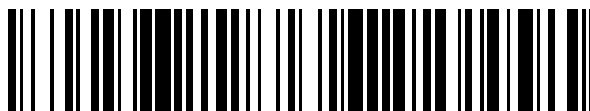


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 685**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 497/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 7/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 241/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2015 PCT/US2015/043538**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16022521**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2015 E 15750548 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3177617**

54 Título: **Derivados de piperazina como moduladores de los receptores X del hígado**

30 Prioridad:

**07.08.2014 US 201462034274 P**

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

**23.06.2020**

73 Titular/es:

**VITAE PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)  
5 Giralda Farms  
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**CLAREMON, DAVID A.;  
DONG, CHENGGUO;  
FAN, YI;  
LEFTHIS, KATERINA;  
LOTESTA, STEPHEN D.;  
SINGH, SURESH B.;  
TICE, COLIN M.;  
ZHAO, WEI;  
ZHENG, YAJUN y  
ZHUANG, LINGHANG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 768 685 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazina como moduladores de los receptores X del hígado

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que modulan la actividad de los receptores X del hígado.

10 **Antecedentes de la invención**

10 La aterosclerosis es la causa principal de muerte en el mundo desarrollado, y se prevé que la aterosclerosis sea la causa principal de muerte en el mundo en desarrollo en el siglo 21. Los receptores X del hígado (LXRs) son factores de transcripción activados por el ligando que desempeñan una función crucial en la regulación de la expresión de los genes implicados en el metabolismo de lípidos y la homeostasis celular del colesterol. Se ha mostrado que los agonistas de los LXRs mejoran el transporte inverso del colesterol (RCT), facilitando el tráfico del colesterol de la periferia al hígado para su procesamiento y excreción. El RCT ocurre a través de la sobrerregulación de los transportadores del colesterol (cassettes de unión al ATP: ABCA1 y ABCG1) en los macrófagos periféricos. El RCT activo tiene el potencial de inhibir la progresión de la aterosclerosis.

20 Existen dos isoformas de LXRs, LXR $\alpha$  (NR1H3) y LXR $\beta$  (NR1H2), codificadas por genes separados. La expresión de LXR $\alpha$  es selectiva del tejido, y detectable en el hígado, intestino, riñón, tejido adiposo y glándulas suprarrenales, todos los cuales son importantes para la homeostasis de los lípidos, mientras que LXR $\beta$  se expresa de manera ubicua. Ambos LXRs requieren al receptor retinoide X (RXR) como un miembro heterodímero obligado para reconocer y unirse cooperativamente a los elementos de respuesta a los LXRs (LXREs) que consisten de dos repeticiones directas de una secuencia hexamérica central espaciadas por cuatro nucleótidos (DR4). Los dominios de unión al ligando de los dos LXRs están bastante bien conservados (~ 78 % de homología de aminoácidos), y responden a ligandos endógenos que consisten de derivados oxidados de colesterol (oxiesteroles) que sirven como intermediarios en la síntesis de hormonas esteroideas y ácidos biliares. Los más potentes de dichos ligandos endógenos son el 22(R)-hidroxicolesterol, el 24(S)-hidroxicolesterol y el 24(S),25-epoxicolesterol. Estos datos sugirieron una función importante de los LXRs en la regulación del colesterol, lo cual fue confirmado más tarde a través de estudios de la expresión bloqueada de genes en ratones. Se han identificado también ligandos no esteroideos y, usando estos como sondas químicas, se han descubierto muchos genes regulados por los LXRs. Varios genes que contienen LXREs están implicados en el metabolismo del colesterol, el transporte inverso del colesterol (RCT) y la lipogénesis. Otros genes implicados en la inflamación y el metabolismo de carbohidratos carecen de LXREs, pero son reprimidos por los LXRs de una manera dependiente del ligando. Con base en estos descubrimientos, los receptores X del hígado han surgido recientemente como objetivos sin precedente que actúan como sensores del colesterol intracelular, proveyendo la base para el tratamiento de varias enfermedades, que incluyen aterosclerosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la piel, trastornos reproductivos y cáncer (Viennois *et al.*, 2011, Expert Opin. Ther. Targets, 15 (2): 219-232; Hong *et al.*, 2014, Nature Reviews Drug Discovery, 13: 433-444). Además, se ha determinado que los agonistas de los LXRs modulan los transportadores de fosfato de sodio intestinal y renal (NaPi) y, a su vez, los niveles de fosfato en suero (Caldas *et al.*, 2011, Kidney International, 80: 535-544). De esta manera, los LXRs son también un objetivo para los trastornos renales, y en particular para la prevención de la hiperfosfatemia y las complicaciones cardiovasculares asociadas. Recientemente, los LXRs han sido identificados como objetivos en el tratamiento de la osteoporosis y enfermedades relacionadas (Kleyer *et al.*, 2012, J. Bone Miner. Res., 27 (12): 2442-51).

50 La enfermedad de Alzheimer es una de las formas más comunes de demencia, que se caracteriza por la acumulación y deposición de péptidos amiloides-beta (A $\beta$ ) en el cerebro, dando lugar a la perturbación de la función sináptica y la pérdida neuronal en el cerebro de los individuos afectados. Las neuronas en el cerebro producen péptidos A $\beta$  a través de la escisión de la proteína precursora amiloide (APP), y los péptidos A $\beta$  son normalmente depurados a través de flujo en la circulación periférica y por degradación por proteasas dentro del cerebro.

55 La apolipoproteína E (apoE) está asociada a un riesgo relacionado con la edad por la enfermedad de Alzheimer, y desempeña funciones críticas en la homeostasis de los péptidos A $\beta$ . Los LXRs incrementan la expresión de la apoE e incrementan la lipidación de la apoE. La degradación de los péptidos A $\beta$  intracelularmente y extracelularmente es intensificada por la apoE lipidada. El tratamiento con agonistas de los LXRs estimuló la degradación proteolítica de los péptidos A $\beta$ , redujo la patología de las placas, y mejoró la memoria en ratones transgénicos que expresan APP (Jiang *et al.*, 2008, Neuron, 58: 681-693).

60 En la piel, los queratinocitos son un componente crítico de la epidermis. La capa exterior, el estrato córneo, es principalmente responsable de la barrera de permeabilidad al agua y el tránsito de electrolitos. Los queratinocitos en la epidermis sufren diferenciación que culmina en la cornificación de los queratinocitos ("los ladrillos") y en la formación de membranas lamelares enriquecidas con lípidos extracelulares ("el mortero") en el estrato córneo. LXR $\alpha$  y LXR $\beta$  se expresan en los queratinocitos, y la expresión y activación de los LXRs promueve la función de barrera de la epidermis. La activación de los LXRs está implicada en la diferenciación de los queratinocitos, la formación de la

membrana lamelar y la mejora general de la función de la barrera epidérmica. De esta manera, se espera que la activación de los LXR<sub>s</sub> resulte en la diferenciación incrementada de los queratinocitos, la secreción incrementada de lípidos (a través de ABCA1 y ABCA12) y la formación incrementada de cuerpos lamelares, llevando a una epidermis sana (piel suave).

5 La utilidad terapéutica potencial de los agonistas de los LXR<sub>s</sub> ha llevado al desarrollo de varios ligandos de los LXR<sub>s</sub> de alta afinidad con potente agonismo por ambos subtipos de receptores. La utilidad terapéutica de los agonistas de los LXR<sub>s</sub> se ve limitada por su potencial para inducir genes lipogénicos que incluyen la proteína 1c de unión al elemento de respuesta al esteroles (SREBP1c) y el ácido graso sintasa (FAS). Estudios preclínicos han demostrado  
10 que los moduladores sintéticos de los LXR<sub>s</sub> reducen la progresión de la lesión en modelos de murino de la aterosclerosis con incremento limitado en la lipogénesis hepática. Existe una clara necesidad por nuevos quimiotipos de LXR<sub>s</sub> que retengan la eficacia anti-aterosclerótica de los agonistas de los LXR<sub>s</sub> actuales, pero que carezcan de actividad lipogénica. Los compuestos que exhiban un perfil farmacológico con efectos positivos sobre el RCT mientras sean neutros o supresores sobre los genes lipogénicos, serán agentes terapéuticos valiosos en los  
15 pacientes con dislipidemia aterosclerótica.

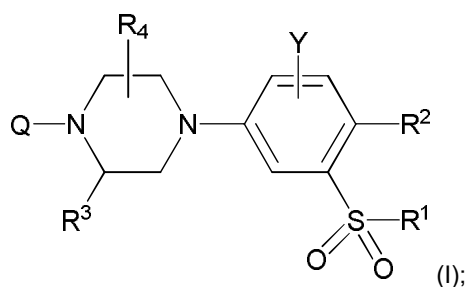
El síndrome de Rett (RTT) es un trastorno neurológico ligado al cromosoma X que se presenta con rasgos autistas que afecta a aproximadamente 1 de cada 10,000 mujeres. Las mutaciones en el gen ligado al cromosoma X, la proteína de unión 2 a metil CpG (MECP2), son la causa principal del RTT. Los individuos de sexo masculino hemigigóticos con mutaciones por truncamiento o por pérdida de función mueren normalmente de encefalopatía, mientras que las mutaciones leves en ambos sexos están asociadas a varias discapacidades intelectuales. Aproximadamente 80 % de los casos clínicos de RTT muestran un cuadro clínico típico, que se caracteriza por la pérdida de habilidades cognitivas, sociales y motoras adquiridas en una regresión neurológica típica de cuatro etapas, junto con el desarrollo del comportamiento autista. Recientemente, los investigadores mostraron que el metabolismo del colesterol es perturbado en el cerebro y el hígado de los ratones machos *Mecp2* nulos, y los inhibidores de la biosíntesis del colesterol (estatinas) mejoran el desequilibrio sistémico del perfil de lípidos, alivian los síntomas motores y confieren una mayor longevidad en los ratones mutantes *Mecp2*, sugiriendo que el mantenimiento de la homeostasis del colesterol podría ser alterada en los pacientes afectados por el RTT (Buchovecky *et al.*, 2013, *Nat. Genet.*, 45: 1013). Estos hallazgos sugieren que la enfermedad puede ser mejorada o incluso revertida por medios genéticos o farmacológicos después de la aparición de los síntomas. Puesto que los agonistas de los LXR<sub>s</sub> tienen la capacidad de remover activamente el colesterol de los tejidos periféricos, llevando a la remoción del colesterol del cuerpo, los agonistas de los LXR<sub>s</sub> son útiles para el tratamiento de los pacientes que sufren del RTT.

