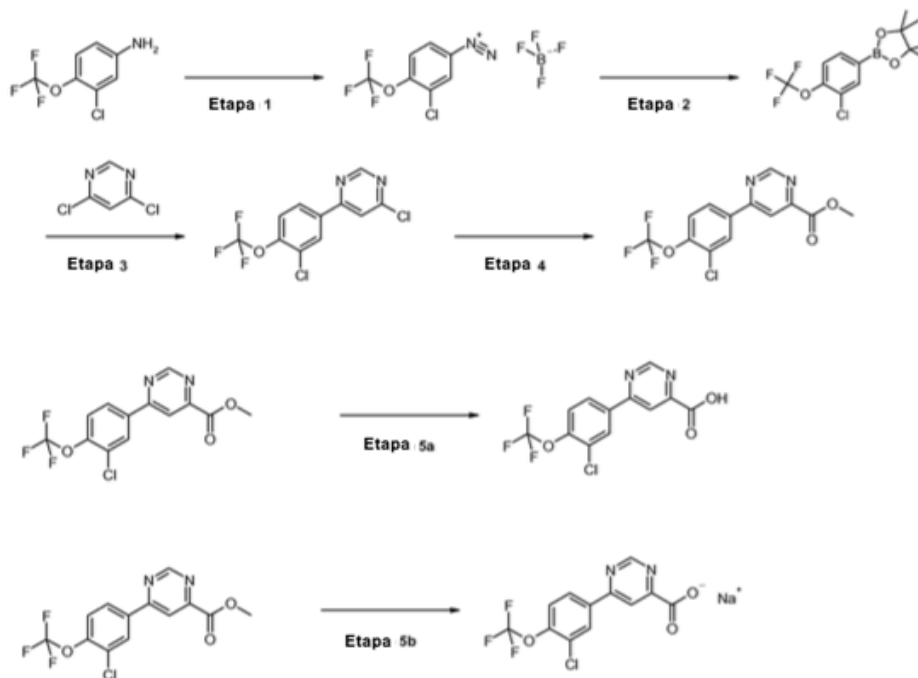
25

30

Ejemplo 8

Esquema de reacción 8

35



45

50

55

60

65 Haciendo referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 1 una solución de NaNO₂ (2,4eq) en agua (5 vol) se añadió lentamente durante 30 min a una suspensión de [3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo] amina (1 eq) en (7vol) de HCl 15% a -5oC. El material sólido se separó por filtración y una solución de NaBF₄ (1,6 eq) en agua (4vol) se mezcló con el filtrado. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua mínimo y se secó en un embudo

sinterizado bajo vacío durante 1 hora. A continuación se secó en el horno de vacío a 40°C hasta peso constante para dar el producto requerido.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 2, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)benzeno-1-diazonio tetrafluoroborato (1 eq) se mezcló con bis(pinacolato)diboro (1,05 eq) en un matraz enfriado por un baño de hielo. Se añadió MeOH (8vol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes de PdCl₂(dppf)₂.DCM (0,025eq) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes del análisis por LCMS. La reacción se evaporó a sequedad, se re-disolvió en DCM, se secó cargado sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida seca corriendo un gradiente lento a partir de 0-20% EtOAc en heptano. Fracciones limpias se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el producto requerido como un aceite.

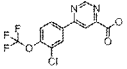
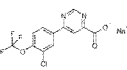
Haciendo referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 3, 4,6-dicloropirimidina (1 eq) y 2-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo] 4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (0,7eq) se disolvieron en dioxano (12vol) a temperatura ambiente y se añadió carbonato de potasio 2M (2 eq). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq) y la reacción se agitó a 90°C durante 2 horas antes del análisis por LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se añadió DCM y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó a sequedad para dar un aceite que se purificó por cromatografía en seco ultrarrápida eluyendo con 0-6% de EtOAc en heptano. El aceite resultante se secó en el horno de vacío a 40°C para dar el producto requerido.

En referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 4, 4-cloro-6-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo)-pirimidina (1 eq), y trietiloamina (2 eq) se disolvieron en MeOH y se desgasificaron durante 5 minutos con nitrógeno. Se añadió Pd(dppf)2Cl₂.DCM (0,05 eq) y la reacción se selló dentro de una bomba de 500 ml. La bomba se cargó con CO (5 bar) y se calentó a 50°C durante la noche antes del análisis por LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó usando MgSO₄. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se purificó por cromatografía rápida en seco eluyendo con 30-40% de EtOAc en heptano para dar el producto requerido.

En referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 5a, 6-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo)-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico se disolvió en THF (16vol) y se añadió 2M NaOH (2 eq). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió agua (32vol) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 32vol). Se añadió 2 M HCl (2 eq) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 32vol). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a sequedad. El compuesto bruto se re-cristalizó a partir de acetonitrilo (20 vol), se filtró y se secó en un horno de vacío a 40°C para dar el objetivo deseado 6-(3-cloro-4-trifluorometoxifenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico.

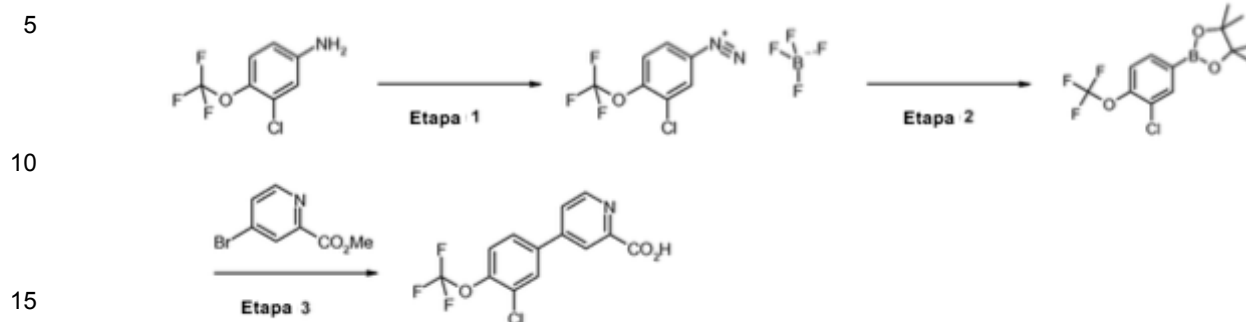
En referencia al Esquema de Reacción 8, Etapa 5b, 6-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo)-pirimidina-4-éster metílico del ácido carboxílico se disolvió en THF. Se añadió 2M NaOH (2 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes del análisis por LCMS. La reacción se evaporó a sequedad y el sólido resultante se lavó con agua y éter dietílico. El sólido se secó en un horno de vacío a 40°C para dar el compuesto objetivo 6-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico como una sal de sodio.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	318,64	[M+H] ⁺ = 319/321, 74% @ ta = 4,32 min
	340,62	[M+H] ⁺ = 319/321, 100% @ ta = 4,19 min

Ejemplo 9

Esquema de reacción 9



Haciendo referencia al Esquema de Reacción 9, Etapa 1 una solución de NaNO_2 (2,4eq) en agua (5 vol) se añadió lentamente durante 30 min a una suspensión de [3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo] amina (1 eq) en (7vol) de HCl 15% a -5°C . El material sólido se separó por filtración y una solución de NaBF_4 (1,6 eq) en agua (4vol) se mezcló con el filtrado. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua mínimo y se secó en un embudo sinterizado bajo vacío durante 1 hora. A continuación se secó en el horno de vacío a 40°C hasta peso constante para dar el producto requerido.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 9, Etapa 2, 3-cloro-4-(trifluorometoxi)benceno-1-diazonio tetrafluoroboranida (1 eq) se mezcló con bis(pinacolato) diboro (1,05 eq) en un matraz enfriado por un baño de hielo. Se añadió MeOH (8vol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes de añadirse $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{DCM}$ (0,025eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes del análisis por LCMS. La reacción se evaporó a sequedad, se re-disolvió en DCM y se cargó en seco sobre sílice y se purificó mediante cromatografía flash seca aplicando un gradiente lenta a partir de 0-20% EtOAc en heptano. Fracciones limpias se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el producto requerido como un aceite.

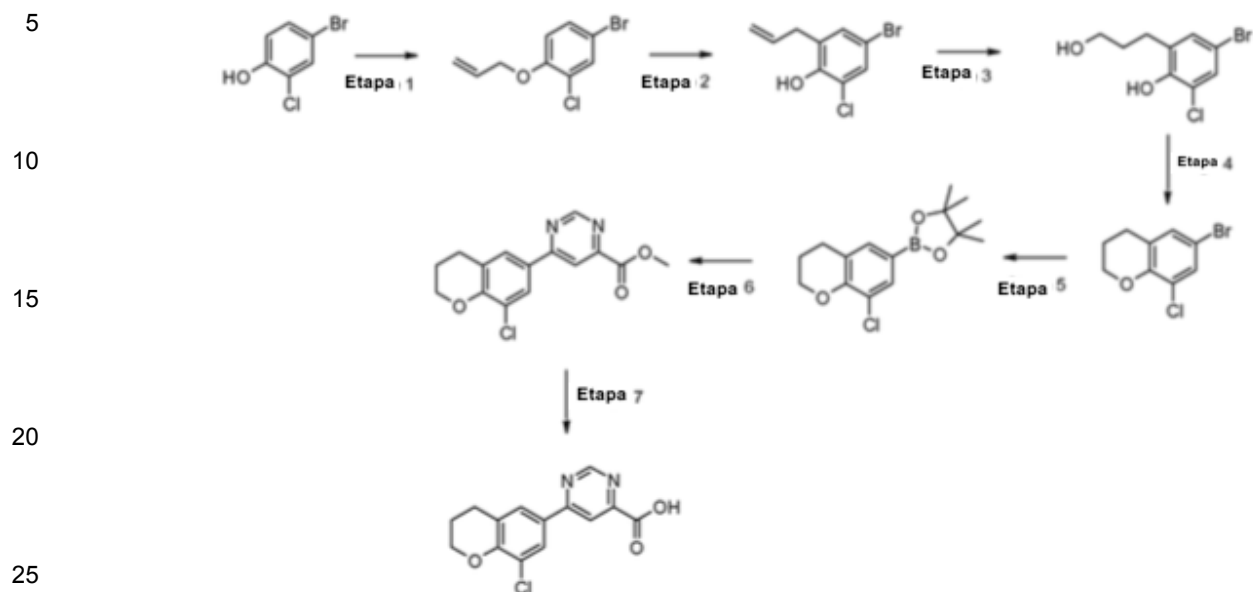
Haciendo referencia al Esquema de Reacción 9, Etapa 3, a una suspensión agitada de 4-bromo-piridina-2-éster metílico de ácido carboxílico (1 eq) en 1,4-dioxano (20 vol) se añadió el ácido borónico de fenilo sustituido apropiado (1,1 eq) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 eq). Se añadió una solución 2 M K_2CO_3 (7,5vol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C con agitación durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar el producto de ácido como la sal de potasio que se suspendió en HCl (2M) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto objetivo deseado.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	317,65	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 317$, 100% @ $t_r = 3,76$ min

Ejemplo 10

Esquema de reacción 10



En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 1. Se añadió hidruro sódico (1,1 eq) en porciones a un lugar fresco (0° C), una solución agitada de 4-bromo-2-clorofenol (1,0 eq) en DMF (6vol) y la mezcla se agitó a esta temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añadió 3-bromoprop-1-eno (1,1 eq) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente antes de ser agitada a esta temperatura durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (10 vol), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 vol), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: 20% de acetato de etilo, 80% de heptano) para dar el compuesto deseado como una goma amarilla.

En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 2. 1-aliloxi-4-bromo-2-benceno de cloro (1 eq) se suspendió en mesitileno (12vol) y la mezcla se calentó a 160°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó usando una Biotage Isolera (Columna de sílice de 340 g, eluyendo con un gradiente de heptano a 100% DCM) para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo.

En referencia al Esquema de Reacción 10, se añadió la Etapa 3. borano (solución 1 M en THF, 1 eq) gota a gota a una solución agitada de 2-alilo-4-bromo-6-cloro-fenol (1 eq) en THF (10 vol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición secuencial de agua (1 eq), NaOH (1 eq) y peróxido de hidrógeno (1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla resultante se repartió entre éter dietílico (5 vol) y agua (5 vol). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 vol), se secó (MgSO₄), se filtró y para dar el compuesto deseado en forma de una goma incolora.

En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 3. Dietilo diaceno-1,2-dicarboxílico (1 eq) se añadió gota a gota a una solución agitada de fospano de trifenilo (1 eq) y 4-bromo-2-cloro-6-(3-hidroxi-propilo)-fenol (1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y se purificó usando una columna Biotage Isolera (sílice 50 g eluyendo con un gradiente de 0% de heptano a 20% de acetato de etilo/80% de heptano) para dar el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido.

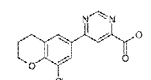
En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 4. Bis-borano de pinacol (1,5 eq) se añadió en una porción a un lugar fresco (0° C) y se añadió solución agitada de 6-bromo-8-cloro-croman (1,0 eq) y acetato de potasio (3,5 eq) en DMSO (5 vol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después de lo cual Pd(dppf)2Cl₂ (0,1 eq) se añadió en una porción, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de este tiempo el precipitado inorgánico se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó usando un Biotage Isolera (columna de sílice de 50 g eluyendo con un gradiente de 0% de heptano a 40% DCM/60% de heptano) para dar el compuesto

deseado como un aceite amarillo pálido.

En referencia al Esquema de Reacción 10, se añadió la etapa 5. El fosfato tripotásico (2 eq) en una porción a una solución agitada de 8-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo)-croman (1 eq) y metilo 4-bromopiridina-2-carboxilato (2 eq) en DMF (10 vol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después de lo cual se añadió tiempo Pd(dppf)2Cl2 (0,2 eq) en una porción, la mezcla se calentó entonces a 60°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (5 vol) y agua (5 vol). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (5 vol) y después con salmuera (5 vol) antes de secarse (MgSO4), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó usando una Biotage Isolera (eluyendo la columna de 100 g de sílice con un gradiente de 0% de heptano a 80% DCM/20% de heptano) para dar el compuesto deseado como un sólido blanco.