35 Se ha propuesto la supresión de la actividad de los LXR<sub>s</sub> en el hígado para el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como el hígado graso, la cirrosis, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la hepatoesteatosis no alcohólica (NASH) (Ducheix *et al.*, 2013, *Biochem. Pharmacol.*, 86: 96-105). Se ha mostrado que los antagonistas de los LXR<sub>s</sub> subregulan a los genes lipogénicos en el hígado, limitan la acumulación hepática de lípidos, y reducen los niveles de colesterol en plasma en un modelo de ratón de la NASH (Griffett, *et al.*, 2013, *ACS Chem. Biol.*, 8: 559-567), y reducen los niveles plasmáticos de colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos libres en ratones alimentados con una dieta alta en grasas (Jwa *et al.*, 2012, *Biochem. Pharmacol.*, 84: 1501-1510). Por lo tanto, se espera que los antagonistas de los LXR<sub>s</sub> específicos del hígado sean útiles en el tratamiento de los trastornos metabólicos asociados a la acumulación de grasa en el hígado. Se ha mostrado que la activación de LXR<sub>α</sub> induce la síntesis de lípidos y la secreción de sebo en los sebocitos (Hong *et al.*, 2008, *J. Invest. Dermatol.*, 128: 1266-1272). Dado que el exceso en la producción de sebo es una de las principales causas del acné, se espera que los antagonistas de los LXR<sub>s</sub> tengan potencial terapéutico en el tratamiento de los trastornos asociados a las glándulas sebáceas, tales como la seborrea y el acné. De esta manera, el antagonismo de los LXR<sub>s</sub> tiene potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades tales como la seborrea y el acné, así como enfermedades hepáticas tales como la cirrosis, la NASH y la NAFLD, y existe la necesidad por nuevos moduladores de los LXR<sub>s</sub> que antagonicen a los LXR<sub>s</sub>.  
50

Los documentos WO 2013/138565 y WO 2013/138658 describen compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son moduladores del receptor X del hígado y su uso como métodos para tratar una enfermedad/trastorno asociado al receptor X del hígado.  
55

### Breve descripción de la invención

Se ha encontrado ahora que los compuestos descritos en la presente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son moduladores útiles de los LXR<sub>s</sub> (véase, por ejemplo, las tablas 1 y 2). Dichos compuestos incluyen aquellos de fórmula (I):  
60



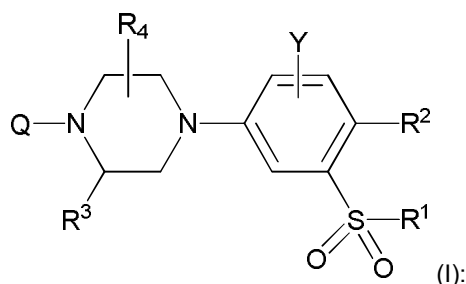
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables Q, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en la presente.

5 Los compuestos provistos, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, modulan a los LXR<sub>R</sub>, por ejemplo, actuando como un agonista, agonista parcial o antagonista, y son útiles como agentes terapéuticos para la promoción del transporte inverso del colesterol y la supresión de la lipogénesis hepática, y para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades o trastornos que incluyen aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, dermatitis, dislipidemia y cáncer.

### Descripción detallada de la invención

#### 1. Descripción general de los compuestos de la invención

15 En una modalidad, la presente invención provee un compuesto representado por la fórmula estructural I:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

Q es 1) R<sup>10</sup>OC(=O)-; 2) un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>21</sup>; 3) un grupo de fórmula R<sup>30</sup>-L, en donde R<sup>30</sup> es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>31</sup>; o 4) un grupo de fórmula R<sup>40</sup>-L, en donde R<sup>40</sup> es

25 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>41</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dialquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y {arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)} {alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)}amino, en donde los grupos arilo son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, CONH<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

30 R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, CONH<sub>2</sub>, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alquilcarbonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, metilo, CF<sub>3</sub>, metoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y CONH<sub>2</sub>;

35 R<sup>3</sup> es (1) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o (2) arilo, heteroarilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), CF<sub>3</sub>, metoxi y CONH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40 R<sup>10</sup> se selecciona de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>30</sup> es un anillo de arilo o heteroarilo;

R<sup>40</sup> es cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>) o heterociclilo;

45 R<sup>21</sup>, R<sup>31</sup> y R<sup>41</sup> se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

- 5 cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, alcóxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), heterociclilo, R<sup>22</sup>R<sup>23</sup>NCO, R<sup>22</sup>R<sup>23</sup>NCOalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>22</sup>CONH, R<sup>22</sup>CONHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>22</sup>SO<sub>2</sub>NH, R<sup>22</sup>SO<sub>2</sub>NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>22</sup>R<sup>23</sup>N, R<sup>22</sup>R<sup>23</sup>Nalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde el arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) es opcionalmente sustituido por R<sup>25</sup>;
- 10 R<sup>22</sup> se selecciona de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcóxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcóxicarbonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo, en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>24</sup>;
- 15 R<sup>23</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, cada uno opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>24</sup>;
- R<sup>24</sup> se selecciona de halógeno, hidroxilo, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcóxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- R<sup>25</sup> es hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o CO<sub>2</sub>H;
- L es CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y
- Y es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), metilo, haloalquilo o metoxi.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 20 Un aspecto adicional de la presente invención provee también un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable sobrerregulando la actividad de los LXR. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto en necesidad del mismo.
- 25 Provisto también en la invención es el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable subregulando la actividad de los LXR en un sujeto en necesidad del mismo.

- 30 Descrito en la presente es también un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es tratable subregulando la actividad de los LXR en un sujeto en necesidad del mismo.

Algunos ejemplos también proporcionan un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable subregulando la actividad de los LXR. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto en necesidad del mismo.

- 35 También se desvela en la presente el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable subregulando la actividad de los LXR en un sujeto en necesidad del mismo.
- 40 Descrito en la presente es también un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es tratable subregulando la actividad de los LXR en un sujeto en necesidad del mismo.

## **2. Compuestos y definiciones**

- 45 El término "halo" o "halógeno" significa cloro, bromo, fluoro o yodo. En una modalidad, halo es fluoro.

- El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo recto o ramificado que tiene 1 a 15 átomos de carbono en la cadena. En una modalidad, los grupos alquilo tienen 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. En otra modalidad, los grupos alquilo tienen 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo.

- 55 El término "cicloalquilo" significa un anillo de hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 átomos de carbono. En una modalidad, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de anillos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo (c-Pr), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[2,2,1]heptilo, espiro[4,4]nonano, adamantilo, y similares.

- 60 El término "alcóxi" es un grupo alquilo el cual está unido a otra porción a través de un enlazador de oxígeno (-O(alquilo)). Ejemplos no limitativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

- 65 El término "haloalquilo" o "alquilo halogenado" significa un grupo alquilo en el cual uno o más, que incluyen todos, de los radicales hidrógeno son reemplazados por un grupo halo, en donde cada grupo halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br y -I, e incluye grupos mono, di, tri, poli y per halogenados. Por ejemplo, el término "halometilo" o "metilo halogenado" significa un metilo en el cual uno a tres radicales hidrógeno han sido reemplazados por un grupo halo. Grupos haloalquilo representativos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromometilo, 1,2-dicloroetilo, 4-yodobutilo, 2-fluoropentilo, y similares. Otros ejemplos incluyen grupos

tales como, pero no limitados a,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CHF}_2)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$  o  $-\text{CF}_3$ .

El término "arilo" significa un radical aromático que es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo o un grupo tetrahidronaftaleno. Un grupo arilo es opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}_2$ , N-monoalquil-amido sustituido y N,N-dialquil-amido sustituido.

El término "heteroarilo" significa un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y el cual está opcionalmente fusionado a un anillo saturado o insaturado que contiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S e incluye, por ejemplo, radicales heteroaromáticos tales como 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furanilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 3- o 4-piridazinilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-bencimidazol-6-ilo, 1H-bencimidazol-5-ilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 2-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, o 2-, 3-, 4- o 5-imidazolilo. Un heteroarilo es opcionalmente sustituido. Ejemplos de sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halógeno, trifluorometilo, dialquilamino, nitro, ciano,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONH}_2$ , N-monoalquil-amido sustituido y N,N-dialquil-amido sustituido, o por oxo para formar un N-óxido.

El término "heterociclilo" significa un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 y 7 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Ejemplos de heterociclos incluyen pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 1-metilpirrolidin-2-ona, piperidina, piperidin-2-ona, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperazina, 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina, 1,2-dihidro-2-oxopiridina, 1,4-dihidro-4-oxopiridina, piperazin-2-ona, 3,4,5,6-tetrahidro-4-oxopirimidina, 3,4-dihidro-4-oxopirimidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, isoxazolidina, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano, oxazolidin-2-ona, imidazolidin-2-ona, imidazolidin-2,4-diona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, morfolina, N-metilmorfolina, morfolin-3-ona, 1,3-oxazinan-2-ona, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tetrahidro-1,2,5-tiaoxazol, 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dióxido de hexahidro-1,2,6-tiadiazina, 1,1-dióxido de tetrahidro-1,2,5-tiadiazol, 1,1-dióxido de isotiazolidina, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilo y 5-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo. Un heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes incluyen alquilo, haloalquilo, halógeno y oxo.

El término "espirocicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo el cual comparte un átomo de carbono del anillo con otro grupo alquilo o cicloalquilo. Los compuestos de la invención provistos en la presente incluyen la forma neutra y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ciertos compuestos descritos pueden existir en varias formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren solo en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no están sobrepuestas, más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa como un centro quiral. El término "enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. El símbolo "\*" en una fórmula estructural representa la presencia de un centro de carbono quiral. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. De esta manera, "R\*" y "S\*" denotan las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.

Cuando un compuesto es designado por un nombre o estructura que indica un enantiómero individual, a menos que se indique de otra manera, el compuesto es por lo menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % ópticamente puro (referido también como "enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso en la mezcla del enantiómero nombrado o representado dividido entre el peso total de la mezcla de ambos enantiómeros.

Los términos "sujeto", "paciente" y "mamífero" se usan indistintamente en la presente. En una modalidad, el sujeto es un animal no humano tal como un primate no humano (por ejemplo, un mono, chimpancé), un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo, pollo u oveja), un animal de laboratorio (por ejemplo, una rata o ratón) o un animal de compañía (por ejemplo, perro, gato, conejillo de Indias o conejo). En una modalidad preferida, el sujeto es un humano.