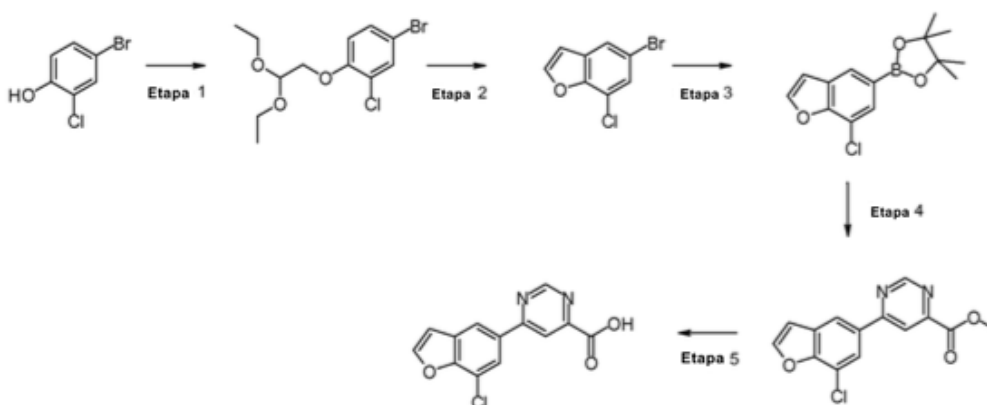
En referencia al Esquema de Reacción 10, Etapa 5. 2M NaOH (4 eq) se añadió en una porción a una solución agitada de 6-(8-cloro-croman-6-ilo)-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico (1 eq) en etanol (1 vol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con agua y el etanol se eliminó a presión reducida. La solución restante se acidificó a pH 1 con 1M HCl y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 vol) y TBME (5 vol) y se secó en un horno de vacío a 40°C durante la noche para proporcionar el compuesto deseado como un blanco sólido.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	290,71	[M+H] ⁺ = 291, 100% @ ta = 3,71 min

Ejemplo 11

Esquema de reacción 11



En referencia al Esquema de Reacción 11, se añadió la Etapa 1. Carbonato de potasio (2 eq) en porciones a una solución agitada de 4-bromo-2-clorofenol (1 eq) y bromoacetaldehído dietilo acetal (1,5 eq) en DMF (6vol) y la mezcla se calentó a 140oC y se calentó a esta temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (20 vol) y agua (5 vol), la capa orgánica se separó, se secó (MgSO4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando una Biotage Isolera (340g columna de sílice eluyendo con un gradiente de 0% de DCM a 60% DCM/40% de heptano) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro.

En referencia al Esquema de Reacción 11, Etapa 2. 4-Bromo-2-cloro-1-(2,2-dietoxi-etoxi)-benceno (1 eq) se añadió por porciones como una solución en tolueno (5 vol) al ácido polifosfónico (8 eq) a 0° C. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente antes de ser calentada a reflujo y se agitó durante 1 hora.

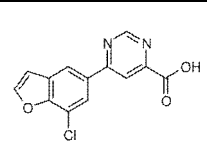
Después de este tiempo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (10 vol) y acetato de etilo (30vol). El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (30vol) y agua (5 vol), la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando una Biotage Isolera (columna de sílice de 340 g, eluyendo con 100% de heptano) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco.

En referencia al Esquema de Reacción 11, Etapa 3. Acetato de potasio (3 eq) se añadió en una porción a una solución agitada de 5-bromo-7-cloro-benzofuran (1 eq) y bis-borano de pinacol (1,1 eq) en DMF (3 vol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después de lo cual se añadió tiempo Pd(dppf)2Cl₂ (0,3 eq) en una porción, la mezcla se calentó entonces a 80oC y se agitó a esta temperatura durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (20 vol) y agua (10 vol). La suspensión bifásica se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y la capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (3 x) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó usando una Biotage Isolera (eluyendo la columna de 100 g de sílice con 100% de heptano a 50% DCM/50% de heptano) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco.

En referencia al Esquema de Reacción 11, Etapa 4. El fosfato tripotásico (1,4 eq) se añadió en una porción a una solución agitada de 7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilo)-benzofuran (1 eq) y metilo 6-cloropirimidina-4-carboxilato de etilo (2 eq) en DMF (4vol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después de lo cual se añadió tiempo Pd(dppf)2Cl₂ (0,2 eq) en una porción, la mezcla se calentó entonces a 60oC y se agitó a esta temperatura durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (20 vol) y agua (10 vol). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (10 vol) y después con salmuera (10 vol) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó usando una Biotage Isolera (columna de sílice de 50 g eluyendo con 100% de heptano a 20% de acetato de etilo/50% de heptano) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco.

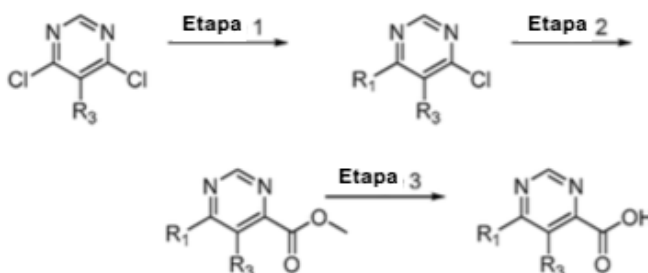
En referencia al Esquema de Reacción 11, Etapa 5. NaOH (1,5 eq) se añadió en una porción a una solución agitada de 6-(7-cloro-benzofuran-5-ilo)-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico (1,0 eq) en THF (8vol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 vol) y DCM (2 vol) antes de ser secado a vacío. Este sólido se suspendió en HCl (solución 2 M, 6vol) y acetonitrilo (6vol), se calentó a 80°C hasta la disolución completa y después se enfrió a temperatura ambiente. El acetonitrilo se eliminó a presión reducida y el precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (1 vol) antes de ser secado en vacío durante toda la noche para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto deseado como un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	274,67	[M+H] ⁺ = 275/277, 98% @ ta = 3,70 min

Ejemplo 12

Esquema de reacción 12

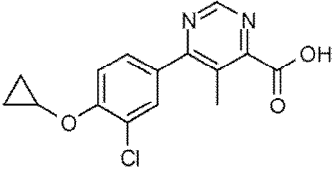


En referencia al Esquema de Reacción 12, Etapa 1. El carbonato de potasio (solución 2 M, 52,0ml, 104,0mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de 3,4-ácido borónico de diclorofenilo (6,9 g, 37,0 mmol) y 4,6-dicloro-5-metilo pirimidina (8,5 g, 52,0mmol) en dioxano (150 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, tiempo después del cual tetraquis trifenilfosfina paladio (3,0 g, 3,0 mmol) se añadió en una porción, la mezcla se calentó entonces a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM (500 ml), se lavó secuencialmente con agua (500 ml) y después con salmuera (500 ml) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: 6% de EtOAc, 94% de heptano) para dar el compuesto deseado (6,05 g, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. δ H (500 MHz, DMSO) 8,91-9,00 (1 H, m) 7,88-7,96 (1 H, m) 7,76-7,88 (1 H, m) 7,58-7,69 (1 H, m) 2,36 (3 H, s). Tr = 2,30 min m/z (ES +) (M+H +) 275, 277.

En referencia al Esquema de Reacción 12, Etapa 2. Se añadió trietiloamina (6,1 ml, 44,0mmol) en una porción a un calorímetro que contiene una solución agitada de 4-cloro-6-(3,4-dicloro-fenilo) -5 metilo-pirimidina (5,95 g, 22,0 mmol) en metanol (80 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, tiempo después del cual Pd(dppf)2Cl₂ se añadió en una porción (0,9 g, 1,0 mmol), el calorímetro se selló, se presurizó con monóxido de carbono (5 bar) y se calentó a 50°C durante la noche. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM (300 ml) y se lavó secuencialmente con agua (250 ml) y salmuera (250 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: 40% de EtOAc, 60% heptano) para dar el compuesto deseado (5,2 g, 80% de rendimiento) como un sólido de color blanco. δ H (500 MHz, DMSO) 9,19 (1 H, s) 7,92-7,97 (1 H, m) 7,79-7,85 (1 H, m) 7,63-7,70 (1 H, m) 3,95 (3 H, s) 2,30-2,42 (3 H, m). Tr = 2,10 min m/z (ES +) (M+H +) 297, 299.

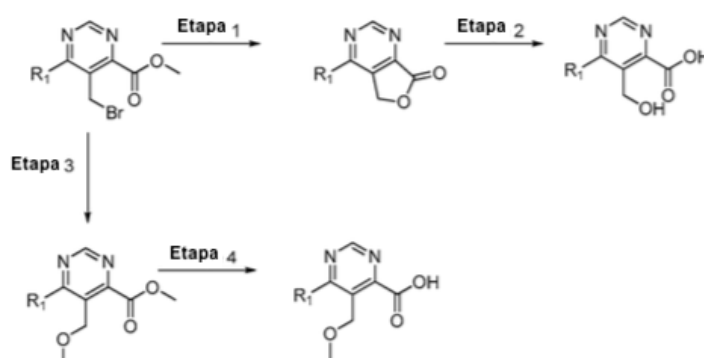
En referencia al Esquema de Reacción 12, Etapa 3. NaOH (solución 2 M, 1,1 ml, 2,0 mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de 6-(3,4-dicloro-fenilo)-5-metilo-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico (0,32 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 ml) y DCM (20 ml) antes de secarse al vacío. Este sólido se suspendió en HCl (solución 2 M, 60 ml) y acetonitrilo (60 ml), se calentó a 80°C hasta la disolución completa y después se enfrió a temperatura ambiente. El acetonitrilo se eliminó a presión reducida y el precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml) antes de secarse en vacío durante toda la noche para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto deseado (0,22 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	304,72	[M+H] ⁺ = 305/307, 100% @ ta = 3,64 min

Ejemplo 13

Esquema de reacción 13



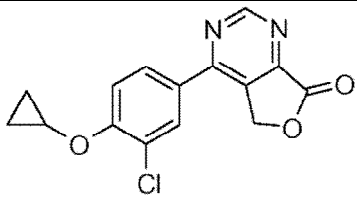
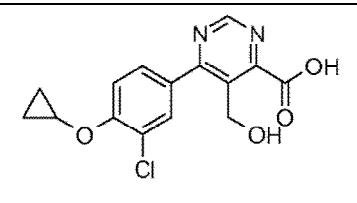
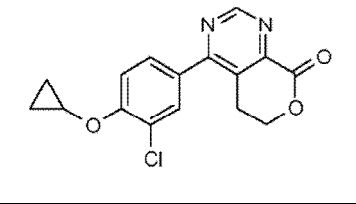
En referencia al Esquema de Reacción 13, Etapa 1. El bicarbonato de sodio (0,46 g, 5,0 mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de 5-bromometilo-6-(3,4-dicloro-fenilo)-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico (0,24 g, 0,64 mmol) en DMSO (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Después de este tiempo la mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y el residuo resultante se trituró con éter dietílico. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto deseado (0,08 g, 45% de rendimiento) como un sólido naranja.

En referencia al Esquema de Reacción 13, Etapa 2. metóxido de sodio (0,02 g 0,36 mmol,) se añadió en una porción a una solución agitada de 4-(3,4-dicloro-fenilo)-5H-furo[3,4 -d]pirimidina-7-ona (0,05 g, 0,18 mmol) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Después de este tiempo, se añadió hidróxido de sodio (solución 2 M, 0,05 ml, 0,89 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C y se agitó a esta temperatura durante otras 4 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol (5 ml) y se secó bajo vacío para dar el compuesto deseado (0,01 g, 5% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino.

En referencia al Esquema de Reacción 13, Etapa 3. metóxido de sodio (0,03 g 0,53 mmol,) se añadió en una porción a una solución agitada de 5-bromometilo-6-(3,4-dicloro-fenilo)-pirimidina-4-éster metílico de ácido carboxílico (0,1 g, 0,26 mmol) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Después de este tiempo la mezcla se concentró y el residuo resultante se recogió en DCM (10 ml). La solución se lavó consecutivamente con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), antes de separarse, secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: 100% de DCM a 99% DCM: 1% de metanol) para dar el compuesto deseado (0,02 g, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. Tr = 2,11 min m/z (ES +) (M+H+) 327, 329.

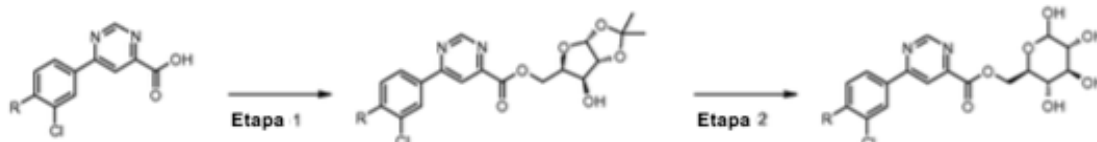
En referencia al Esquema de Reacción 13, Etapa 4. El hidróxido de sodio (0,05 ml, 0,1 mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de 6-(3,4-diclorofenilo)-5-(metoximetilo)-pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,26 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Después de este tiempo el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 ml) y se secó en vacío para dar el compuesto deseado (0,004 g, 15% de rendimiento) como un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	302,72	[M+H] ⁺ = 303/305, 100% @ ta = 4,20 min
	320,72	[M+H] ⁺ = 321/323, 100% @ ta = 3,29 min
	316,75	[M+H] ⁺ = 317/319, 100% @ ta = 3,89 min

Ejemplo 14

Esquema de reacción 14



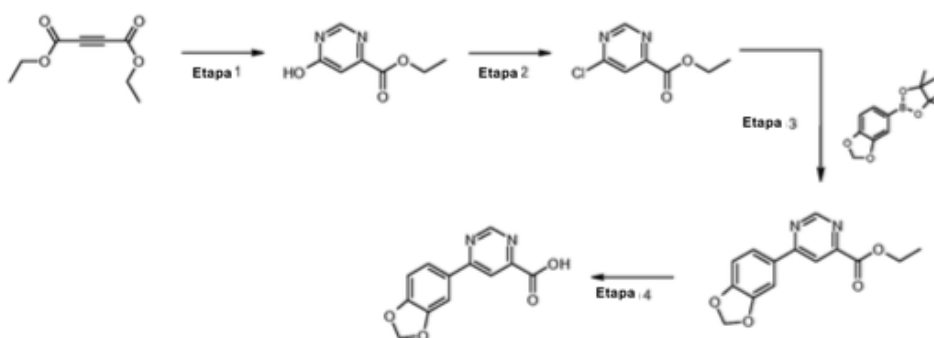
En referencia al Esquema de Reacción 14, Etapa 1. 2,2-Cloruro de dimetilopropanoilo (0,07 ml, 0,53 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 6-(3-cloro-4-ciclopropoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico (0,15 g, 0,48 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo la mezcla se añadió en porciones a una solución de (1R)-1-[(3aR, 5R, 6S, 6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetilo-tetrahydro-2H-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-ilo] etano-1,2-diol (0,32 g, 1,44 mmol) en piridina (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo se repartió entre DCM (50 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó entonces por cromatografía en columna flash (elución: 100% acetato de etilo) para dar el compuesto deseado (0,095 g, 34% de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr = 1,95 min m/z (ES⁺) (M+H⁺) 493.