Los "compuestos de la invención" se refiere a compuestos representados por la fórmula estructural I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io o Ip; un compuesto nombrado en la tabla 1; un compuesto representado en la tabla 2; un compuesto nombrado o representado en los ejemplos en la presente como los compuestos finales de los ejemplos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los "compuestos de la invención" incluyen también la forma neutra de los compuestos como se describe en la presente.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un componente que es, dentro del alcance del juicio médico profundo, adecuado para su uso en contacto con los tejidos del sujeto, tales como los humanos y otros mamíferos, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y en proporción con una relación razonable de

beneficio/riesgo.

Incluidas en la invención son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Los compuestos descritos tienen grupos amina básicos, y por lo tanto pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. Sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como los ácidos acético, bencensulfónico, benzoico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metansulfónico, succínico, p-toluensulfónico y tartárico). Los compuestos de la invención con grupos ácidos tales como los ácidos carboxílicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con una base farmacéuticamente aceptable. Sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio). Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, decimoctava ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445.

Los "receptores X del hígado o LXRs" incluyen los subtipos  $\alpha$  y  $\beta$  de los receptores X del hígado. En una modalidad, los compuestos descritos se unen selectivamente y sobrerregulan la actividad del subtipo LXR $\beta$  sobre el subtipo LXR $\alpha$ . "Modular" un receptor significa que existe un cambio o alteración en la actividad de una molécula de interés, por ejemplo, la actividad biológica del receptor X del hígado. La modulación puede ser una sobrerregulación (incremento) o una subregulación (disminución) en la magnitud de una cierta actividad o función de la molécula de interés. Ejemplos de actividades y funciones de una molécula incluyen, pero no están limitados a, características de unión, actividad enzimática, activación de receptores de la célula, actividad de transcripción y transducción de señales. En una modalidad, los compuestos de la invención son agonistas de los LXRs que, por ejemplo, sobrerregulan o subregulan genes que son objetivos de transcripción de los LXRs (es decir, "genes objetivo de los LXRs"). En otra modalidad, los compuestos de la invención son agonistas parciales. En otra modalidad, los compuestos de la invención son antagonistas.

Como se usa en la presente, los términos "tratamiento", "trata" y "tratar" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición de o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas, como se describe en la presente. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que uno o más síntomas se han desarrollado, es decir, tratamiento terapéutico. En otras modalidades, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad), es decir, tratamiento profiláctico. El tratamiento puede continuarse también después de que los síntomas han sido resueltos, por ejemplo, para prevenir o retrasar su reaparición.

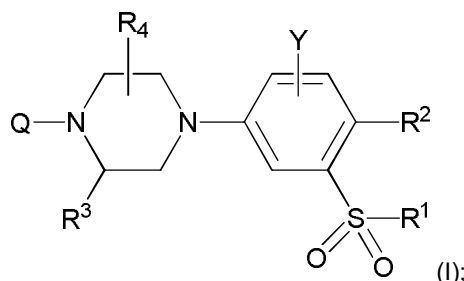
El término "enfermedad" o "trastorno" significa cualquier condición que es modulada o de otra manera afectada por la actividad de los LXRs, o en la cual la actividad de los LXRs está implicada. Las enfermedades o trastornos incluyen aquellos que están asociados a, o los síntomas que surgen de las complicaciones de, el transporte alterado del colesterol, el transporte inverso del colesterol, el metabolismo de ácidos grasos, la absorción de colesterol, la reabsorción de colesterol, la secreción de colesterol, la excreción de colesterol o el metabolismo del colesterol.

El término "cantidad efectiva" es la cantidad del compuesto que es suficiente para tratar (profilácticamente o terapéuticamente) el trastorno objetivo o en la cual se logra un resultado clínico beneficioso cuando el compuesto se administra a un sujeto en un régimen de dosificación apropiado. Las dosis efectivas también variarán, como es reconocido por los expertos en la técnica, dependiendo de la enfermedad que está siendo tratada, la severidad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, edad y condición general de salud del paciente, el uso de excipientes, la posibilidad de co-uso con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el juicio del médico tratante u otro proveedor médico. Por ejemplo, una cantidad efectiva es suficiente para reducir o mejorar la severidad, duración o progresión de la enfermedad que está siendo tratada, prevenir el avance de la enfermedad que está siendo tratada, causar la regresión del trastorno que está siendo tratado, o intensificar o mejorar los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia. Por ejemplo, cuando un compuesto de la invención se administra a un sujeto con un cáncer, un "resultado clínico beneficioso" incluye una reducción en la masa del tumor, una reducción en la metástasis, una reducción en la severidad de los síntomas asociados al cáncer, y/o un incremento en la longevidad del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento.

Cuando un compuesto de la invención se administra a un sujeto con un trastorno como aterosclerosis, un "resultado clínico beneficioso" incluye la reducción en la severidad o el número de síntomas asociados al trastorno, reducción del colesterol o incremento en la longevidad del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento. Las dosificaciones recomendadas de los agentes usados actualmente para el tratamiento de un trastorno pueden obtenerse de varias referencias en la técnica que incluyen, pero no están limitadas a, Hardman *et al.*, eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, novena ed., McGraw-Hill, Nueva York; Physician's Desk Reference (PDR) quincuagésima séptima ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, en ciertas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención está en la escala de 0,5 mg a 2000 mg, o de 0,5 mg a 1000 mg, o de 0,5 mg a 500 mg, o de 0,5 mg a 100 mg, o de 100 mg a 1000 mg, o de 20 mg a 2000 mg por tratamiento. El tratamiento se administra normalmente de una a tres veces al día.

**3. Descripción de ejemplos de compuestos**

En una primera modalidad, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describieron anteriormente.

- 10 En una segunda modalidad, los compuestos de la presente invención son representados por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es 1) R<sup>10</sup>OC(=O)-; 2) 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-piridon-4-ilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo o tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados
- 15 independientemente de R<sup>21</sup>; 3) fenilCH<sub>2</sub>, fenilCHMe, piridilCH<sub>2</sub> o furanilCH<sub>2</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>31</sup>; o 4) ciclohexilCH<sub>2</sub>, biciclo[3.1.0]hexilCH<sub>2</sub>, espiro[2,5]octilCH<sub>2</sub>, piperidinilCH<sub>2</sub>, pirrolidinilCH<sub>2</sub> y tetrahidropirranilCH<sub>2</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>41</sup>;
- 20 R<sup>1</sup> se selecciona de Me, -NH<sub>2</sub>, -NHMe y -NMe-4-metoxibencilo;
- R<sup>2</sup> se selecciona de (1) H, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OAc, CH<sub>2</sub>OMe y CH<sub>2</sub>NHAc o (2) 2-oxazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-tiazolilo y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de metilo, ciano, etoxicarbonilo y CONH<sub>2</sub>;
- Y es H, F o Cl;
- R<sup>3</sup> se selecciona de i-Pr, i-Bu, t-Bu, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(OMe)Me, c-Pr, c-hexilo, fenilo, 2-Cl-fenilo, 2-Br-fenilo, 2-Me-fenilo, 3-Cl-fenilo, 3-Me-fenilo, 4-F-fenilo, 4-Cl-fenilo, 4-Br-fenilo, bencilo, 4-metil-2-tiazolilo, CO<sub>2</sub>Me, CMe<sub>2</sub>OH y CH<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>OH;
- 25 R<sup>4</sup> es H o metilo;
- R<sup>10</sup> se selecciona de i-Pr, t-Bu, i-Bu, t-BuCH<sub>2</sub>, bencilo, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CHMe, CF<sub>3</sub>CMe<sub>2</sub> y 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo;
- R<sup>21</sup> se selecciona de F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, Me, i-Pr, c-Pr, C(=CH<sub>2</sub>)Me, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>Me, OMe, Oi-Pr, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)Me, CH(OH)Et, CH(OH)CF<sub>3</sub>, CMe<sub>2</sub>OH, CMe(OH)CF<sub>3</sub>, CH(OMe)CF<sub>3</sub>, CMe<sub>2</sub>CN, C(=O)H, C(=O)Me, SO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CONR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, CH<sub>2</sub>NHAc, CH<sub>2</sub>SMe, CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sup>25</sup> y 4,4-dimetil-2-oxazolidinilo;
- 30 R<sup>22</sup> se selecciona de H, Me, Et, n-Bu, t-Bu, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>t-Bu y N-t-BuOC(=O)-3-azetidino;
- R<sup>23</sup> es hidrógeno, metilo, etilo o metoxi; o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de azetidina o morfolina, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente de R<sup>24</sup>;
- R<sup>24</sup> es F, OH, OMe o NH<sub>2</sub>;
- 40 R<sup>25</sup> es CO<sub>2</sub>H o CMe<sub>2</sub>OH;
- R<sup>31</sup> se selecciona de F, Cl, Br, Me, i-Pr, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CMe(OH)CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Me y CMe<sub>2</sub>OH; y
- R<sup>41</sup> se selecciona de F, OH, OMe, Me, i-Pr, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CMe<sub>2</sub>OH.

45 En una tercera modalidad, los compuestos de la presente invención son representados por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es piridilo o pirimidinilo, cada uno siendo sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de R<sup>21</sup>; R<sup>1</sup> se selecciona de metilo, NH<sub>2</sub> y NHMe; R<sup>2</sup> es H, F o CH<sub>2</sub>OH; Y es H; R<sup>3</sup> es i-Pr; y R<sup>4</sup> es H; en donde las variables restantes son como se describen en la fórmula (I) o la primera o segunda modalidad.

50 En una cuarta modalidad, los compuestos de la presente invención son representados por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es 2-piridilo o 2-pirimidinilo, cada uno siendo sustituido con un grupo CF<sub>3</sub> y opcionalmente sustituido con un segundo grupo seleccionado de R<sup>21</sup>; R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2</sup> es H, F o CH<sub>2</sub>OH; Y es H; R<sup>3</sup> es i-Pr; y R<sup>4</sup> es H; en donde las variables restantes son como se describen en la fórmula (I) o la primera, segunda o tercera modalidad.

55 En una quinta modalidad, por lo menos un R<sup>21</sup> es un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y las variables restantes son como se describen en la fórmula (I) o la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.