En referencia al Esquema de Reacción 14, Etapa 2. 4M HCl en solución de dioxano (5 ml) se añadió en una porción a una solución agitada de 6-(3-cloro-4-ciclopropoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico 6-hidroxi-2,2-dimetilo-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-éster-5-ilmetilo (0,095 g, 0,19 mmol) en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título (0,01 g, 13% de rendimiento) como un vidrio incoloro.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	452,85	[M + Na] ⁺ = 475,0 @ ta = 3,36 + 3,41min

Ejemplo 15

Esquema de reacción 15



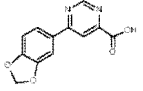
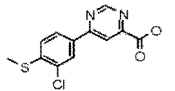
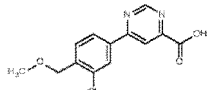
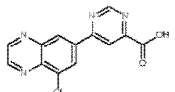
En referencia al Esquema de Reacción 15, Etapa 1. trietiloamina (19,01ml, 146,92mmol) se añadió gota a gota a una solución de dietilo but-2-inedioato (25,0 g, 146,92 mmol) y clorhidrato de formamidina (11,83 g, 146,92 mmol) en acetonitrilo (500 ml). La solución roja resultante se calentó a 80°C durante 2,5 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a 5°C usando un NaCl saturado/baño de hielo y la reacción se agitó a esta temperatura durante 25 minutos. Después de este tiempo se recogió el precipitado sólido resultante con succión y se secó en un embudo de sinterización durante 30 minutos bajo vacío a temperatura ambiente antes de secarse en el horno de vacío a temperatura ambiente durante 3 horas para dar el compuesto deseado (21,3 g, 86% de rendimiento) como un sólido marrón pálido. Tr = 0,85 min (3,5 método minuto) m/z (ES⁺) (M+H⁺) 169.

En referencia al Esquema de Reacción 15, Etapa 2. Etilo 6-hidroxipirimidina-4-carboxilato de etilo (21,3 g, 126,67 mmol) fue disuelto en DMF seco (100 ml) en un matraz de 2 cuello. El matraz se purgó con una corriente de nitrógeno mientras se enfriaba en un baño de hielo durante 10 minutos. Después de este tiempo, se añadió cloruro de tionilo (15,6 ml, 215,6 mmol) gota a gota durante 20 minutos, antes de ser calentada a temperatura ambiente y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en ~ 100 ml de agua de hielo. Se añadió TBME (100 ml), la capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con más TBME (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con agua (2 x 100 ml), y salmuera (100 ml) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse para dar el compuesto deseado (8,8 g, 37% de rendimiento) como un polvo de color naranja claro. δ H (500 MHz, DMSO) 9,23 (d, J = 0,95 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 1,10 Hz, 1 H), 4,39 (q, J = 7,09 Hz, 2 H), 1,34 (t, J = 7,17 Hz, 3 H). Tr = 1,43 min (método de 3,5 minutos) m/z (ES+) (M+H+) 187.

En referencia al Esquema de Reacción 15, Etapa 3. El fosfato tripotásico (1,12 g, 5,63 mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de 2-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (0,93 g, 3,75 mmol) y etilo de 6-cloropiridina-4-carboxilato (0,7 g, 3,75 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después de lo cual se añadió tiempo Pd(dppf)2Cl₂ (0,14 g, 0,19 mmol) en una porción, la mezcla se calentó entonces a 80°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y después con salmuera (100 ml) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El sólido marrón resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: 40% de EtOAc, 60% de heptano) para dar el compuesto deseado (0,31 g, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. Tr = 1,87 min m/z (ES+) (M+H+) 273.

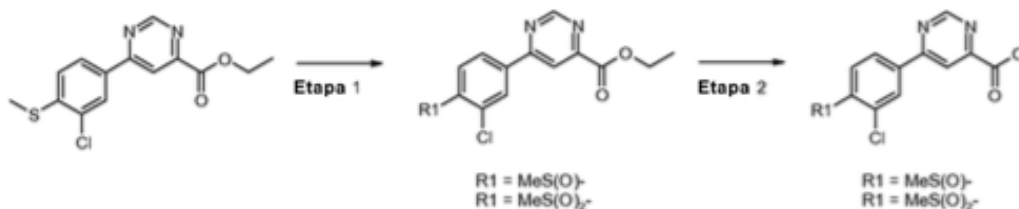
En referencia al Esquema de Reacción 15, Etapa 4. NaOH (solución 2 M, 0,63 ml, 1,27 mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de etilo 6-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilo)-pirimidina-4-carboxilato (0,31 g, 1,15 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de calentarse a reflujo durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con THF (20 ml) antes de secarse al vacío para dar el compuesto deseado (0,17 g, 56% de rendimiento, pureza > 99%) como un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	244,04	[M+H] ⁺ = 245/247, 99% @ ta = 3,08 min
	280,73	[M+H] ⁺ = 281/283, 99% @ ta = 2,61 min
	278,04	[M+H] ⁺ = 279/281, 100% @ ta = 3,65 min
	286,2	[M+H] ⁺ = 287/289, 100% @ ta = 3,03 min

Ejemplo 16

Esquema de reacción 16



En referencia al Esquema de Reacción 16, Etapa 1. Una solución de oxona (0,25 g, 0,40 mmol) en agua (12 ml) se añadió en porciones durante 15 minutos a una solución agitada de 6-[3-cloro-4-(metilosulfanilo)fenilo]pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,25 g, 81 mmol) en acetona (12 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después de este tiempo, la reacción se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, y la acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron después (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó en una Biotage Isolera (acetato de etilo 15%, 90% heptanos hasta acetato de etilo al 100%) para dar el compuesto deseado (0,2 g, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. δ H (500 MHz, DMSO-d_6) 9,48 (d, $J = 1,20$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 1,64, 8,22$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 1,58$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 4,43 (q, $J = 7,11$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,11$ Hz, 3H). Tr = 1,64 min m/z (ES+) (M+H+) 325, 327.

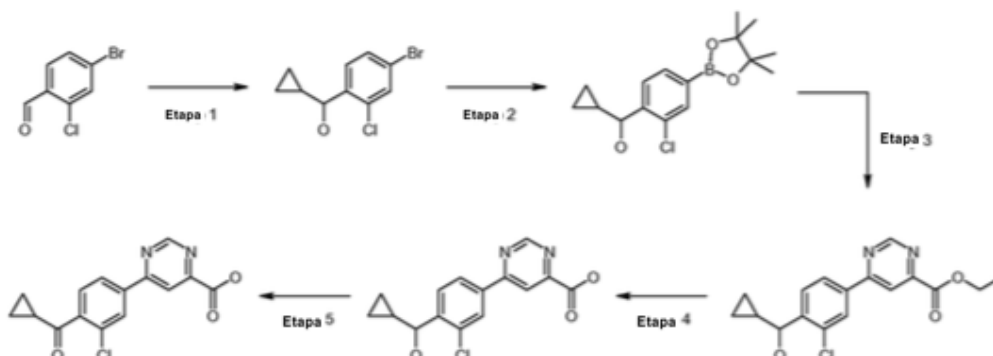
En referencia al Esquema de Reacción 16, se añadió la etapa (solución 2 M, 0,33 ml, 0,66 mmol) 2. NaOH en una porción a una solución agitada de 6-(3-cloro-4-metanosulfonilfenilo)-pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,19 g, 0,61 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con THF (10 ml) antes de secarse al vacío para dar el compuesto deseado (0,17 g, % de rendimiento 84, > 99% de pureza) como un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	296,73	[M+H] ⁺ = 297/299 98,9% @ ta = 2,83 min
	312,73	[M+H] ⁺ = 313/315 100% @ ta = 2,92 min

Ejemplo 17

Esquema de reacción 17



En referencia al Esquema de Reacción 17, Etapa 1. Bromuro de ciclopropilomagnesio (0,5 M solución en THF, 100.0mL, 50,0 mmol) se añadió en porciones durante 1 hora a una solución fría (-78oC), solución agitada de 4-bromo-2 -clorobenzaldehído (5,5 g, 25,0mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora antes de dejarse calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 18 horas. Después de este tiempo, la reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: acetato de etilo 10%, 90% heptanos) para dar el compuesto deseado (5,05 g, 77% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. δ H (500 MHz, DMSO) 7,66 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,50-7,60 (m, 2 H) 5,43 (br s, 1 H..) 4,59 (d, J = 5,20 Hz, 1 H) 1,4 a 1,15 (m, 1 H) 0,29-0,46 (m, 4 H).

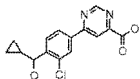
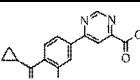
En referencia al Esquema de Reacción 17, Etapa 2. acetato de potasio (3,72 g, 40,0mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de (4-bromo-2-clorofenilo) (ciclopropilo) metanol (3,3 g, 1,3 mmol) y borano bispinacol (3,85 g, 1,5 mmol) en DMSO (35 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, tiempo después del cual Pd(dppf)2Cl₂ (0,46 g, 0,6 mmol) se añadió en una porción, la mezcla se calentó entonces a 80oC y se agitó a esta temperatura durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La suspensión bifásica se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y la capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (3 x 100 ml) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: 80% de heptano, 20% de DCM y 2 ml de trietiloamina) para dar el compuesto deseado (3,5 g, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ H (500 MHz, DMSO) 7,61 (s, 2 H) 7,56 (s, 1 H) 5,39 (d, J = 4,41 Hz, 1 H) 4,66 (t, J = 5,20 Hz, 1 H) 1,24-1,36 (m, 12 H) 1,5 a 1,12 (m, 1 H) 0,24 a 0,47 (m, 4 H).

En referencia al Esquema de Reacción 17, Etapa 3. El fosfato tripotásico (1,03 g, 4,8 mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de [2-cloro-4-(tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2 -ilo)fenilo] (ciclopropilo) metanol (1,0 g, 3,2 mmol) y etilo de 6-cloro-pirimidina-4-carboxilato (0,73 g, 3,89mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, tiempo después del cual Pd(dppf)2Cl₂ (0,13 g, 0,16 mmoles) se añadió en una porción, la mezcla se calentó entonces a 60°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y después con salmuera (50 ml) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. La goma roja resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: 40% de EtOAc, 60% de heptano) para dar el compuesto deseado (0,74 g, 65% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ H (500 MHz, DMSO) 9,42 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,22 a 8,36 (m, 2 H) 7,79 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 5,52 (br. s., 1 H) 4,72 (d, J = 5,99 Hz, 1 H) 4,43 (q, J = 7,09 Hz, 2 H) 1,38 (t, J = 7,09 Hz, 3 H) 1,15-1,22 (m, 1 H) 0,29-0,53 (m, 4 H). Tr = 2,27 min m/z (ES+) (M+H+) 321.

En referencia al Esquema de Reacción 17, la etapa (solución 2 M, 0,24 ml 0,48 mmol.) 4. NaOH se añadió en una porción a una solución agitada de etilo de 6-{3-cloro-4-[ciclopropilo(hidroxi)metilo]fenilo}pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,16 g, 0,48 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 ml) y DCM (20 ml) antes de secarse al vacío para dar el compuesto deseado (0,065 g, 41% de rendimiento) como un sólido blanco.

En referencia al Esquema de Reacción 17, Etapa 5. Periodinano Dess-Martin (0,36 g, 1,08 mmol) se añadió en porciones a una solución enfriada (0° C), agitada de 6-{3-cloro-4-[ciclopropilo (hidroxi se permitió)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico (0,36 g, 1,08 mmoles) en DCM (3 ml) y la mezcla se calentará a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después de este tiempo, la mezcla se repartió entre DCM (20 ml) y bicarbonato sódico saturado (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml) antes de secar (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: acetato de etilo 20%, 80% heptanos) para dar el compuesto deseado (0,26 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

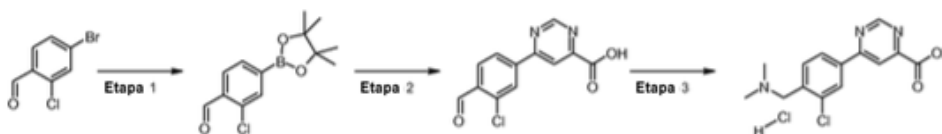
Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	304,74	[M+H] ⁺ = 305/307, 98% @ ta = 3,25 min
	302,72	[M+H] ⁺ = 303/305, 100% @ ta = 3,54 min

Ejemplo 18

5

Esquema de reacción 18

10



15 En referencia al Esquema de Reacción 18, Etapa 1. A una solución agitada de 4-bromo-2-clorobenzaldehído (0,51 g, 2,32 mmol) en una mezcla de dioxano seco (2,5 ml) y DMF seco (0,60 ml) se añadió 4,4,4',4', 5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,64 g, 2,52 mmol) y acetato de potasio (0,7 g, 7,13 mmol). La mezcla se desgasificó y después se añadió 1,1'-bis(difenilofosfanil)ferroceno-dicloropaladio (1:1) (0,08 g, 0,11 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente antes de calentarse a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de gas nitrógeno. A la mezcla de reacción enfriada se añadió agua (30 ml) y EtOAc (15 ml); a continuación, la capa orgánica se lavó con una mezcla 3: 1 de agua y salmuera (2 x 40 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Después, el residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice (1,6 g) y se purificó mediante cromatografía flash seca (0-20% EtOAc en heptano) para dar el compuesto deseado (0,25 g, 37% de rendimiento @ 90% de pureza RMN) como un sólido parcial blanco. Tr = 1,46 min (63%) y 2,45 min (30%) m/z (ES+) (M+H⁺) no ionización.

20 En referencia al Esquema de Reacción 18, Etapa 2. A una solución desgasificada agitada de etilo de 6-cloropirimidina-4-carboxilato (0,17 g, 0,9 mmol) y 2-cloro-4-(tetrametil-1,3,2 dioxaborolan-2-ilo)benzaldehído (0,22 g, 0,81 mmol) se añadió dioxano (2,5 ml) 2 M K₂CO₃ (1,25 ml). Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente antes de calentarse a 90°C bajo una atmósfera de gas nitrógeno durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Después se añadió agua (5 ml) y el sólido se filtró, se lavó con agua (2 ml), acetona (3 x 2 ml) y se secó bajo vacío. El sólido se suspendió en una mezcla de EtOAc (30 ml) y HCl 1 N (10 ml) y después se calentó para conseguir la disolución parcial. A continuación, el sistema de dos fases enfriado se sometió a ultrasonidos para lograr la disolución completa. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (10 ml); los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado (0,1 g, 42% de rendimiento @ 85% de pureza) como un sólido beige. Tr = 1,58 min m/z (ES+) (M+H⁺) 263/265.

35 En referencia al Esquema de Reacción 18, Etapa 3. A una suspensión agitada de 6-(3-cloro-4-formilfenilo)pirimidina-4-ácido carboxílico (93 mg, 0,35 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió dimetiloamina (solución 2 M en THF, 0,53 ml) a temperatura ambiente, seguido de tamices moleculares y triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg, 0,59 mmol). Después de 1,5 horas, ácido acético (31 µl se añadió, 0,54 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadieron además dimetiloamina (solución 2 M en THF, 1,0 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg) y la mezcla se agitó durante 6 h antes de una cantidad adicional de dimetiloamina (2 M en THF, 1,0 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg) y AcOH (62 L). Después, la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Se añadió agua (0,5 ml) al residuo resultante y después se concentró HCl (0,5 ml) se añadió gota a gota: una solución de 1: 1 (v/v) de MeCN. El producto bruto se disolvió y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo y agua) para dar 14 mg de un sólido de color blanquecino. El sólido se purificó adicionalmente por sonicación en TBME (1 ml) y se recogió por filtración. El sólido se lavó con TBME (4 x 1 ml) y se secó para dar el compuesto deseado (7,8 mg, 7,9% de rendimiento @ 95% de pureza) como un sólido de color blanquecino.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

55

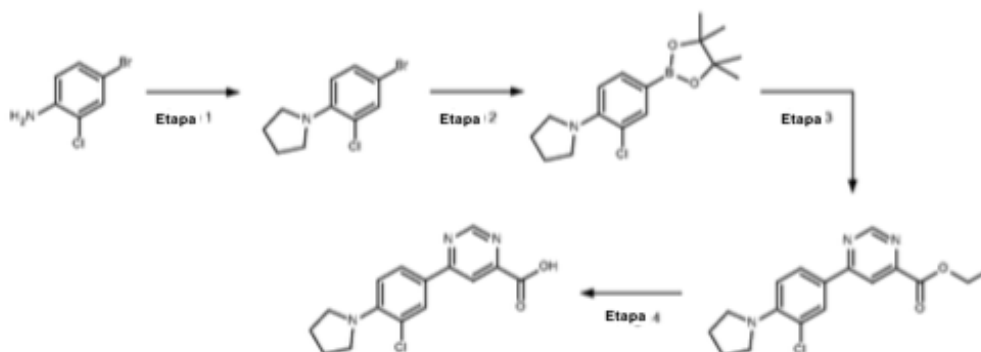
60

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	291,74	[M+H] ⁺ = 292/294 100% @ ta = 2,00 min

Ejemplo 19

65

Esquema de reacción 19



5

10

15

20

25

En referencia al Esquema de Reacción 19, Etapa 1. 4-Bromo-2-cloroanilina (2,0 g, 9,69 mmol), 1,4-dibromobutano (2,31 ml, 19,4 mmol), carbonato de potasio (2,68 g, 19,4 mmol), agua (25 ml) y dioxano (10 ml) se calentaron a 100°C durante la noche con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite naranja. La cromatografía en columna (elución: 0-20% de EtOAc-heptano) proporcionó el compuesto deseado (1,16 g, 45% de rendimiento) como un aceite amarillo. δ H (500 MHz, DMSO-d₆) 7,48 (d, J = 2,36 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2,36, 8,83 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,83 Hz, 1H), 3,29 a 3,33 (m, 4H), 1,87 (td, J = 3,43, 6,38 Hz, 4H); Tr (3 min) = 2,68 min m/z (ES+) (M+H) + 260, 262.

30

35

En referencia al Esquema de Reacción 19, Etapa 2. acetato de potasio (1,31 g, 13,4 mmol), bis(pinacolato) diboro (1,36 g, 5,32 mmol) y 1- pirrolidina (4-bromo-2-clorofenilo) (1,16 g, 4,45 mmol) se suspendieron en DMSO (15 ml). La solución se desgasificó con N₂ durante 5 min. Se añadió PdCl₂(dppf)(0,16 g, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 oC durante 3 h. La reacción se enfrió a ta. Se añadió agua (30 ml) a la reacción y la fase acuosa se extrajo usando EtOAc (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un aceite negro. La cromatografía en columna (elución; 8% de EtOAc-heptano) proporcionó el compuesto deseado (1,14 g, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. Tr (3 min) = 2,70 min m/z (ES+) (M+H) + 307.

40

En referencia al Esquema de Reacción 19, las Etapas 3 y 4 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

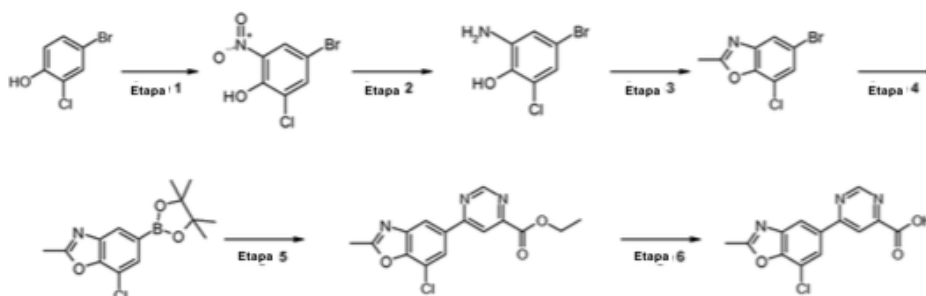
Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	303,74	[M+H] ⁺ = 304/306, 100% @ ta = 4,14 min

50

Ejemplo 20

Esquema de reacción 20



55

60

65

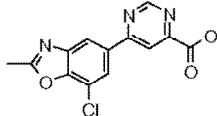
En referencia al Esquema de Reacción 20, Etapa 1. En un matraz de tres bocas con embudo de goteo, termómetro y burbujeador de nitrógeno (sin entrada de nitrógeno), 4-bromo-2-clorofenol (5,0 g, 0,024 mol) se disolvió completamente en acético ácido (25 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido nítrico (70%, 2,9 ml, 0,048 mol) lentamente gota a gota durante aproximadamente 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 30° C. La reacción se volvió de color naranja con un precipitado de color naranja. La reacción se agitó durante otras 4 horas a 20° C. Después de este tiempo la mezcla de reacción se transfirió cuidadosamente mediante una pipeta en aproximadamente 50 ml de hielo. Una vez que el hielo se había derretido el precipitado amarillo se filtró y lavó con agua (50 ml). El sólido amarillo se secó al aire bajo vacío durante 1 hora antes de ser disuelto en DCM y se secó cargado sobre sílice 5,5 g. El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash (elución; 100% de heptano, a 20% de DCM en heptano, a 40% de DCM en heptano, a 50% de DCM en heptanos) para dar el compuesto deseado (4,38 g, 72% de rendimiento @ 100 % de pureza UV) como un sólido amarillo. Tr = 1,97min m/z (ES+) no ionización.

En referencia al Esquema de Reacción 20, Etapa 2. 4-Bromo-6-cloro-2-nitrofenol (4,38 g, 17,35 mmol) se disolvió en etanol (120 ml). Agua (28 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (28 ml) se añadieron tras polvo de hierro (7,75 g, 139 mmol). La reacción se calentó a 50oC y se agitó durante 1 hora, tiempo después del cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite (aprox. 5 cm en un tubo de Jones), lavando con 50 ml de EtOH seguido por exceso de EtOAc hasta que el líquido corrió claro. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml). El agua se volvió a extraer con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secó (MgSO4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se cargó en seco sobre sílice de 5 g y se purificó por cromatografía en columna flash (elución; 0-30% de EtOAc en heptanos) para dar el compuesto deseado (2,76 g, 72% de rendimiento @ 100% de pureza UV) como un sólido de color marrón pálido. Tr = 1,65min m/z (ES+) (M+H+) 222/224/226.

En referencia al Esquema de Reacción 20, Etapa 3. 2-amino-4-bromo-6-clorofenol (2,66 g, 11,96 mmol) se disolvió en ortoacetato de trietilo (24 ml). Se añadió pTSA monohidrato (0,068 g, 0,359 mmol) y la reacción se agitó a 140oC durante una noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó por succión a temperatura ambiente durante 2 horas para dar el compuesto del título (1,58 g, 54% de rendimiento @ 100% de pureza UV) como un sólido blanco. Tr = 2,07min m/z (ES+) (M+H+) 246/248.

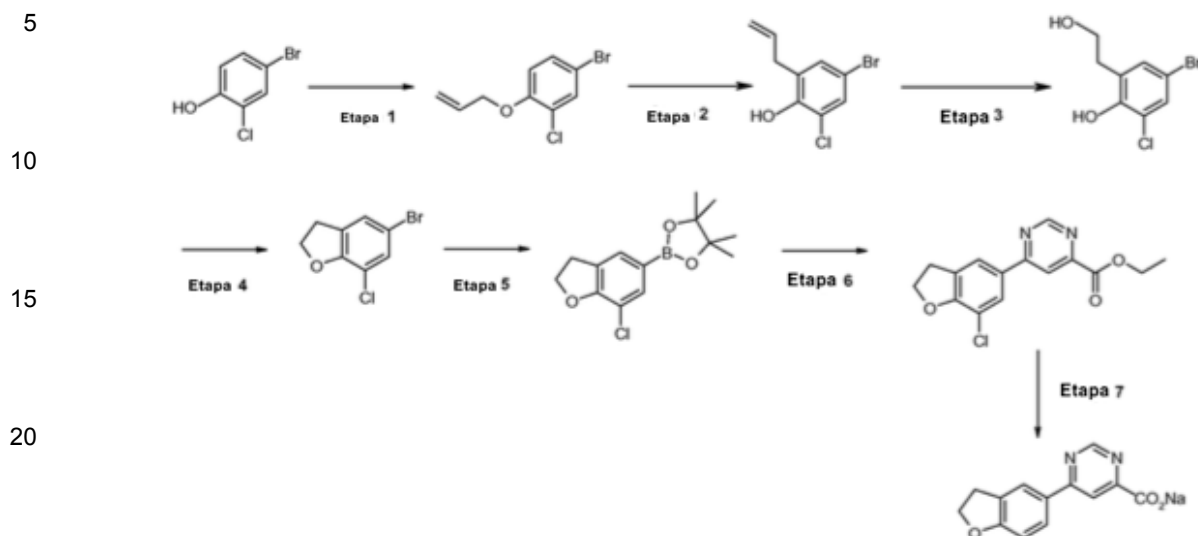
En referencia al Esquema de Reacción 20, Etapas 4, 5 y 6 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	289,68	[M+H] ⁺ = 290/292, 100% @ ta = 3,42 min

Ejemplo 21

Esquema de reacción 21



En referencia al Esquema de Reacción 21, Etapa 1. A una solución de 4-bromo-2-clorofenol (10,0 g, 48,0 mmol) en un DMF anhidro (30 ml) se añadió a una suspensión agitada de hidruro de sodio (2,31 g, 58,0 mmol) en DMF (20 ml) enfriada a 0°C bajo nitrógeno durante 15 min, y la agitación continuó durante 30 min. Se añadió 3-bromoprop-1-eno (7,00 g, 58,0 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 3 d. NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) se añadió durante 10 min con enfriamiento con hielo, y la mezcla se concentró. El residuo se trató con agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 120 ml). Los extractos orgánicos combinados secos (Na₂SO₄) se concentraron para dar un aceite que contenía DMF. Una solución del aceite en acetato de etilo (100 ml) se lavó con agua (100 ml) y la capa orgánica seca (Na₂SO₄) se concentró para dar el compuesto deseado (11,6 g, 87% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ H (500 MHz, CDC13) 7,50 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,40, 8,77 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 6,04 (ddt, J = 5,10, 10,38, 17,14 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 1,44, 17,26 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 1,33, 10,57 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,10 Hz, 2H).

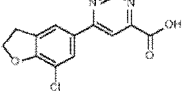
En referencia al Esquema de Reacción 21, Etapa 2. Una solución de 1-alilo-4-bromo-2-cloro-benceno (90%, 11,6 g, 42 mmol) en mesitileno (200 ml) se calentó bajo nitrógeno durante 48 h a 190 °C con agitación. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (elución: 0-10% de EtOAc-heptano) para proporcionar el compuesto deseado (4,66 g, 36% de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr (3 min) = 2,22 min m/z (ES+) (M+H+) 245, 247.