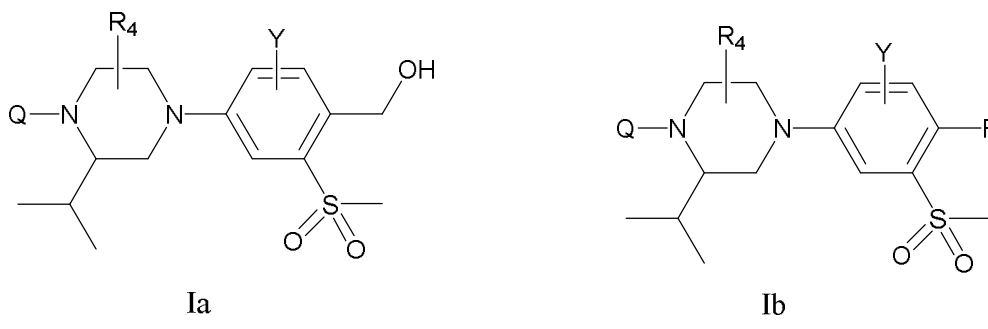
En una sexta modalidad, los compuestos de la presente invención son representados por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es fenilCH<sub>2</sub> o piridilCH<sub>2</sub>, cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>31</sup>; R<sup>1</sup> es metilo, NH<sub>2</sub> o NHMe; R<sup>2</sup> es H, F o CH<sub>2</sub>OH; Y es H; R<sup>3</sup> se selecciona de i-Pr, fenilo y halofenilo; y R<sup>4</sup> es H, en donde las variables restantes son como se describen en la fórmula (I) o la primera o segunda modalidad.

En una séptima modalidad, los compuestos de la presente invención son representados por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es fenilCH<sub>2</sub> o 3-piridilCH<sub>2</sub>, cada uno siendo sustituido con un grupo CF<sub>3</sub> y opcionalmente sustituido con otro grupo seleccionado de R<sup>31</sup>; R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2</sup> es H, F o CH<sub>2</sub>OH; Y es H; R<sup>3</sup> es isopropilo; y R<sup>4</sup> es H, en donde las variables restantes son como se describen en la fórmula (I) o la primera o segunda modalidad.

En una octava modalidad, los compuestos de la presente invención son representados por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es ciclohexilCH<sub>2</sub>, piperidinilCH<sub>2</sub> o tetrahidropiranilCH<sub>2</sub>, cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>41</sup>; R<sup>1</sup> es metilo, NH<sub>2</sub> o NHMe; R<sup>2</sup> es H, F o CH<sub>2</sub>OH; Y es H; R<sup>3</sup> es isopropilo, fenilo o halofenilo; y R<sup>4</sup> es H, en donde las variables restantes son como se describen en la fórmula (I) o la primera o segunda modalidad.

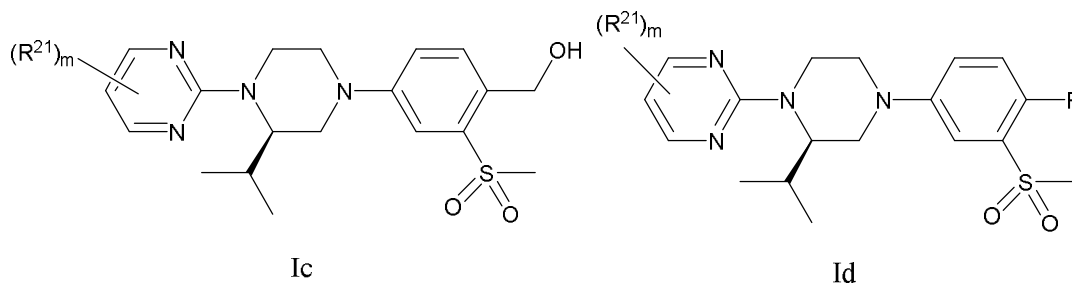
En una novena modalidad, los compuestos de la presente invención son representados por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es ciclohexilCH<sub>2</sub>, 3-piperidinilCH<sub>2</sub> o 3-tetrahidropiranilCH<sub>2</sub>, cada uno siendo sustituido con un grupo CF<sub>3</sub> y opcionalmente sustituido con otro grupo seleccionado de R<sup>41</sup>; R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2</sup> es H, F o CH<sub>2</sub>OH; Y es H; R<sup>3</sup> es isopropilo; y R<sup>4</sup> es H, en donde las variables restantes son como se describen en la fórmula (I) o la primera o segunda modalidad.

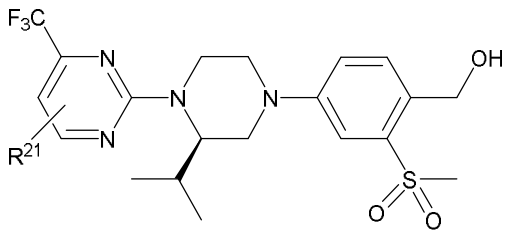
En una décima modalidad, el compuesto de fórmula (I) es representado por la fórmula estructural Ia o Ib:



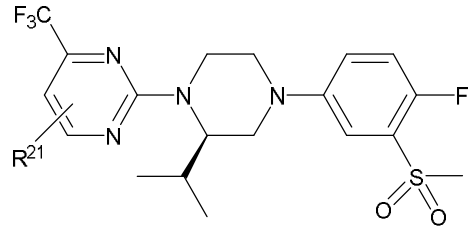
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R<sup>4</sup>, Q y Y son como se definen en la fórmula (I) o la primera o segunda modalidad.

En una onceava modalidad, el compuesto de fórmula (I) es representado por la fórmula estructural Ic, Id, le, lf, lg, lh, li o lj:

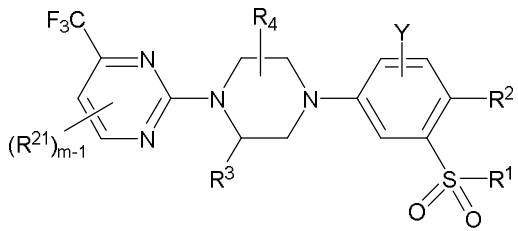




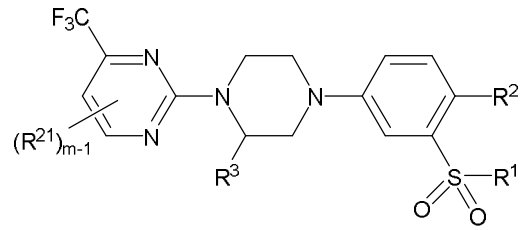
Ie



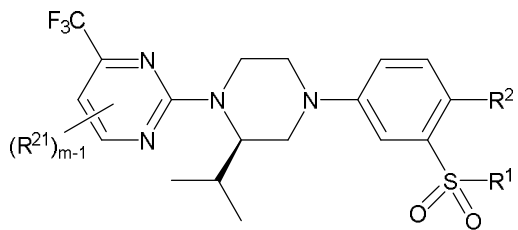
If



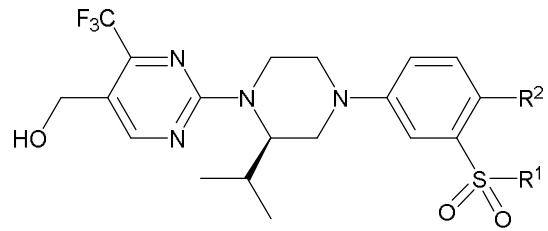
Ig



Ih



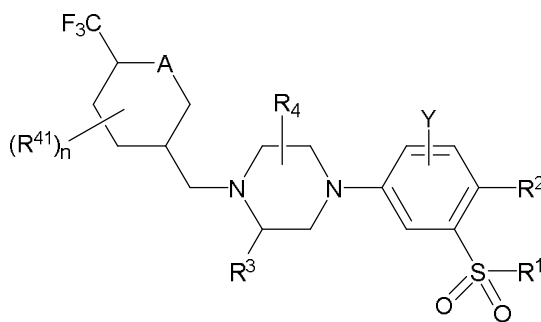
Ii



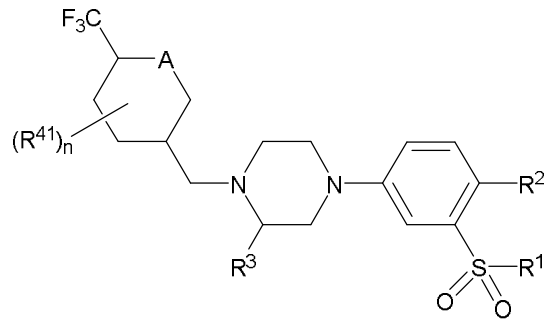
Ij

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1, 2 o 3; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>21</sup> y Y son como se definen en la fórmula (I) o la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta modalidad.

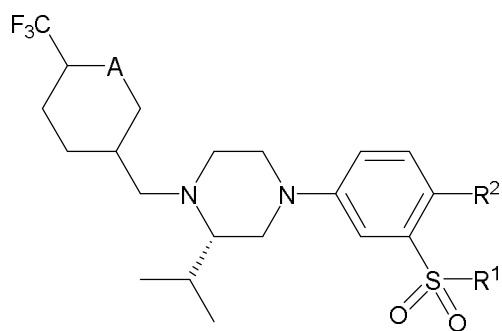
10 En una doceava modalidad, el compuesto de fórmula (I) es representado por la fórmula estructural Ik, Il, Im, In, lo o lp:



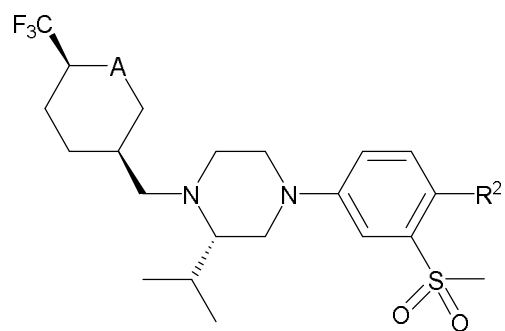
Ik



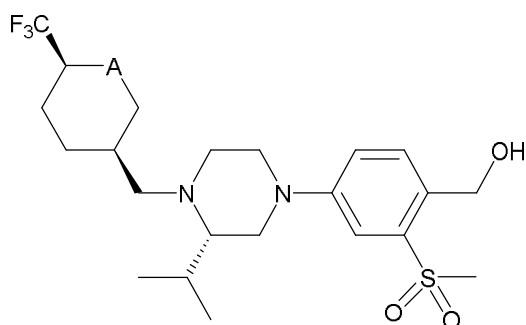
Il



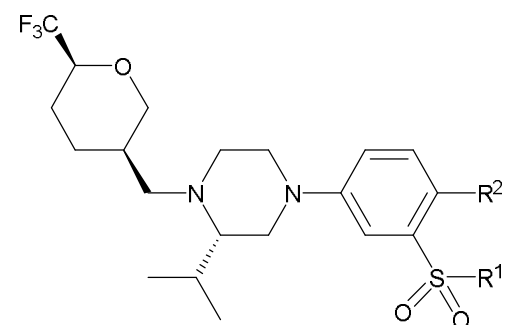
Im



In



Io



Ip

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0, 1 o 2; A es CH<sub>2</sub>, NH, NMe u O; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>41</sup> y Y son como se definen en la fórmula (I) o la primera, segunda, octava o novena modalidad.