En referencia al Esquema de Reacción 21, Etapa 3. Periodato de sodio (9,04 g, 42,3 mmol) se añadió a una mezcla agitada de 2-alilo-4-bromo-6-cloro-fenol (5,23 g, 21,1 mmol), THF (100 ml) y agua (100 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió 5 min, tetróxido de osmio (13,5 ml de una solución 0,157 M en agua, 2,1 mmol) y la agitación continuó durante 1,5 h. La mezcla se vertió en salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y la combinaron, se secaron (Na₂SO₄) los extractos orgánicos se concentraron para dar un aceite oscuro. Una solución agitada del aceite oscuro en metanol (100 ml) bajo nitrógeno se enfrió a 0° C, y se trató con borohidruro de sodio (2,40 g, 63,4 mmol) en pequeñas porciones durante 20 min, manteniendo la temperatura entre 0 y 10 °C. Después de agitarse durante 16 h, la mezcla se concentró, se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 M (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (elución: 5-40% de EtOAc-heptano) para proporcionar el compuesto deseado (1,60 g, 27% de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr (3 min) = 1,81 min m/z (ES+) (M+H+) 249, 251.

En referencia al Esquema de Reacción 21, Etapa 4. DIAD (1,52 ml, 7,70 mmol) se añadió a una solución agitada de 4-bromo-2-cloro-6-(2-hidroxi-etilo)fenol (1,49 g, 5,92 mmol) y trifetilfosfina (2,02 g, 7,70 mmol) en THF seco (1,5 ml) en atmósfera de nitrógeno, con refrigeración con hielo. Después de agitarse durante 16 h a ta, la solución se evaporó y se purificó el aceite residual mediante cromatografía en columna (elución: 0-10% de EtOAc-heptano) proporcionó el compuesto deseado (1,20 g, 68% de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr (3 min) = 2,27 min m/z (ES+) no ionización.

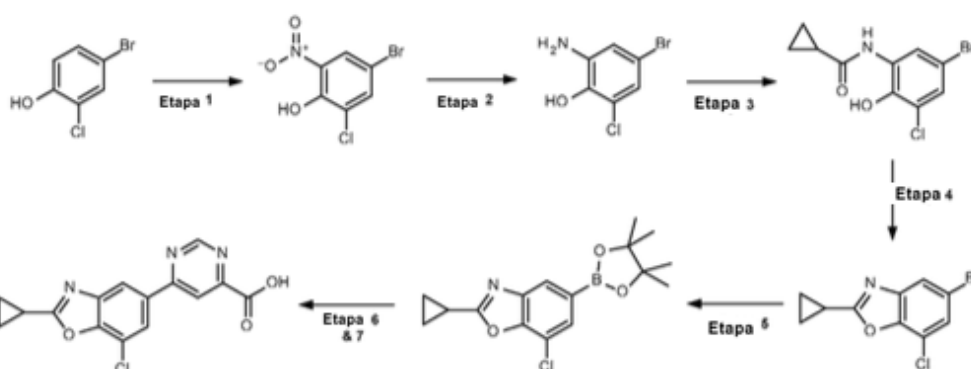
En referencia al Esquema de Reacción 21, etapas 5, 6 y 7 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	276,03	[M+H] ⁺ = 277/279, 100% @ ta = 3,53 min

Ejemplo 22

Esquema de reacción 22



En referencia al Esquema de Reacción 22, Etapa 1, 4-Bromo-2-clorofenol (14,0 g, 0,067 mol) se disolvió en ácido acético (75 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido nítrico (70%, 8,00 ml, 0,145 mol) gota a gota durante aprox 30 min manteniendo la temperatura a aproximadamente 20-22 °C. Después de 1 h a ta, la mezcla de reacción se transfirió con cuidado a través de pipeta sobre aprox 100 ml de hielo. Una vez que el hielo se había derretido el precipitado amarillo se filtró, se lavó con un volumen muy pequeño de agua. El sólido amarillo se secó bajo succión. La purificación por cromatografía rápida en seco (elución: 0-50% de DCM-heptano) proporcionó el compuesto deseado (12,0 g, 70% de rendimiento) como un polvo amarillo. δ H (500 MHz, DMSO) 11,35 (br s., 1 H) 8,09 (d, J = 2,52 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,52 Hz, 1 H); Tr (3 min) = 1,97 min m/z (ES⁺) no ionización.

En referencia al Esquema de Reacción 22, Etapa 2, 4-Bromo-2-cloro-6-nitrofenol (12,0 g, 47,5 mmol) se disolvió en etanol (350 ml). Se añadieron agua (80 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (80 ml), seguido de polvo de hierro (21,2 g, 380 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y se filtró a través de una almohadilla de prelavado de celite, lavando con 100 ml de EtOH, seguido por un exceso de EtOAc (aprox 1,5l) hasta que el líquido corrió claro. El filtrado se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. Se añadió EtOAc (aprox 400 ml) al residuo acuoso y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (100 ml). Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc (2 x 150 ml). Los orgánicos combinados se filtraron para eliminar un sólido de color marrón pálido y se evaporaron a sequedad para dar un sólido púrpura. Cromatografía flash seca (elución: 0-30% de EtOAc-heptano) proporcionó el compuesto deseado (6,5 g, 61% de rendimiento) como un sólido pálido. δ H (500 MHz, DMSO) 9,01 (br. s., 1 H) 6,71 (d, J = 2,36 Hz, 1 H) 6,66 (d, J = 2,36 Hz, 1 H) 5,23 (br. s., 2 MARIDO); Tr (3 min) = 1,70 min m/z (ES⁺) (M+H)⁺ = 222, 224, 226.

En referencia al Esquema de Reacción 22, Etapa 3, 2-amino-4-bromo-6-clorofenol (2,04 g, 9,18 mmol) se disolvió en DCM (anhidro, 30 ml). Se añadió trietiloamina (1,6 ml, 11,5 mmol) se añadió y la reacción se agitó a ta durante 1 h bajo nitrógeno. La reacción se enfrió en un baño de hielo durante cloruro de 15 min y luego ciclopropanocarbonilo (0,700 ml, 7,65 mmol) se añadió gota a gota durante un período de 20 min. La reacción se dejó calentar gradualmente a ta y se agitó durante 2 h a ta. La reacción se enfrió en un baño de hielo y un 0,2 eq extra. cloruro de ácido se añadió gota a gota. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 2 h. Se añadió DCM (20 ml) a la reacción seguido de agua (50 ml). Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado que se llevó adelante sin purificación adicional.

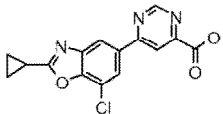
En referencia al Esquema de Reacción 22, Etapa 4. A crudo 4: 1: 1 mezcla de N-(5-bromo-3-cloro-2-hidroxifenilo) ciclopropanocarboxamida, 2-amino-4-bromo-6-clorofeniliciclopropanocarboxilato y 4-bromo-2-cloro-6-

ciclopropaneamido

fenilciclopropanocarboxylate (2,77 g) se disolvió en tolueno (30 ml). Se añadió TsOH monohidrato (2,54 g, 13,4 mmol) y la reacción se agitó a 115 oC durante 16 h. La reacción se enfrió a ta y se concentró para dar un aceite marrón. El residuo se re-disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (3 x 100 ml), agua (3 x 100 ml), salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y concentración dieron un aceite marrón. La cromatografía en columna (elución: 0-10% de EtOAc-heptano) proporcionó el compuesto deseado (1,18 g, 42%) como un sólido cristalino naranja. δ H (500 MHz, DMSO) 7,85 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 1,58 Hz, 1 H) 2,27-2,40 (m, 1 H) 1,08-1,38 (m, 4 H); Tr (3 min) = 2,38 min m/z (ES+) (M+H) + 272, 274.

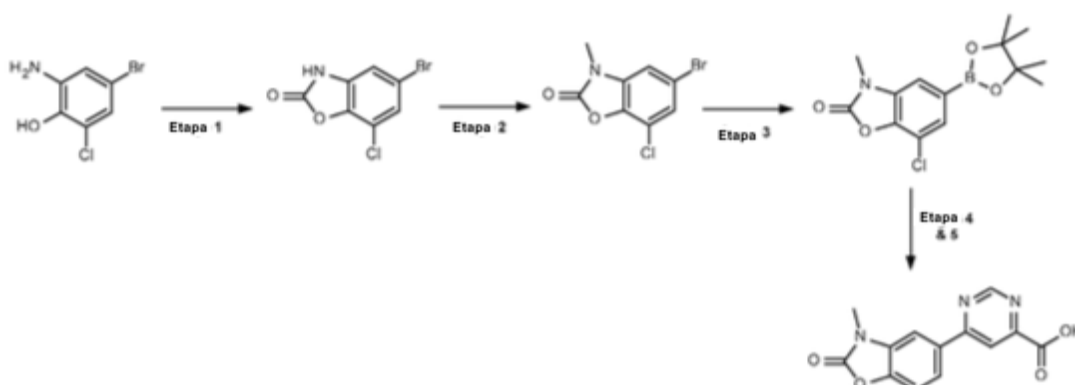
En referencia al Esquema de Reacción 22, etapas 5, 6 y 7 se llevaron a cabo como se describe en Esquema de Reacción 15.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	315,72	[M+H] + = 316/318, 100% @ ta = 3,84 min

Ejemplo 23

Esquema de reacción 23

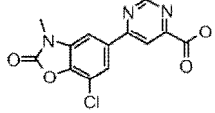


En referencia al Esquema de Reacción 23, Etapa 1, 2-amino-4-bromo-6-clorofenol (2,50 g, 11,2 mmol) se disolvió en THF (30 ml). Se añadió CDI (2,73 g, 16,9 mmol) y la reacción se agitó a 65 oC. Después de 2 h la reacción se enfrió a ta y se concentró para dar un sólido naranja. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), HCl 2 M (3 x 50 ml), agua (100 ml) y salmuera (20 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y la concentración produjeron el compuesto deseado (2,7 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. δ H (500 MHz, DMSO-d₆) 12,01 (br s, 1 H...) 7,44 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 1,73 Hz, 1 H); Tr (3 min) = 1,87 min m/z (ES-) (MH)-246, 248.

En referencia al Esquema de Reacción 23, Etapa 2. 5-Bromo-7-cloro-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (0,60 g, 2,4 μ mol) se disolvió en DMF anhidro (10 ml) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidruro sódico (60% en aceite, 0,15 g, 3,6 mmol) en porciones y la reacción se agitó en el baño de hielo durante 1 h. Se añadió yoduro de metilo (0,18 ml, 0,29 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se enfrió en un baño de aguanieve. Agua (5 ml) se añadió cuidadosamente seguido de EtOAc (20 ml). Las capas se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron (MgSO₄). La filtración y concentración dieron un aceite incoloro. La cromatografía en columna (elución: 0-20% de EtOAc-heptano) proporcionó el compuesto deseado (540 mg, 85% de rendimiento) como un sólido de color rosa. δ H (500 MHz, CDC₁₃) 7,30 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 1,73 Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H); Tr (3 min) = 1,97 min m/z (ES+) No ionización.

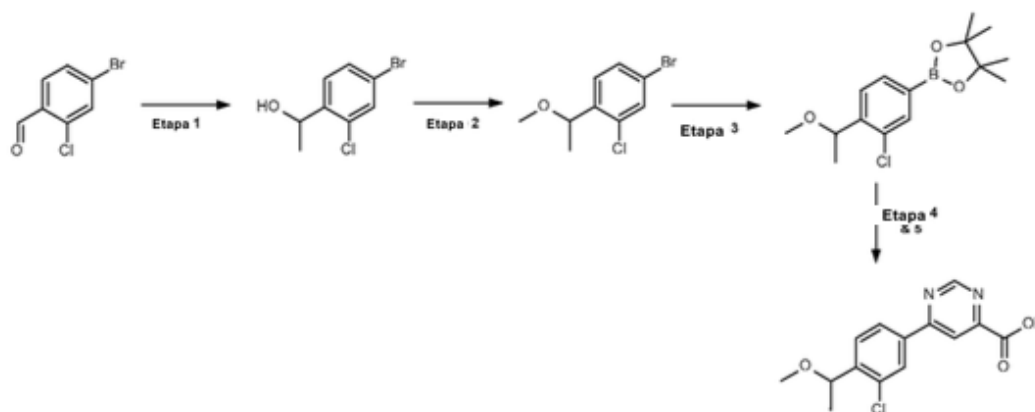
En referencia al Esquema de Reacción 23, etapas 3, 4 y 5 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	305,68	[M+H] ⁺ = 306/308, 98% @ ta = 3,35 min

Ejemplo 24

Esquema de reacción 24

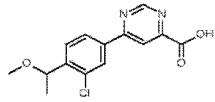


En referencia al Esquema de Reacción 24, Etapa 1. Bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno/THF, 1,5 ml, 0,046 mol) se añadió gota a gota durante 1 hora a una solución fría agitada (-78° C) de 4- bromo-2- clorobenzaldehído (5,0 g, 0,023 mol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó a esta temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de este tiempo, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser agitada durante otras 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C en un baño de hielo y se agitó durante 10 minutos antes de añadirse cloruro de amonio saturado (40 ml) gota a gota y se continuó agitando a esta temperatura durante otros 10 minutos antes de dejarse calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 ml), la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (100 ml), y salmuera (100 ml) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: acetato de etilo 10%, 90% heptanos) para dar el compuesto deseado (4,33 g, 81% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ H (500 MHz, DMSO) 7,64 (d, J = 1,58 Hz, 1 H) 7,49-7,60 (m, 2 H) 5,47 (d, J = 3,00 Hz, 1 H) 4,96 (dd, J = 6,07, 2,60 Hz, 1 H) 1,28 (d, J = 6,31 Hz, 3 H).