En una modalidad, un compuesto de la invención es un compuesto incluido en la tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Tabla 1.

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
1-1	(R)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-2	(S)-2-isobutil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-3	(R)-2-isobutil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-4	2-metil (S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-( <i>terc</i> -butilo)
1-5	4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-6	(S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-7	(S)-2-bencil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-8	(R)-2-bencil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-9	2-(2-bromofenil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-10	2-metil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-11	2-ciclohexil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-12	2-(4-bromofenil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1-13	(R)-2-isobutil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de bencilo
1-14	4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-carboxilato de bencilo
2-1	(R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
2-2	(S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
2-3	4-(4-(metoxicarbonil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
2-4	(R)-2-(4-(4-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)fenil)tiazol-4-carboxilato de etilo
2-5	(R)-4-(4-fluoro-3-(N-(4-metoxibencil)-N-metilsulfamoil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
3-1	(R)-4-(4-ciano-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
3-2	(R)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
3-3	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(metilsulfonyl)pirimidina
4-1	(R)-4-(4-carbamoil-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
4-2	(R)-4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzamida
4-3	(R)-3-cloro-4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzamida
4-4	(R)-5-cloro-4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzamida
4-5	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida
4-6	(R)-4-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)picolinamida
4-7	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida
4-8	4-((S)-3-(2-clorofenil)-4-(((1s,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzamida
4-9	4-((R)-3-(2-clorofenil)-4-(((1s,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzamida
5-1	(2R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo
5-2	(R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo
5-3	(2R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo
5-4	(R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo
5-5	4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-carboxilato de isobutilo
5-6	(R)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de neopentilo
5-7	(R)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de isobutilo
5-8	4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-carboxilato de isopropilo
6-1	(S)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
7-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
7-2	(R)-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)pirimidina
7-3	(R)-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4,6-dimetilpirimidina
7-4	(R)-5-cloro-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)pirimidina
7-5	(R)-5-ciclopropil-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)pirimidina
7-6	(R)-5-isopropil-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)pirimidina
7-7	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-4-carbonitrilo
7-8	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-6-metilpirimidin-4-carbonitrilo
7-9	(R)-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo
7-10	(R)-4-ciclopropil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidina
7-11	(R)-5-(difluorometoxi)-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)pirimidina
7-12	(R)-5-cloro-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metilpirimidina
7-13	(R)-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
7-14	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo
7-15	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo
7-16	(R)-5-bromo-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)pirimidina
7-17	(R)-4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzonitrilo
7-18	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metil-6-(trifluorometil)pirimidina
7-19	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo
7-20	(R)-5-bromo-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metilpirimidina
7-21	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbonitrilo
7-22	2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo
7-23	(R)-5-fluoro-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metilpirimidina
7-24	(S)-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-2-il)propan-2-ol
7-25	(R)-2-(2-(1,1-difluoroetil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
7-26	(S)-2-(2-(1,1-difluoroetil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
7-27	(R)-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
7-28	(S)-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
7-29	2-(2-( <i>terc</i> -butil)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
7-30	(S)-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
7-31	(R)-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
7-32	(R)-2-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol
7-33	(R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-isopropilpiperazina
7-34	(R)-1-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina
7-35	(R)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazina
7-36	(R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropil-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazina
7-37	(R)-4-(3-isopropil-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzonitrilo
7-38	(R)-4-(3-isopropil-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzonitrilo
7-39	(R)-4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzonitrilo
7-40	(S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazina
7-41	(R)-1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazina
7-42	(R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazina
7-43	(R)-6-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometil)nicotinato de metilo
7-44	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirazina
7-45	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)pirazina
7-46	(R)-3-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-6-metilpiridazina
7-47	(R)-3-ciclopropil-6-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)piridazina
7-48	(R)-3-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)piridazina
7-49	(R)-3-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)piridazina
7-50	(R)-4-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidina
7-51	(R)-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol
7-52	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)benzo[d]oxazol
7-53	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo
7-54	(R)-4-fluoro-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)benzo[d]tiazol
7-55	(R)-6-fluoro-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)benzo[d]tiazol
7-56	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)benzo[d]tiazol
7-57	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-b]piridina
7-58	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-c]piridina
7-59	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)tiazolo[4,5-b]piridina
7-60	(R)-3-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)bensensulfonamida
8-1	(R)-2-(2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
9-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo
9-2	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de metilo
9-3	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(N-(4-metoxibencil)-N-metilsulfamoil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de metilo
9-4	(R)-2-(2-ciclopropil-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo
9-5	2-(2-( <i>tert</i> -butil)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de metilo
9-6	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(N-metilsulfamoil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de metilo
9-7	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isobutilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo
9-8	(S)-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-(4-metiltiazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo
9-9	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de metilo
9-10	(R)-2-(4-(4-(acetoximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo
9-11	(R)-2-(2-isopropil-4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo
9-12	(R)-2-(2-isopropil-4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
9-13	(R)-2-(2-isopropil-4-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo
9-14	(R)-2-(4-(4-(4-carbamoyltiazol-2-il)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo
10-1	(R)-2-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol
10-2	(R)-2-fluoro-5-(4-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)benzensulfonamida
10-3	(R)-2-fluoro-5-(4-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilbenzensulfonamida
10-4	2-(2-(2-( <i>tert</i> -butil)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol
10-5	(S)-2-(2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol
10-6	2-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-4-metilpirimidin-5-il)propan-2-ol
10-7	(R)-2-(2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol
10-8	(R)-2-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)oxazol-5-il)propan-2-ol
10-9	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-2-il)propan-2-ol
10-10	(S)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-2-il)propan-2-ol
10-11	(R)-2-(4-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)fenil)propan-2-ol
10-12	(S)-2-(4-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)fenil)propan-2-ol
10-13	(S)-2-(5-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)propan-2-ol
10-14	(R)-2-(5-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)fenil)propan-2-ol
11-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
11-2	(R)-2-fluoro-5-(4-(5-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)benzensulfonamida
11-3	(R)-2-(4-(4-(4-cloro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
11-4	2-((S)-4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-((S)-1-metoxietil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
11-5	2-((S)-4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-((R)-1-metoxietil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
11-6	(R)-2-(2-fluoro-4-(4-(5-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-6-(metilsulfonyl)fenil)metanol
11-7	(R)-2-(4-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
11-8	(R)-2-(2-isopropil-4-(4-(4-metiloxazol-2-il)-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
11-9	(R)-2-(2-isopropil-4-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
11-10	(R)-2-(2-isopropil-4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
11-11	(R)-2-(2-isopropil-4-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
11-12	(R)-2-(4-(4-(5-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)fenil)tiazol-4-carbonitrilo
11-13	(R)-2-(4-(4-(5-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)fenil)tiazol-4-carboxamida
11-14	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metilpirimidin-5-il)metanol
11-15	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)metanol
11-16	(R)-2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)oxazol-5-il)metanol
11-17	(R)-2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)metanol
12-1	1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-ol

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
12-2	(S)-1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-ol
12-3	(R)-1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-ol
12-4	4-((R)-4-(5-((R)-1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)benzotriilo
12-5	4-((R)-4-(5-((S)-1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)benzotriilo
12-6	(S)-1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ol
12-7	(R)-1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ol
12-8	2-fluoro-5-((3R)-4-(5-(1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilbencensulfonamida
12-9	1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-ol
13-1	(R)-1-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-ona
13-2	(R)-5-(4-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-fluoro-N-metilbencensulfonamida
13-3	(R)-1-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-ona
14-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
14-2	(R)-4-(3-isopropil-4-(5-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenilmetanol
15-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-((3-fluoroazetidín-1-il)metil)-4-(trifluorometil)pirimidina
15-2	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanamina
15-3	(R)-1-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-N,N-dimetilmetanamina
15-4	(R)-1-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)azetidín-3-ol
15-5	(R)-4-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)morfolina
15-6	(R)-N-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)-N,2-dimetilpropan-2-amina
15-7	(R)-N-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)metansulfonamida
15-8	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-((metiltio)metil)-4-(trifluorometil)pirimidina
15-9	(R)-3-(((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)(metil)amino)propan-1-ol
15-10	(R)-N-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)-2-metoxi-N-metiletan-1-amina
15-11	(R)-4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenilmetanamina
12-3	(R)-1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-ol
12-4	4-((R)-4-(5-((R)-1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)benzotriilo
12-5	4-((R)-4-(5-((S)-1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)benzotriilo
12-6	(S)-1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ol
12-7	(R)-1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-1-ol
12-8	2-fluoro-5-((3R)-4-(5-(1-hidroxietil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilbencensulfonamida
12-9	1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-ol

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
13-1	(R)-1-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-ona
13-2	(R)-5-(4-(5-acetil-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-fluoro-N-metilbencensulfonamida
13-3	(R)-1-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-ona
14-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
14-2	(R)-(4-(3-isopropil-4-(5-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
15-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-((3-fluoroazetidín-1-il)metil)-4-(trifluorometil)pirimidina
15-2	(R)-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanamina
15-3	(R)-1-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-N,N-dimetilmetanamina
15-4	(R)-1-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)azetidín-3-ol
15-5	(R)-4-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)morfolina
15-6	(R)-N-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)-N,2-dimetilpropan-2-amina
15-7	(R)-N-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)metansulfonamida
15-8	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-((metiltio)metil)-4-(trifluorometil)pirimidina
15-9	(R)-3-(((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)(metil)amino)propan-1-ol
15-10	(R)-N-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)-2-metoxi-N-metiletan-1-amina
15-11	(R)-(4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanamina
16-1	ácido (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico
16-2	ácido (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico
17-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-2	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-3	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-4	(R)-(3-aminoazetidín-1-il)(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanona
17-5	(R)-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)(3-hidroxiacetidín-1-il)metanona
17-6	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-7	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-8	(R)-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)(morfolino)metanona
17-9	(R)-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)(3-metoxiacetidín-1-il)metanona
17-10	(R)-N-butil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-11	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-12	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-13	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(3-metoxipropil)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida