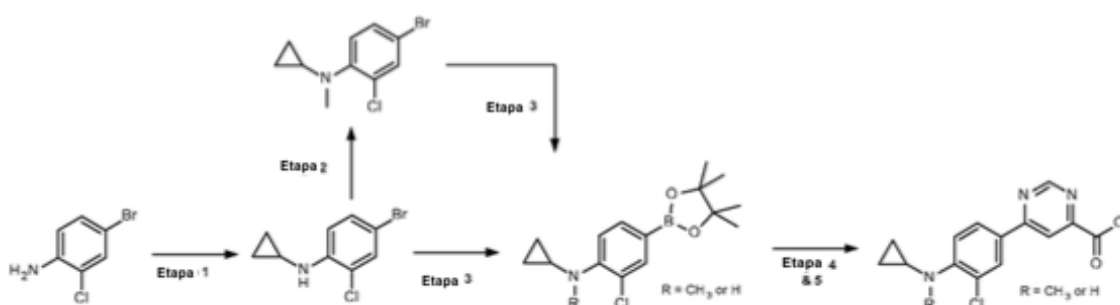
En referencia al Esquema de Reacción 24, Etapa 2. Se añadió hidruro sódico (60% en aceite, 0,38 g, 9,6 mmol) en porciones durante 5 minutos a una solución enfriada (0° C), agitada de 1-(4-bromo-2-clorofenilo)etan-1-ol (1,5 g, 6,4 mmol) en DMF (15 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, se añadió yoduro de metilo (0,48 ml, 7,6 mmol) en una porción y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente antes de ser agitada durante otras 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (15 ml) durante 10 minutos y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera (10 ml) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse para dar el compuesto deseado (1,5 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo. δ H (500 MHz, DMSO) 7,71 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,35, 1,89 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 4,63 (q, J = 6,46 Hz, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 1,26-1,38 (m, 3 H).

En referencia al Esquema de Reacción 24, etapas 3, 4 y 5 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Estructura	Peso molecular	Masa Sp ec Resultado
	292,72	[M+H] ⁺ = 293/295, 99% @ ta = 3,72 min

Ejemplo 25

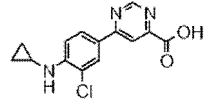
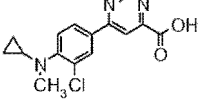
Esquema de reacción
25

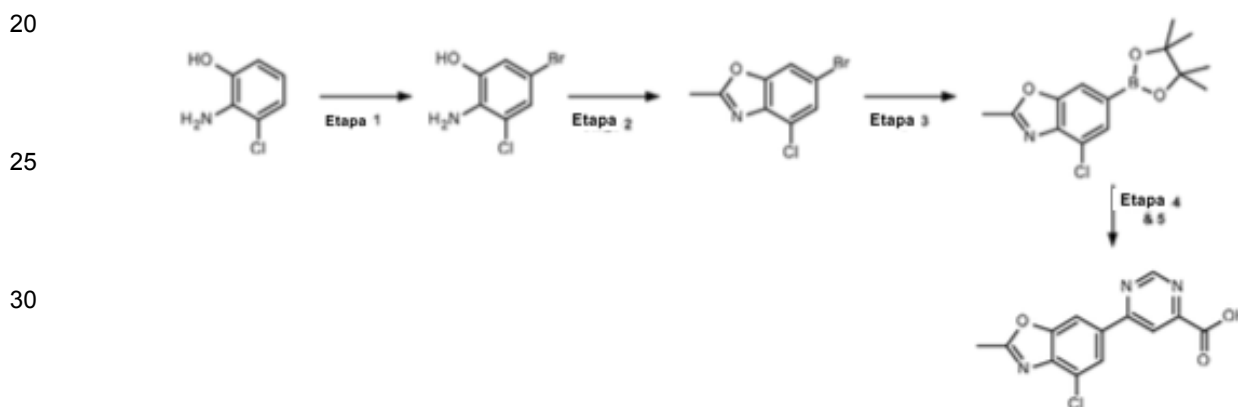
En referencia al Esquema de Reacción 25, Etapa 1. [(1-etoxiciclopropilo)oxi](trimetilo)silano (5,6 ml, 27,85 mmol) se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución agitada de 4-bromo-2-cloroanilina (5,0 g, 24,22 mmol) en una mezcla de metanol (50 ml) y ácido acético (95 ml) y la solución resultante se calentó a 70°C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Después, el residuo resultante se disolvió en THF (25 ml) y se añadió gota a gota a una solución enfriada (0° C) y agitada de borohidruro de sodio (1,87 g, 49,4 mmol) y (éter dietílico) boro (trifluoro) (6,2 ml, 48,9 mmol) en THF (50 ml). Se calentó entonces la mezcla resultante a 70°C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción resultante se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) antes de extraerse con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó en una Biotage Isolera (acetato de etilo 5%, 95% heptanos) para dar el compuesto deseado (4,8 g, 76% de rendimiento) como un aceite incoloro. Tr = 2,44 min m/z (ES⁺) (M+H⁺) 246/248.

En referencia al Esquema de Reacción 25, se añadió la Etapa 2. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 0,29 g, 7,28 mmol) en una porción a una solución enfriada (0° C) agitada de 4-bromo-2-cloro-N-ciclopropiloanilina (1,4 g, 5,68 mmol) en DMF seca (35 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 minutos. Después de este tiempo, se añadió yodometano (0,35 ml, 5,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de dejarse calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y la capa orgánica lavada secuencialmente con agua (75 ml) y salmuera (75 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida seca (elución: heptanos 100%) para dar el compuesto deseado (1,44 g, 78% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ H (500 MHz, DMSO) 7,56 (d, J = 2,36 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,67, 2,36 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,67 Hz, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,53-2,58 (m, 1 H), 0,63-0,69 (m, 2 H), 0,27-0,33 (m, 2 H).

En referencia al Esquema de Reacción 25, Etapas 3, 4 y 5 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

	Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
5		289,72	[M+H] ⁺ = 290/292, 98% @ ta = 3,77 min
10		303,75	[M+H] ⁺ = 304/306, 100% @ ta = 4,40 min

15 **Ejemplo 26**Esquema de reacción
26

40

45

En referencia al Esquema de Reacción 26, se añadió la Etapa 1. Bromo (0,54 ml, 10,4 mmol) gota a gota a una solución enfriada (0° C) y agitada de 2-amino-3-clorofenol (1,0 g, 6,97 mmol) en DCM (50 ml) y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y bromo (0,11 ml, 2,09 mmol) se añadió antes de ser calentada a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, se suspendió en DCM (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), antes de ser secada (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto deseado (1,0 g, 64% de rendimiento) como un sólido rojo. δ H (500 MHz, DMSO) 10,13 (br. s., 1 H), 6,89 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 4,82 (br. s., 2 H).

50

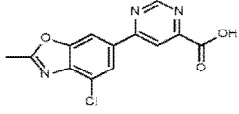
55

En referencia al Esquema de Reacción 26, Etapa 2. Se añadió p-tolueno ácido sulfónico (0,02 g, 0,12 mmol) en una porción a una solución agitada de 2-amino-5-bromo-3-clorofenol (0,9 g, 4,05 mmol) en ortoacetato de trietilo (10 ml) y la reacción de mezcla resultante se calentó a 140°C y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (10 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml) antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó en una Biotage Isolera (acetato de etilo 0%, 100% de heptanos hasta 40% de acetato de etilo al, 60% de heptanos) para dar el compuesto deseado (0,68 g, 48% de rendimiento) como un sólido rojo. δ H (500 MHz, CDC₁₃) 7,58 (d, J = 1,42Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,58Hz, 1H), 2,61-2,73 (m, 3H).

En referencia al Esquema de Reacción 26, Etapas 3, 4 y 5 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 15.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe arriba.

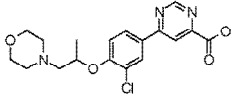
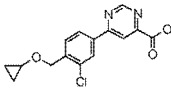
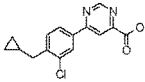
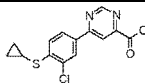
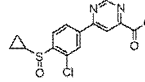
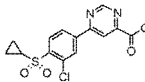
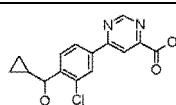
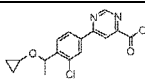
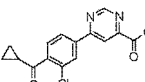
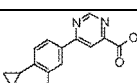
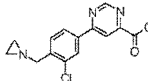
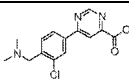
60

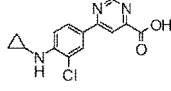

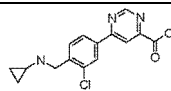
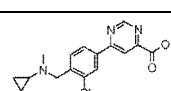
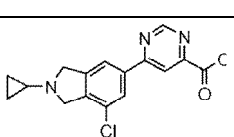
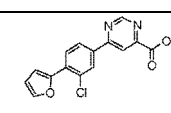
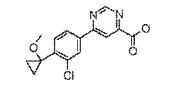
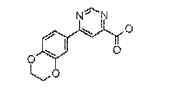
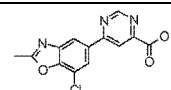
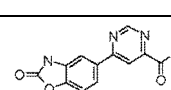
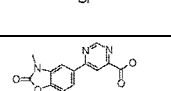
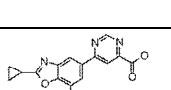
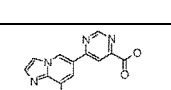
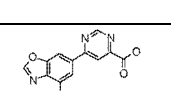
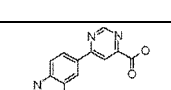
Estructura	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
	289,67	[M+H] ⁺ = 290/292 100% @ ta = 3,26 min

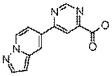
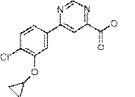
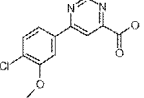
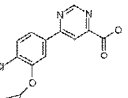
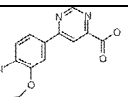
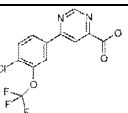
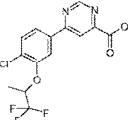
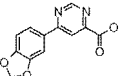
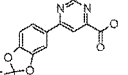
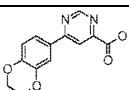
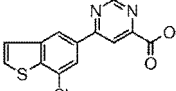
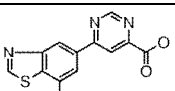
Ejemplo 27

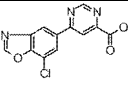
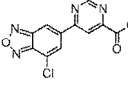
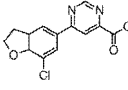
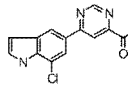
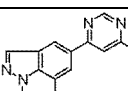
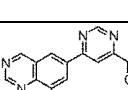
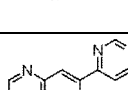
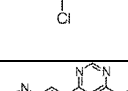
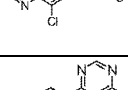
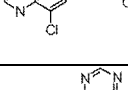
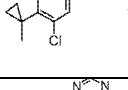
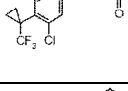
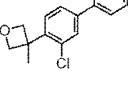
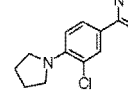
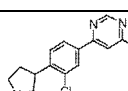
5

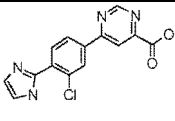
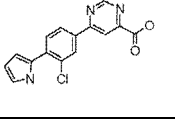
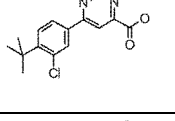
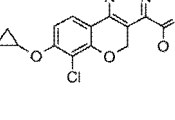
Los siguientes compuestos se pueden preparar sustancialmente como se describe anteriormente.

	6-(3-cloro-4-[[1-(morfolina-4-ilo)propan-2-ilo]oxi]fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[3-cloro-4-(ciclopropoximetilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[3-cloro-4-(ciclopropilometilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[3-cloro-4-(ciclopropilosulfanyl)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[3-cloro-4-(ciclopropanosulfinilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[3-cloro-4-(ciclopropanosulfonilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-{3-cloro-4-[ciclopropilo(hidroxi)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[3-cloro-4-(1-ciclopropoxietilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(3-cloro-4-ciclopropanocarbonilfenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(3-cloro-4-ciclopropilofenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[4-(aziridina-1-ilmetilo)-3-clorofenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-{3-cloro-4-[(dimetiloamino)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico

	6-[3-cloro-4-(ciclopropiloamino)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-{3-cloro-4-[ciclopropilo(metilo)amino]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-{3-cloro-4-[(ciclopropiloamino)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(3-cloro-4-{[ciclopropilo(metilo)amino]metilo}fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-cloro-2-ciclopropilo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[3-cloro-4-(furan-2-ilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[3-cloro-4-(1-metoxiciclopropilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-cloro-2-metilo-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-cloro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-cloro-2-ciclopropilo-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-{8-cloroimidazo[1,2-a]piridina-6-ilo}pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(4-cloro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(quinolina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico

	6-(pirazolo[1,5-a]piridina-5-ilo)pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(4-cloro-3-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(4-cloro-3-metoxifenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[4-cloro-3-(propan-2-iloxi)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[4-cloro-3-(2-metilpropoxi)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-{4-cloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)oxi]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-clorobenzo[d]tiazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico

	6-(7-clorobenzo[d]oxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-cloro-2,3,3a,7a-tetrahidrobenzofuran-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-cloro-3a,7a-dihidro-1H-indol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-cloro-1-metilo-3a,7a-dihidro-1H-indazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(8-cloroquinazolin-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(5-cloroquinazolin-7-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(8-cloroquinoxalina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(7-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(3-cloro-4-(1-metilciclopropilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(3-cloro-4-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(3-cloro-4-(3-metiloxetan-3-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(3-cloro-4-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(3-cloro-4-(pirrolidina-3-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(3-cloro-4-(pirrolidina-2-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico

	6-(3-cloro-4-(1H-imidazol-2-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(3-cloro-4-(1H-pirrol-2-ilo)fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	6-(4-terc-butilo-3-clorofenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico
	7-cloro-8-ciclopropoxi-5H-cromeno[4,3-d]pirimidina-4-ácido carboxílico

Ejemplo 28

Un procedimiento generalizado para la supervisión de hidroxilación de L-quinurenina (KYN) para formar el producto 3-hidroxi-quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS se describe a continuación. El producto se cuantifica por múltiples reacción de supervisión usando MS.

5

Reactivos clave:

Compuesto: Concentraciones de reserva: 10 mM en 100% de DMSO

Línea celular: Línea celular CHO GST HIS KMO, Células 1E4/pocillo/100µl en placa de 96 pocillos de células

10 Sustrato: L-quinurenina (Sigma: Cat nº K3750, concentración de reserva: 10 mM en 100 mM de tampón de fosfato potásico, pH 7,4)

Condiciones del ensayo:

15 Medio: OptiMem (medio con suero reducido 1x, +L-glutamina + HEPES-fenol rojo; GIBCO: Cat nº 11058)
 Volumen de ensayo: 200 µl
 Formato de placa: Placa de 96 pocillos, transparente (Corning)
 20 Dispositivo de lectura: producto (3OH-KYN) cuantificación usando el producto específico MRM
 Lector: LC/MS/MS

Protocolo del ensayo:

- 25
- Preparar una dilución en serie (factor 3) de compuesto en 100% DMSO (parte superior de concentración = 6,67mM, 100% DMSO) [8 puntos: 6,67mM; 2,22mM; 0,74 mM; 0,247mM; 0,082mM; 0,027mM; 0,009mM; 0,003 mM]
 - Preparar solución concentrada de 300 veces de cada concentración de compuesto (concentración superior 22,22 µM, 0,3% DMSO) en medio OptiMem [22,2 µM; 7,41 µM; 2,47M; 0,82 µM; 0,27 µM; 0,09 µM; 0,03 µM; 0,01 µM]
 - Preparar sustrato (10 mM) a una concentración de 1,1 mM en medio
 - Medio de la placa de células se extrae
 - Células se lavan con OptiMem (100 µl/pocillo) y se extraen de nuevo
 - 30 Mezcla de ensayo: 90 µl OptiMem/pocillos 90µl compuesto/pocillo de cada concentración [concentración superior del compuesto final: 10 µM; 0,15% DMSO] [concentración inferior de compuesto final: 0,004 µM; 0,15% DMSO]
 - preincubación: 30 minutos a 37°C
 - añadir 20 µl/pocillo de la solución de sustrato 1,1 mM (concentración final de ensayo: 100 µM)
 - control positivo: 200 µl OptiMem
 - 40 control negativo: 180 µl OptiMem + 20 µl de sustrato 1,1 mM
 - incubar ~ 24 horas a 37°C
 - transferencia de 100 µl de cada pocillo en una placa transparente de 96 pocillos (Corning)

- añadir 100 µl/pocillo 10% ácido tricloroacético (TCA) en agua
- placa de centrifugado durante 3 min a 4000 rpm
- detectar el producto por LC/MS (inyección de 50 µl/pocillo; sobrellenado de 2,5 veces del bucle de muestra de 20 µl)

5

Análisis de los datos: Cl_{50} se calculan utilizando algoritmo de ajuste automático (A + Análisis).

Ejemplo 29

10 Un método de monitoreo de hidroxilación de L-quinurenina (KYN) para formar el producto 3-hidroxi-quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS se describe a continuación. El producto se cuantifica mediante la monitorización de reacción múltiple.

Reactivos clave:

15 Compuesto: Concentraciones de reserva: 10 mM en DMSO al 100%
 Enzima: Enzima KMO preparado a Evotec a través de aislamiento de mitocondrias a partir de células CHO-GST HIS KMO
 20 Sustrato: L-quinurenina (Sigma: Cat nº K3750)
 [concentración de reserva: 10 mM en tampón de fosfato potásico 100 mM, pH 7,4]

Condiciones del ensayo:

25 Tampón: 100 mM de fosfato de potasio, pH 7,4, 200 µM NADPH, 0,4 U/ml G6P-DH (glucosa 6-deshidrogenasa de fosfato), 3 mM G6P (D-glucosa 6-fosfato)
 Volumen Ensayo: 40 µl
 Formato de placa: placa de 384 pocillos, transparente (Matrix)
 Dispositivo de lectura: cuantificación de producto (3OH-KYN) usando el producto específico MRM
 30 Lector: LC/MS/MS

Protocolo del ensayo:

- Preparar una dilución en serie (factor 3) de compuesto en 100% DMSO (parte superior de concentración = 10 mM, 100% DMSO) [8 puntos: 10 mM; 3,33mM; 1,1 mM; 0,37mM; 0,12 mM; 0,04 mM; 0,0137mM; 0,0045mM, 0,0015mM]
- Preparar la solución concentrada de 3,33 veces de cada concentración de compuesto (concentración superior 300 µM, 3% de DMSO) en tampón de ensayo [concentraciones: 300 µM; 100 µM; 33,3 µM; 11,1 µM; 3,70 µM; 1,23 µM; 0,41 µM; 0.137 µM]
- Preparar sustrato (10 mM) a una concentración de 1 mM en tampón de ensayo
- Mezcla de ensayo: 4 µl compuesto/pocillo de cada concentración + 24 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl enzima humana KMO + 4 µl 1 mM sustrato (concentración final = 100 µM) [concentración superior del compuesto final: 30 µM; 0,3% de DMSO] [concentración inferior del compuesto final: 0,0137 µM; 0,3% de DMSO]
- Control positivo: 4 µl 50 µM FCE28833 en tampón de ensayo [0,5% de DMSO] (concentración de ensayo final = 5 µM) + 24 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl enzima humana KMO + 4 µl de sustrato 1 mM (concentración final = 100 µM)
- Control negativo: 28 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl enzima humana KMO + 4 µl de sustrato 1 mM (concentración final = 100 µM)
- Incubar 400min a TA
- Añadir 40 µl/pocillo 10% de ácido acético de tricloro en agua para detener el ensayo y precipitado de proteína
- Placa centrífuga durante 3 min a 4000 rpm
- Detección del producto por LC/MS (inyección de 50 µl/pocillo; sobrellenado de 2,5 veces del 20 µl de bucle de muestra)

55

Análisis de los datos: Cl_{50} se calculan utilizando algoritmo de ajuste automático (A + Análisis).

Ejemplo 30

60 Se describe un método de hidroxilación de monitoreo de L-quinurenina (KYN) para formar 3-hidroxi-quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS. El producto se cuantifica mediante la monitorización de reacción múltiple (método MRM).

Reactivos clave:

ES 2 765 805 T3

5 Compuesto: Concentraciones de reserva: 10 mM en 100% de DMSO
 Enzima: Enzima KMO preparada a Evotec de hígado de ratón (4-6 semanas de edad) a
 través de aislamiento de mitocondrias como se describe en la literatura
 Sustrato: L-quinurenina (Sigma: Cat nº K3750, concentración de reserva: 10 mM en 100 mM de
 tampón de fosfato de potasio, pH 7,4)

Condiciones del ensayo:

10 Tampón: 100 mM de fosfato de potasio, pH 7,4, 200 µM NADPH, 0,4 U/ml G6P-DH (glucosa 6-
 deshidrogenasa de fosfato), 3 mM G6P (D-glucosa 6-fosfato)
 Volumen de Ensayo: 40 µl
 Formato de placa: placa de 384 pocillos, transparente (Matrix)
 Dispositivo de lectura: cuantificación de producto (3OH-KYN) usando el producto específico MRM
 15 Lector: LC/MS/MS

Protocolo del ensayo:

20 Preparar una dilución en serie (factor 3) de compuesto en 100% de DMSO (concentración superior = 10 mM,
 100% de DMSO) [8 puntos: 10 mM; 3,33mM; 1,11 mM; 0,37mM; 0,12 mM; 0,04 mM; 0,0137mM; 0,0045mM,
 0,0015mM]
 Preparar la solución concentrada de 3,33 veces de cada concentración de compuesto (concentración superior
 300 µM, 3% de DMSO) en tampón de ensayo [concentraciones: 300 µM; 100 µM; 33,3 µM; 11,1 µM; 3,70 µM;
 1,23 µM; 0,41 µM; 0,137 µM]
 25 Preparar sustrato (10 mM) a una concentración de 1 mM en tampón de ensayo
Mezcla de ensayo: 4 µl de compuesto/pocillo de cada concentración + 24 µl ensayo/tampón/pocillo + 8 µl enzima
 de ratón KMO + 4 µl de sustrato de 1 mM (concentración final = 100 µM) [concentración superior del compuesto
 final: 30 µM; 0,3% de DMSO] [concentración inferior del compuesto final: 0,0137 µM; 0,3% de DMSO]
Control positivo: 4 µl 50 µM FCE28833 en tampón de ensayo, DMSO al 0,5% [concentración de ensayo final = 5
 30 µM] + 24 µl ensayo-tampón/pocillo + 8µl enzima de ratón KMO + 4 µl de sustrato 1 mM [concentración final = 100
 µM]
Control negativo: 28 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8µl de enzima de ratón de KMO + 4 µl de sustrato de 1mM
 [concentración final = 100 µM]
 35 Incubar 40 min a TA
 Añadir 40 µl/pocillo 10% ácido acético de tricloro en agua para detener el ensayo y precipitar la proteína + placa
 centrífuga durante 3 min a 4000 rpm
 Detección del producto por LC/MS (inyección de 20 µl/pocillo, sobrellenado de 2 veces del bucle de muestra de
 10µl)

40 **Análisis de los datos:** Cl_{50} 's se calculan utilizando algoritmo de ajuste automático (A + Análisis).

	Nombre IUPAC	%inhibición 10µM*
45	6-(4-cloro-3-metoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	99,62
	6-(3-amino-4-cloro-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	101,01
50	6-[4-cloro-3-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenilo]-pirimidina-4-ácido carboxílico piridina-3-ilamida	88,39
	6-[4-cloro-3-(2-morfolina-4-ilo-etoxi)-fenilo]-pirimidina-4-ácido carboxílico de sal clorhidrato	61,41
	6-(3-cloro-4-isopropilo-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
55	6-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
	6-(3-cloro-4-isopropoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
	6-(3-cloro-4-isopropoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	70
60	6-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)-2-metilo-pirimidina-4-ácido carboxílico	96
	6-(3-cloro-4-ciclopentiloxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	97
	6-(3-cloro-4-trifluormetoxi-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
65	6-(3-fluoro-4-isopropilo-fenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	85

	Nombre IUPAC	%inhibición 10uM*
5	6-quinolina-6-ilo-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
	6-(8-cloro-croman-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
	6-(7-cloro-benzofuran-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
	6-[3-cloro-4-(pirrolidina-3-ilo)-fenilo]-pirimidina-4-ácido carboxílico	80
10	6-(8-cloro-1-metilo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
	6-(8-cloroquinolina-6-ilo)-pirimidina-4-carboxilato	100
	N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]bencenosulfonamida	73
	N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]-4-fluorobenceno-1-sulfonamida	98
	N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]-4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	88
15	N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	77
	N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo]-2-fluorobenceno-1-sulfonamida	96
	N-[6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-ilo] ciclopropanosulfonamida	33
	6-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-ilo)-pirimidina-4-carboxilato	100
	6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-5-metilopirimidina-4-carboxilato	100
20	6-[3-cloro-4-[2-(morfolina-4-ilo)etoxi]fenilo]pirimidina-4-carboxilato	99
	6-[3-cloro-4-(ciclopropilometoxi)fenilo]pirimidina-4-carboxilato	101
	6-[3-cloro-4-(oxetan-3-ilo)fenilo]pirimidina-4-carboxilato	100
	4-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidina-7-ona	100
	6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-5-(hidroximetilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
25	4-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-5H,6H,8H-pirano[3,4-d]pirimidina-8-ona	100
	[(2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahydroxyoxan-2-ilo]metilo 6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)-pirimidina-4-carboxilato	102
	6-[3-cloro-4-(metilosulfanilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico	103
	6-[3-cloro-4-(metilosulfinilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico	100
30	6-[3-cloro-4-(metilosulfonilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico	100
	6-{3-cloro-4-[ciclopropilo(hidroxi)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico	90
	6-(3-cloro-4-ciclopropanocarbonilfenilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	101
	6-[3-cloro-4-(metoximetilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico	105
	6-[3-cloro-4-(1-metoxietilo)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico	101
35	6-{3-cloro-4-[(dimetiloamino)metilo]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico	65
	6-[3-cloro-4-(ciclopropiloamino)fenilo]pirimidina-4-ácido carboxílico	101
	6-{3-cloro-4-[ciclopropilo(metilo)amino]fenilo}pirimidina-4-ácido carboxílico	96
	6-(3-cloro-4-(pirrolidina-1-ilo)fenilo)pirimidina-4-ácido carboxílico	100
40	6-(7-cloro-2-metilo-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	102
	6-(8-cloroquinoxalina-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	102
	6-(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	102
	6-(7-cloro-2-ciclopropilo-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
	6-(4-cloro-2-metilo-1,3-benzoxazol-6-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	102
	6-(7-cloro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	100
45	6-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilo)-pirimidina-4-ácido carboxílico	101

* Una parte de la actividad de las amidas puede ser debido a la contribución de precursor de ácido.

Ejemplo 32: Procedimientos generales

- 50 **Método A.** Acoplamiento de amida. A una solución de ácido carboxílico (1 eq) en DMF se le añadieron EDC.HCl (1 eq) y HOBt (1 a 1,2 eq) o HATU (1 a 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos después de cuyo tiempo se añadió la amina apropiada (1 eq). La reacción se controló por LCMS a la terminación después de lo cual la mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (x 2), heptano (x 2) y se secó a vacío para dar el compuesto objetivo. Si
- 55 no se formó un precipitado de la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (x 2), NaCl acuoso saturado (x 2), se secó (Na₂SO₄ o MgSO₄) y el disolvente se eliminó en vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ultrarrápida, HPLC prep, o una combinación de ambos.
- 60 **Método B.** Acoplamiento de amida. A una solución de ácido carboxílico (1 eq) en DCM (20 vol) bajo nitrógeno se añadieron cloruro de oxalilo (3 eq) y 1 gota de DMF (cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos después de lo cual los disolventes se eliminaron a vacío. Se
- 65 añadió DCM (20 vol) o THF (20 vol), seguido de la amina requerida (1 a 3 eq) y trietiloamina (2 eq) o DIPEA (1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS a completación después de lo cual se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y la capa orgánica

se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ o MgSO₄ y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ultrarrápida, HPLC prep, una combinación de ambas o por trituración con un disolvente apropiado.