(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
17-14	(R)-N-etil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(2-metoxietil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-15	(R)-N-etil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-16	(R)-N-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbonil)-N-metilglicinato de etilo
17-17	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-18	(R)-3-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamido)propanoato de etilo
17-19	(R)-(3-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de metilo
17-20	(R)-3-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamido)azetidín-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
17-21	(R)-(1-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbonil)azetidín-3-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo
17-22	(R)-3-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamido)azetidín-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
17-23	(R)-(3-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo
17-24	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metilpirimidin-5-carboxamida
17-25	(R)-2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-26	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N,4-dimetilpirimidin-5-carboxamida
17-27	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)-N,4-dimetilpirimidin-5-carboxamida
17-28	(R)-2-(4-(3-fluoro-4-(hidroximetil)-5-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-29	(R)-2-(4-(2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-30	(R)-N-etil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(2-metoxietil)-4-metilpirimidin-5-carboxamida
17-31	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-(3-metoxipropil)-N,4-dimetilpirimidin-5-carboxamida
17-32	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-N-metoxi-N-metil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-33	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida
17-34	(R)-2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida
17-35	(R)-2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxamida
17-36	2-(metilsulfonil)-4-((R)-3-fenil-4-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)benzamida
17-37	2-(metilsulfonil)-4-((S)-3-fenil-4-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)benzamida
17-38	2-(metilsulfonil)-4-((R)-3-fenil-4-(((1s,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)benzamida
17-39	2-(metilsulfonil)-4-((S)-3-fenil-4-(((1s,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)benzamida
18-1	(R)-2-fluoro-5-(3-isopropil-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)bensensulfonamida
19-1	(R)-2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
19-2	(S)-2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
20-1	(R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropil-1-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piperazina
20-2	(R)-1-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)piperazina
20-3	1,1,1-trifluoro-2-(6-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)propan-2-ol
20-4	(R)-(4-(3-isopropil-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
21-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina
22-1	(R)-5-cloro-4-ciclopropil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidina
22-2	(R)-5-cloro-2-(4-(2-cloro-4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-ciclopropilpirimidina
22-3	(R)-5-cloro-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
22-4	(R)-5-bromo-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
23-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-isopropoxi-6-(trifluorometil)pirimidina
24-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
25-1	(R)-2-(2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-metilpropanonitrilo
26-1	(R)-2-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)propan-2-ol
26-2	(R)-2-(2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)oxazol-5-il)propan-2-ol
27-1	(R)-2-(2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)propan-2-ol
28-1	(R)-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)-4-(4-metiltiazol-2-il)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol
29-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina
30-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-ol
31-1	(R)-2-(4-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)fenil)propan-2-ol
32-1	ácido (R)-4-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)benzoico
33-1	(R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropil-1-(2-metoxipiridin-4-il)piperazina
33-1	(R)-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)-4-metoxipirimidina
34-1	1-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-2-il)-2-metilpropan-2-ol
35-1	2-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazina
36-1	(R)-4-cloro-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidina
37-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina
37-2	(R)-2-isopropil-1-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina
37-3	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metil-4-(trifluorometil)pirimidina
38-1	1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etan-1-ol
39-1	(R)-2-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propan-2-ol
40-1	(R)-5-ciclopropil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina
40-2	(R)-1-(6-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina
40-3	(R)-1-(6-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina
40-4	(R)-1-(6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina
41-1	2,2,2-trifluoro-1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)etan-1-ol
42-1	2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirimidina
43-1	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carbonitrilo
44-1	(R)-1-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazina
44-2	(R)-4-(difluorometoxi)-2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-il)pirimidina
44-3	(R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina
45-1	(S)-2-bencil-1-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
46-1	1-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-2	(R)-1-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-3	(S)-1-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-4	1-bencil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-5	(R)-1-(4-metilbencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-6	(S)-1-(4-metilbencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-7	(R)-1-(4-isopropilbencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-8	(S)-1-(4-isopropilbencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-9	(S)-4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzonitrilo
46-10	(R)-1-(4-(difluorometoxi)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-11	(S)-1-(4-(difluorometoxi)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-12	4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-(2-(trifluorometil)bencil)piperazina
46-13	4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)bencil)piperazina
46-14	(R)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperazina
46-15	(S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperazina
46-16	(S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazina
46-17	(R)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazina
46-18	(S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-((R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazina
46-19	(R)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-((R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazina
46-20	(R)-2-metil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperazina
46-21	(S)-2-metil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperazina
46-22	(R)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperazina
46-23	(S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperazina
46-24	(S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperazina
46-25	(R)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-26	(S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-27	1-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-2-ciclohexil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina
46-28	(S)-1,1,1-trifluoro-2-(4-(((S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)fenil)propan-2-ol
46-29	(S)-1,1,1-trifluoro-2-(4-(((R)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)fenil)propan-2-ol
46-30	(R)-1,1,1-trifluoro-2-(4-(((R)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)fenil)propan-2-ol
46-31	(R)-1,1,1-trifluoro-2-(4-(((S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)fenil)propan-2-ol
46-33	(R)-2-bencil-1-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina
46-34	(S)-1-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-2-metil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-35	(R)-1-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-2-metil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-36	5-((4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo
46-37	1-(3-bromo-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-38	4-(4-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-3-fenilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo
46-39	4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)piperazina
46-40	1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-41	(S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-42	1-((6-isopropilpiridin-3-il)metil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-43	(S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-44	(R)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-45	(R)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-(o-tolil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-46	(S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-(o-tolil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-47	1-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-48	1-((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina
46-49	2-metil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-50	4-(2-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-51	2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-52	4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-53	4-(3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenil-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-54	2-(4-clorofenil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-55	2-(3-clorofenil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-56	(R)-2-(2-clorofenil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-57	(S)-2-(2-clorofenil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-58	2-(metilsulfonyl)-4-(3-fenil-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
46-59	2-(metilsulfonil)-4-(3-fenil-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo
46-60	2-(2-bromofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-61	2-(4-bromofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-62	4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-(m-tolil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina
46-63	(R)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazina
46-64	(S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazina
46-65	(R)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)piperazina
46-66	(S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)piperazina
47-1	(2-(metilsulfonil)-4-(3-fenil-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenil)metanol
47-2	(S)-(4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
47-3	(S)-(4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
47-4	(4-(4-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-3-fenilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
47-5	(S)-(4-(3-isopropil-4-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
48-1	(S)-4-((4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclohexan-1-ol
48-2	(S)-1-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)piperazina
48-3	(R)-1-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-4	(S)-1-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-5	(1R,4s)-1-metil-4-(((S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol
48-6	(1S,4s)-1-metil-4-(((R)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol
48-7	(1S,4r)-1-metil-4-(((S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol
48-8	(1R,4r)-1-metil-4-(((R)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol
48-9	(R)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1s,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-10	(R)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-11	(S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1s,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-12	(S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-13	(S)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-14	(R)-1-(((1r,4R)-4-isopropilciclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-15	(S)-1-(((1r,4S)-4-isopropilciclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-16	(R)-1-(((1s,4S)-4-(difluorometil)ciclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-17	(S)-1-(((1s,4R)-4-(difluorometil)ciclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-18	(R)-1-(((1r,4R)-4-(difluorometil)ciclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-19	(S)-1-(((1r,4S)-4-(difluorometil)ciclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-20	3-((R)-4-(((1r,4R)-4-(difluorometil)ciclohexil)metil)-3-fenilpiperazin-1-il)bencensulfonamida
48-21	3-((S)-4-(((1r,4S)-4-(difluorometil)ciclohexil)metil)-3-fenilpiperazin-1-il)bencensulfonamida
48-22	3-((R)-4-(((1s,4S)-4-(difluorometil)ciclohexil)metil)-3-fenilpiperazin-1-il)bencensulfonamida
48-23	3-((S)-4-(((1s,4R)-4-(difluorometil)ciclohexil)metil)-3-fenilpiperazin-1-il)bencensulfonamida
48-24	(R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropil-1-(((1s,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-25	2-(((1S,3R)-3-((4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)ciclohexil)propan-2-ol
48-26	(S)-4-(4-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-3-fenilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
48-27	(R)-4-(4-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-3-fenilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
48-28	(S)-1-(((1s,4R)-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-29	(R)-1-(((1s,4S)-4-(1,1-difluoroetil)ciclohexil)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-30	(R)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-(((1s,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-31	(S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-(((1s,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-32	(R)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-33	(S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-34	3-((R)-3-fenil-4-(((1s,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)bencensulfonamida
48-35	3-((S)-3-fenil-4-(((1s,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)bencensulfonamida
48-36	3-((R)-3-fenil-4-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)bencensulfonamida
48-37	3-((S)-3-fenil-4-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)bencensulfonamida
48-38	(S)-4-((4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclohexan-1-ol
48-39	(S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1R,3R)-3-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-40	(S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1S,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
48-41	(S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1R,3S)-3-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-42	(S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1S,3R)-3-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-43	(S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1s,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-44	(2-(metilsulfonil)-4-((R)-3-fenil-4-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)fenil)metanol
48-45	(2-(metilsulfonil)-4-((S)-3-fenil-4-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)fenil)metanol
48-46	(S)-2-(2-clorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-47	(R)-2-(2-clorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-48	(S)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1-(((1s,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-49	(S)-4-(4-(metoximetil)-3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina
48-50	(S)-4-(3-isopropil-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
48-51	(R)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)piperazina
48-52	(S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)piperazina
48-53	(S)-1-((4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-54	(R)-1-((4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-55	(S)-2-(2-clorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)piperazina
48-56	(R)-2-(2-clorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)piperazina
48-57	(S)-1-((4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)piperazina
48-58	(4-(((S)-3-isopropil-4-(((S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
48-59	(4-(((S)-3-isopropil-4-(((R)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
48-60	(R)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-(((S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)metil)piperazina
48-61	(S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-(((R)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)metil)piperazina
48-62	(R)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-(((R)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)metil)piperazina
48-63	(S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-(((S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)metil)piperazina
48-64	(S)-1-(((1R,3r,5S)-6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-65	(R)-1-(((1R,3r,5S)-6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-66	(S)-1-(((1R,3s,5S)-6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-67	(R)-1-(((1R,3s,5S)-6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-68	(2S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-((6-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)piperazina
48-69	(S)-1-(((3R,6s)-1,1-difluoro-espiro[2,5]octan-6-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-70	(R)-1-(((3S,6s)-1,1-difluoro-espiro[2,5]octan-6-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-71	(S)-1-(((3S,6r)-1,1-difluoro-espiro[2,5]octan-6-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-72	(R)-1-(((3R,6r)-1,1-difluoro-espiro[2,5]octan-6-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazina
48-73	(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-((5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazina
48-74	(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-((5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazina

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
48-75	(1R,3s,5S)-3-(((R)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano
48-76	(1R,3s,5S)-3-(((S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano
48-77	(4-((S)-4-(((1r,4S)-4-isopropilciclohexil)metil)-3-fenilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
48-78	(4-((R)-4-(((1r,4R)-4-isopropilciclohexil)metil)-3-fenilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
48-79	(4-((S)-3-isopropil-4-(((1r,4S)-4-metoxi-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
48-80	(4-((S)-3-isopropil-4-(((1s,4R)-4-metoxi-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
48-81	(S)-3-(3-fenil-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzensulfonamida
48-82	(R)-3-(3-fenil-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzensulfonamida
49-1	(4-((S)-3-isopropil-4-(((3R,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
49-2	(4-((S)-3-isopropil-4-(((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
49-3	(4-((S)-3-isopropil-4-(((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
49-4	(4-((S)-3-isopropil-4-(((3S,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
49-5	(S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((3R,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazina
49-6	(S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazina
49-7	(S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazina
49-8	(S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((3S,6R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazina
49-9	(S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((3R,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazina
49-10	(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((3R)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazina
49-11	(S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazina
49-12	(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-(((3S)-6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazina
50-1	4-((S)-3-isopropil-4-(((1s,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)benzonitrilo
50-2	4-((S)-3-isopropil-4-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)benzonitrilo
50-3	2-(metilsulfonil)-4-((R)-3-fenil-4-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)benzonitrilo
50-4	2-(metilsulfonil)-4-((S)-3-fenil-4-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)benzonitrilo
50-5	2-(metilsulfonil)-4-((R)-3-fenil-4-(((1s,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)benzonitrilo
50-6	2-(metilsulfonil)-4-((S)-3-fenil-4-(((1s,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)benzonitrilo
51-1	(2S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazina
51-2	(S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazina
51-3	(2S)-1-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)piperazina
51-4	(2S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazina
51-5	(S)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazina
51-6	(4-((S)-3-isopropil-4-(((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
51-7	(4-((S)-3-isopropil-4-(((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol
52-1	(2S)-2-isopropil-1-((1-metil-6-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)piperazina
53-1	(S)-4,4-dimetil-1-((4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto <sup>a</sup>
53-2	(R)-4,4-dimetil-1-((4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol
54-1	(R)-N-(4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)encil)acetamida
54-2	(R)-N-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)acetamida

<sup>a</sup> Los nombres de los compuestos se generaron usando ChemBioDraw Ultra 13.0.

En otra modalidad, un compuesto de la invención es un compuesto representado en la tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tabla 2.

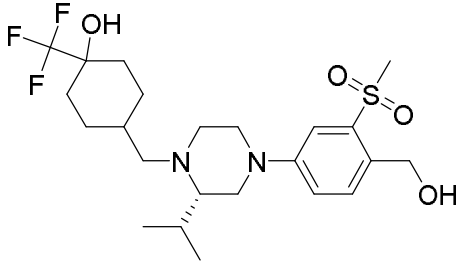
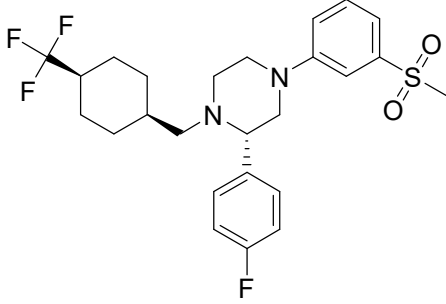
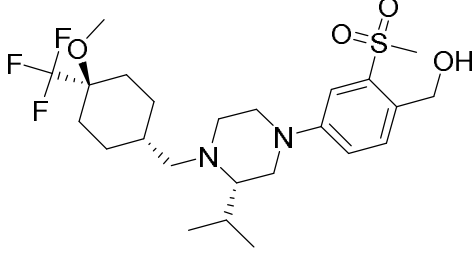
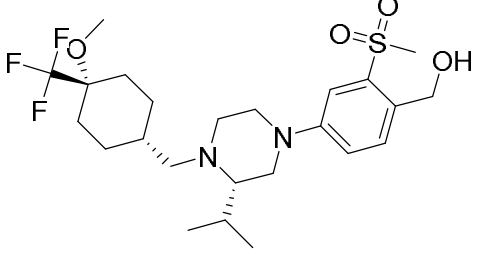
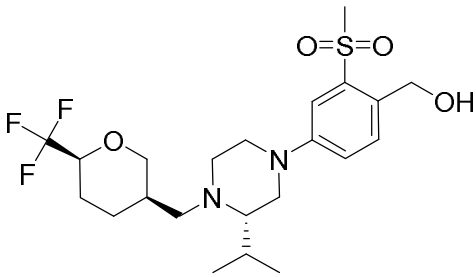
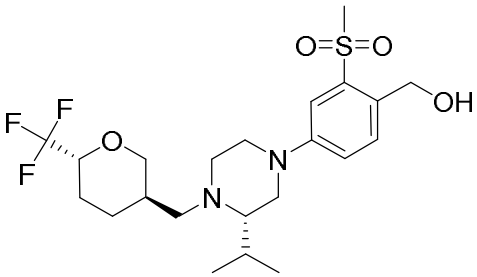
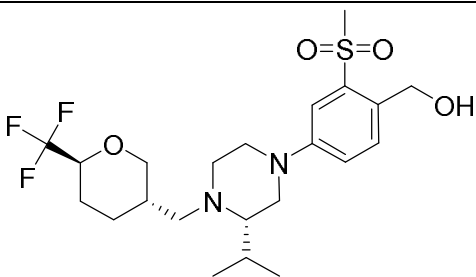
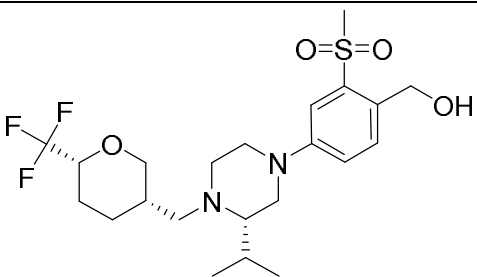
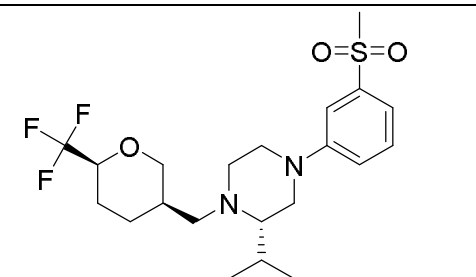
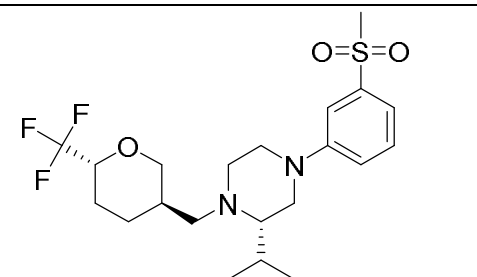
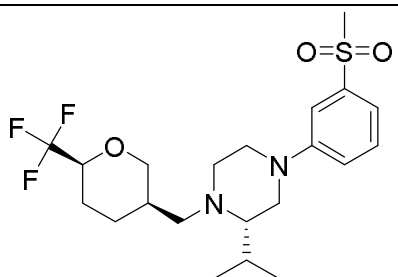
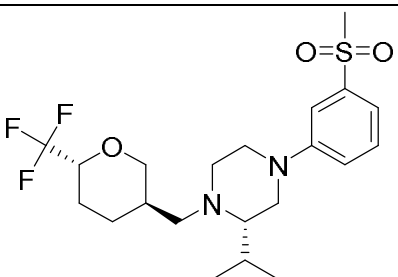
Compuesto n.º 7-35	Compuesto n.º 7-44
Compuesto n.º 7-57	Compuesto n.º 11-6
Compuesto n.º 11-12	Compuesto n.º 12-7
Compuesto n.º 15-5	Compuesto n.º 17-25
Compuesto n.º 17-28	Compuesto n.º 19-1

(continuación)

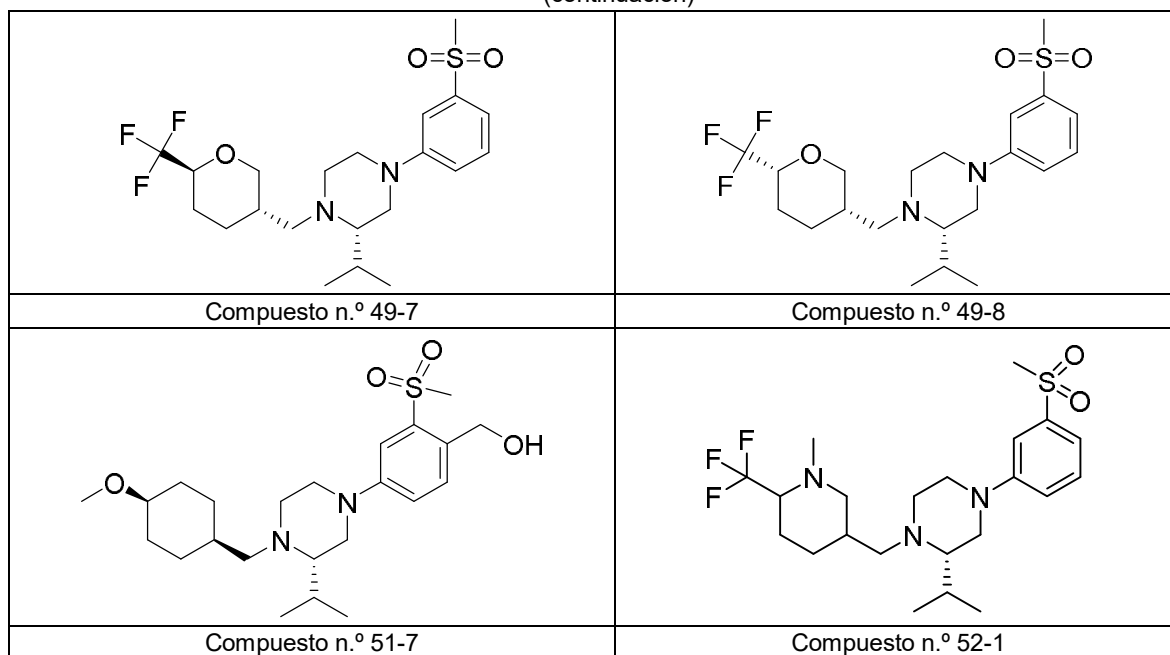
<p>Compuesto n.º 20-4</p>	<p>Compuesto n.º 22-3</p>
<p>Compuesto n.º 25-1</p>	<p>Compuesto n.º 27-1</p>
<p>Compuesto n.º 28-1</p>	<p>Compuesto n.º 37-1</p>
<p>Compuesto n.º 37-2</p>	<p>Compuesto n.º 37-3</p>
<p>Compuesto n.º 38-1</p>	<p>Compuesto n.º 43-1</p>