5 **Método C.** Acoplamiento de amida. A una solución de ácido carboxílico (1 equiv) en DMF se le añadieron EDC.HCl (1 eq) y HOBt (1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos después de cuyo tiempo se añadió la amina apropiada. La reacción se controló por LCMS. Después de la finalización la mezcla de reacción se vertió en agua después de lo cual un precipitado salió de la solución y se filtró, se lavó con agua, heptano y se secó a vacío para dar el compuesto objetivo o si no se formó un precipitado de la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, NaCl acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄ o MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ultrarrápida, HPLC prep, o una combinación de ambos.

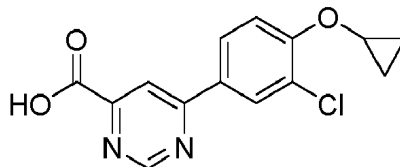
15 **Método D.** Acoplamiento de amida. A una solución de ácido carboxílico (1 eq) en DCM (20 vol) bajo nitrógeno se añadieron cloruro de oxalilo (3 eq) y DMF (cat). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos después de lo cual los disolventes se eliminaron a vacío. Se añadió DCM (20 vol) o THF (20 vol), seguido de la amina requerida (1 a 3 eq) y trietiloamina (2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS a completión después de lo cual se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ o MgSO₄ y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna ultrarrápida, HPLC prep, una combinación de ambas o por trituración con un disolvente apropiado.

25 Aunque se han mostrado y descrito algunas realizaciones, pueden realizarse varias modificaciones y sustituciones a las mismas sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, para propósitos de construcción de reivindicaciones, no se pretende que las reivindicaciones expuestas en lo sucesivo en la presente se interpreten de ninguna manera más estrecha que el lenguaje literal de las mismas, y por lo tanto no se pretende que las realizaciones ejemplares de la especificación se lean en las reivindicaciones. Por consiguiente, debe entenderse que la presente invención se ha descrito a modo de ilustración y no de limitaciones en el alcance de las reivindicaciones.

30

REIVINDICACIONES

1. Una entidad química que es un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad o afección se selecciona de: ataxias espinocerebelosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos psiquiátricos o neurológicos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, neurodegeneración inducida por traumas, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, epilepsia, consecuencias de accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trastornos isquémicos incluyendo accidente cerebrovascular (isquemia focal), hipoxia, demencia por infarto múltiple, consecuencias de traumatismo o daño cerebral, daño a la médula espinal, demencia, demencia senil, complejo de demencia por SIDA, encefalopatía inducida por SIDA, otras encefalopatías relacionadas con infecciones, meningitis viral o bacteriana, enfermedades infecciosas provocadas por parásitos virales, bacterianos y otros, infecciones generales del sistema nervioso central (SNC) como víricas, bacterianas o por parásitos, poliomielitis, enfermedad de Lyme (infección por *Borrelia burgdorferi*), shock séptico, malaria, cánceres, cánceres con localización cerebral, encefalopatía hepática, lupus sistémico, analgesia y síntomas de abstinencia de opiáceos, conducta alimentaria, trastornos psiquiátricos, insomnio, depresión, esquizofrenia, déficit grave en la memoria de trabajo, déficit grave en el almacenamiento de la memoria a largo plazo, disminución de la incognición, déficit grave en la atención, déficit grave en el funcionamiento ejecutivo, lentitud en el procesamiento de la información, lentitud en la actividad neuronal, ansiedad, trastornos de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastornos obsesivos compulsivos, fobia social, ansiedad de desempeño, trastorno de estrés postraumático, reacción de estrés aguda, reacción de ajuste, trastorno de ansiedad por separación, ansiedad por abstinencia de alcohol, trastornos depresivos, trastornos del cerebro en desarrollo o envejecido, diabetes, síndrome de Tourette, síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, trastornos que provocan un deterioro grave y generalizado en el pensamiento, los sentimientos, el lenguaje y la capacidad de relacionarse con los demás, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicológicos **caracterizados por** anomalías del estado emocional, trastorno bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión endógena, depresión involutiva, depresión reactiva, depresión psicótica, depresión provocada por afecciones médicas subyacentes, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos del estado de ánimo debidos a afecciones médicas generales, trastornos del estado de ánimo no especificados de otra manera y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias, pancreatitis necrosante aguda, SIDA (enfermedad), analgesia, meningitis aséptica, enfermedad cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedad cerebral relacionada con el envejecimiento y enfermedad cerebral del desarrollo, síndrome de agotamiento, intoxicación por monóxido de carbono, paro cardíaco o insuficiencia y shock hemorrágico (isquemia cerebral global), formación de cataratas y envejecimiento del ojo, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, síndrome de fatiga crónica, estrés crónico, trastornos cognitivos, trastornos convulsivos, variantes de epilepsia Grand mal y petit mal y epilepsia del complejo parcial, diabetes mellitus, enfermedad del sistema nervioso, discinesia, trastornos del movimiento inducidos por L-DOPA, drogadicción, dolor y cataratas, drogodependencia, abstinencia de drogas, trastornos de la alimentación, síndrome de Ban Guillaín y otras neuropatías, encefalopatía hepática, enfermedad inmunológica, trastornos inmunitarios y tratamientos terapéuticos destinados a modificar las respuestas biológicas (administraciones de interferones o interleucinas), inflamación (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), trastornos inflamatorios del sistema nervioso central y/o periférico, lesión (traumatismo, politraumatismo), trastornos mentales y conductuales, enfermedad metabólica, enfermedad del dolor, dolor inflamatorio, dolor neuropático, migraña, alodinia, dolor de hiperalgesia, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, insuficiencia de múltiples órganos, casi ahogamiento, necrosis, neoplasias del cerebro, trastornos neoplásicos incluyendo linfomas y otros trastornos malignos de la sangre, enfermedad del sistema nervioso (neurología de alta presión. Síndrome, infección), adicción a la nicotina, alcoholismo, adicción al cannabis, adicción a las benzodiazepinas, adicción a los barbitúricos, adicción a la morfina, dependencia de la cocaína, cambio en el apetito, trastornos del sueño, cambios en el patrón de sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, auto reproche, culpa inapropiada, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos de suicidio, sentimientos de desesperanza e inutilidad, agitación o retraso psicomotor, capacidad disminuida para pensar, concentración o decisión, agentes neuroprotectores, dolor, trastorno de estrés postraumático, sepsis, enfermedad de la médula espinal, ataxia espinocerebelosa, lupus eritematoso sistémico, daño traumático en el cerebro y la médula espinal, síndromes de temblores y diferentes trastornos del movimiento (disquinesia), equilibrio deficiente, braquinesia, rigidez, temblor, cambio en el habla, pérdida de expresión facial, micrografía, dificultad para tragar, babeo,

demencia, confusión, miedo, disfunción sexual, deterioro del lenguaje, deterioro en la toma de decisiones, arrebatos violentos, agresión, alucinación, apatía, deterioro del pensamiento abstracto, enfermedades cardiovasculares, dislipoproteinemia, dislipidemias, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, hipertensión, hipotensión, enfermedades hiperproliferativas benignas, enfermedades hiperproliferativas malignas, angiomas, endometriosis, obesidad, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía, proliferación de EC y células del músculo liso que provoca restenosis como consecuencia de la colocación de stents en el tratamiento de la aterosclerosis, trastornos hiperproliferativos que implican remodelación cardíaca de fibroblastos y fallos asociados con infarto de miocardio, curación excesiva de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad renal crónica, trastornos inflamatorios sistémicos, y trastornos inflamatorios cerebrales que incluyen malaria y tripanosomiasis africana, accidente cerebrovascular y meningitis neumocócica.

2. La entidad química de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad o afección se selecciona de: ataxias espinocerebelosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos psiquiátricos o neurológicos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneración inducida por trauma, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelosa, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, epilepsia, consecuencias del accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trastornos isquémicos incluyendo accidente cerebrovascular (isquemia focal), hipoxia, demencia por infarto múltiple, consecuencias de trauma o daño cerebral, daño a la médula espinal, demencia, demencia senil, complejo de demencia por SIDA, encefalopatía inducida por SIDA, otras encefalopatías relacionadas con infecciones, meningitis viral o bacteriana, enfermedades infecciosas provocadas por parásitos virales, bacterianos y otros parásitos, infecciones generales del sistema nervioso central (SNC) como virales, bacterianas o por parásitos, poliomielitis, enfermedad de Lyme (infección por *Borrelia burgdorferi*), shock séptico, malaria, cánceres, cánceres con localización cerebral, encefalopatía hepática, lupus sistémico, analgesia y síntomas de abstinencia de opiáceos, conducta alimentaria, trastornos psiquiátricos, insomnio, depresión, esquizofrenia, déficit grave en la memoria de trabajo, déficit grave en el almacenamiento de memoria a largo plazo, disminución de la incognición, déficit grave en la atención, déficit grave en el funcionamiento ejecutivo, lentitud en el procesamiento de la información, lentitud en la actividad neuronal, ansiedad, trastornos de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastornos obsesivos compulsivos, fobia social, ansiedad de desempeño, trastorno de estrés postraumático, reacción de estrés aguda, reacción de ajuste, trastorno de ansiedad por separación, ansiedad por abstinencia de alcohol, trastornos depresivos, trastornos del cerebro en desarrollo o envejecido, diabetes, síndrome de Tourette, síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, trastornos que provocan una discapacidad grave y generalizada en el pensamiento, los sentimientos, el lenguaje y la capacidad de relacionarse con los demás, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicológicos **caracterizados por** anomalías del estado emocional, trastorno bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión ondulada, depresión involutiva, depresión reactiva, depresión psicótica, depresión provocada por afecciones médicas subyacentes, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos del estado de ánimo debidos a la condición médica general, trastornos del estado de ánimo no especificados de otra manera y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias.

3. La entidad química de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad o afección se selecciona de: pancreatitis necrosante aguda, SIDA (enfermedad), analgesia, meningitis aséptica, enfermedad cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedad cerebral relacionada con el envejecimiento y enfermedad cerebral del desarrollo, síndrome de agotamiento, intoxicación por monóxido de carbono, paro o insuficiencia cardíaca y shock hemorrágico (isquemia cerebral global), formación de cataratas y envejecimiento del ojo, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, síndrome de fatiga crónica, estrés crónico, trastornos cognitivos, trastornos convulsivos, variantes de epilepsia Grand mal y petit mal y epilepsia de complejo parcial, diabetes mellitus, enfermedad del sistema nervioso, discinesia, trastornos de movimiento inducidos por L-DOPA, drogadicción, dolor y cataratas, dependencia de drogas, abstinencia de drogas, trastornos de la alimentación, síndrome de Guillain Baré y otras neuropatías, encefalopatía hepática, enfermedad inmunológica, trastornos inmunitarios y tratamiento terapéutico destinado a modificar las respuestas biológicas (administraciones de interferones o interleucinas), inflamación (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), trastornos inflamatorios del sistema nervioso central y/o periférico, lesión (traumatismo, politraumatismo), trastornos mentales y del comportamiento, enfermedad metabólica, enfermedad del dolor, dolor inflamatorio, dolor neuropático, migraña, alodinia, dolor de hiperalgesia, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, insuficiencia orgánica múltiple, casi ahogamiento, necrosis, neoplasias del cerebro, trastornos neoplásicos que incluyen linfomas y otros trastornos sanguíneos malignos, enfermedad del sistema nervioso (neuro de alta presión. Síndrome, infección), adicción a la nicotina, alcoholismo, adicción al cannabis, adicción a las benzodiacepinas, adicción a barbitúricos, adicción a la morfina, dependencia de la cocaína, cambio en el apetito, trastornos del sueño, cambios en el patrón de sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, culpa inapropiada de auto reproche, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos de suicidio, sentimientos de desesperanza e inutilidad, agitación o retraso psicomotriz, disminución de la capacidad para pensamiento, concentración o decisión, agentes neuroprotectores, dolor, trastorno de estrés postraumático, sepsis, enfermedad de la médula espinal, ataxia espinocerebelosa, lupus eritematoso sistémico, daño traumático al cerebro y la médula

espinal, síndromes de temblor y diferentes trastornos del movimiento (disquinesia), equilibrio deficiente, braquinesia, rigidez, temblores, cambio en el habla, pérdida de expresión facial, micrografía, dificultad para tragar, babeo, demencia, confusión, miedo, disfunción sexual, deterioro del lenguaje, deficiencia en la toma de decisiones, estallidos violentos, agresión, alucinación, apatía y deterioro en el pensamiento abstracto.

5 **4.** La entidad química de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad o afección se selecciona de: enfermedades cardiovasculares, dislipoproteinemia, dislipidemias, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad del corazón coronaria, hipertensión, e hipotensión.

10 **5.** La entidad química de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad o afección se selecciona de: enfermedades hiperproliferativas benignas, enfermedades hiperproliferativas malignas, angiomas, endometriosis, obesidad, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía, proliferación de EC y células del músculo liso que provocan reestenosis como consecuencia de la colocación de stents en el tratamiento de la aterosclerosis, trastornos hiperproliferativos que implican remodelación cardíaca de fibroblastos y fallo asociado con infarto de miocardio, y curación excesiva de heridas.

15 **6.** La entidad química de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde la enfermedad o afección se selecciona de: rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad renal crónica, trastornos inflamatorios sistémicos, y trastornos inflamatorios cerebrales incluyendo malaria y tripanosomiasis africana, accidente cerebrovascular y meningitis neumocócica.

20 **7.** Una composición farmacéutica que comprende por lo menos una entidad química para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.