(continuación)

<p>Compuesto n.º 48-11</p> 	<p>Compuesto n.º 48-17</p> 
<p>Compuesto n.º 48-38</p> 	<p>Compuesto n.º 48-43</p> 
<p>Compuesto n.º 48-79</p> 	<p>Compuesto n.º 48-80</p> 
<p>Compuesto n.º 49-1</p> 	<p>Compuesto n.º 49-2</p> 
<p>Compuesto n.º 49-3</p> 	<p>Compuesto n.º 49-4</p> 
<p>Compuesto n.º 49-5</p> 	<p>Compuesto n.º 49-6</p> 

(continuación)



#### 4. Usos, formulación y administración

##### Composiciones farmacéuticamente aceptables

5 En una modalidad, provista en la presente es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la invención está presente en una cantidad efectiva. La interrelación de las dosificaciones para animales y humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, Cancer Chemother. Rep., 1966, 50: 219. El área de la superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la estatura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy, Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 1970, 537.

15 Los moduladores de los LXRs en la presente (por ejemplo, los compuestos de la invención) pueden formularse como composiciones farmacéuticas y pueden administrarse a un sujeto, tal como un humano, en varias formas adaptadas a la vía de administración elegida. Las vías de administración típicas de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, las vías oral, tópica, bucal, transdérmica, por inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral, como se usa en la presente, incluye los tipos de inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal, intraesternal o técnicas de infusión. Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", University of the Sciences in Filadelfia, ed., vigésima primera edición, 2005, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA. Cada uno de los moduladores de los LXRs puede usarse solo o en combinación como una parte de una composición farmacéutica de la invención.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas, líquidas o gaseosas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. De esta manera, los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden ser incluidos en cápsulas de gelatina dura o blanda, pueden ser comprimidos en tabletas o pueden ser incorporados directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes, y puede usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares.

30 Tabletas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de la invención con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes, vehículos, desintegrantes, adyuvantes, agentes tensoactivos, aglutinantes y/o lubricantes. Las tabletas pueden consistir también de varias capas.

40 Los compuestos de la invención pueden formularse convenientemente en composiciones farmacéuticas para

administración a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y/o diluyentes para los mismos, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. Pueden incluirse también otros excipientes, tales como agentes saborizantes; edulcorantes; y conservadores, tales como metil-, etil-, propil- y butil- parabenos. Listados más completos de excipientes adecuados pueden encontrarse en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (quinta ed., Pharmaceutical Press (2005)). El experto en la técnica sabría cómo preparar formulaciones adecuadas para varios tipos de vías de administración. Procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (vigésima edición, 2003) y en la Farmacopea de los Estados Unidos: The National Formulary (USP 24 NF19) publicado en 1999. Los vehículos, diluyentes y/o excipientes son "aceptables", en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica, y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

Normalmente, para administración terapéutica oral, un compuesto de la invención puede ser incorporado con un excipiente, y puede usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares.

Normalmente, para administración parenteral, las soluciones de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente en agua mezclada adecuadamente con un agente tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Pueden prepararse también dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO y mezclas de los mismos con o sin alcohol, y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservador para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Normalmente, para uso inyectable, se usan soluciones acuosas estériles o dispersión de, y polvos estériles de, un compuesto de la invención para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles.

Para administración nasal, los compuestos de la invención pueden formularse como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol comprenden normalmente una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable, y se presentan usualmente en cantidades individuales o de dosis múltiples en forma estéril en un contenedor sellado, el cual puede tomar la forma de un cartucho o recarga para su uso con un dispositivo atomizador. En forma alternativa, el contenedor sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis individual o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinada para su disposición después de su uso. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente el cual puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propelente orgánico tal como fluoroclorohidrocarbano. Las formas de dosificación de aerosol también pueden tomar la forma de una bomba de atomizador.

Para administración bucal o sublingual, los compuestos de la invención pueden formularse con un vehículo tal como azúcar, acacia, tragacanto o gelatina y glicerina, como tabletas, grageas o pastillas.

Para administración rectal, los compuestos de la invención pueden formularse en la forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao.

La administración tópica y/o local de los compuestos de la invención puede lograrse de varias maneras que incluyen, pero no están limitadas a, ungüentos, lociones, pastas, cremas, geles, polvos, gotas, aerosoles, soluciones, inhalantes, parches, supositorios, enemas de retención, tabletas masticables o que se pueden chupar o pellas y aerosoles. La administración tópica y/o local puede implicar también el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. Para administración tópica y/o local, los compuestos de la invención pueden formularse como ungüentos, cremas, leches, bálsamos, polvos, almohadillas impregnadas, detergentes sintéticos, soluciones, geles, aerosoles, espumas, suspensiones, lociones, barras, champúes o bases de lavado. Los compuestos de la invención pueden administrarse también en la forma de suspensiones de vesículas de lípidos o polímeros o nanoesferas o microesferas o parches de polímero e hidrogeles para liberación controlada.

#### **Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables**

Se desvela en la presente, un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad o trastorno que se puede tratar modulando los LXR. En una modalidad, los LXR son modulados sobre-regulando la actividad de los LXR. El método comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la invención. Además, se desvela en la presente el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto con una enfermedad o trastorno que es tratable sobre-regulando la actividad de los LXR en un sujeto en necesidad del mismo.

Los métodos desvelados en la presente pueden ser útiles para trastornos tratables con la modulación de los LXR, en particular el agonismo de los LXR.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con el transporte alterado de colesterol, el transporte inverso del colesterol, el metabolismo de ácidos grasos, la

absorción de colesterol, la re-absorción de colesterol, la secreción de colesterol, la excreción de colesterol o el metabolismo del colesterol. Enfermedades o trastornos representativos incluyen, pero no están limitados a, un trastorno de lípidos; cáncer, en particular los cánceres dependientes de hormonas, que incluyen el cáncer de ovario, cáncer de mama y cáncer de próstata, y cánceres de piel que incluyen el melanoma, carcinoma de células basales y carcinoma escamocelular; condición acneiforme de la piel; enfermedad inflamatoria de la piel; trastorno inmunológico; condición caracterizada por una función de barrera epidérmica perturbada; condición de diferenciación alterada o proliferación excesiva de la epidermis o membrana mucosa; enfermedad cardiovascular; trastornos del tracto reproductivo; patología de la retina y el nervio óptico; neuropatía degenerativa que ocurre en una enfermedad; enfermedad autoinmune; daño traumático al sistema nervioso central o periférico; enfermedad neurodegenerativa; un proceso degenerativo debido al envejecimiento; enfermedades o trastornos del riñón; y osteoporosis y enfermedades relacionadas.

En otra modalidad, la enfermedad o trastorno es hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, dermatitis (que incluye, pero no está limitada a, psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica y eczema), heridas de la piel, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento, arrugas, diabetes, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, inflamación, xantoma, obesidad, síndrome metabólico, síndrome X, accidente cerebrovascular, enfermedad oclusiva periférica, pérdida de la memoria, neuropatías diabéticas, proteinuria, glomerulopatías (que incluyen, pero no están limitadas a, nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis segmentada focal), hiperfosfatemia, complicaciones cardiovasculares de la hiperfosfatemia, síndrome coronario agudo, cáncer, esclerosis múltiple u osteoporosis.

En otra modalidad, la enfermedad o trastorno es cáncer que incluye, pero no está limitado a, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer cervical, cáncer gastrointestinal, cáncer urogenital, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de piel y cáncer testicular. Los cánceres pueden ser tumores sólidos que pueden ser o no metastásicos. Los cánceres pueden ocurrir también, como en la leucemia, como un tejido difuso.

En algunas modalidades, los cánceres que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: cánceres cardíacos que incluyen, por ejemplo, sarcoma, por ejemplo, angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma y liposarcoma; mixoma; rhabdomyoma; fibroma; lipoma y teratoma; cánceres de pulmón que incluyen, por ejemplo, carcinoma broncogénico, por ejemplo, carcinoma alveolar y bronquiolar; adenoma bronquial; sarcoma; linfoma; hamartoma condromatoso; y mesotelioma; cáncer gastrointestinal que incluye, por ejemplo, cánceres del esófago, por ejemplo, carcinoma escamocelular, adenocarcinoma, leiomyosarcoma y linfoma; cánceres del estómago, por ejemplo, carcinoma, linfoma y leiomyosarcoma; cánceres del páncreas, por ejemplo, adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides y vipoma; cánceres del intestino delgado, por ejemplo, adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma y fibroma; cánceres del intestino grueso o colon, por ejemplo, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma y leiomyoma; cánceres del tracto urogenital que incluyen, por ejemplo, cánceres del riñón, por ejemplo, adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma y leucemia; cánceres de la vejiga y la uretra, por ejemplo, carcinoma escamocelular, carcinoma de células de transición y adenocarcinoma; cánceres de la próstata, por ejemplo, adenocarcinoma y sarcoma; cáncer de los testículos, por ejemplo, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumor adenomatoide y lipoma; cánceres de hígado que incluyen, por ejemplo, hepatoma, por ejemplo, carcinoma hepatocelular; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; adenoma hepatocelular; y hemangioma; cánceres de hueso que incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteoccondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; cánceres del sistema nervioso que incluyen, por ejemplo, cánceres del cráneo, por ejemplo, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma y osteítis deformante; cánceres de las meninges, por ejemplo, meningioma, meningiosarcoma y gliomatosis; cánceres del cerebro, por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma y tumores congénitos; y cánceres de la médula espinal, por ejemplo, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma; cánceres ginecológicos que incluyen, por ejemplo, cánceres del útero, por ejemplo, carcinoma endometrial; cánceres del cuello uterino, por ejemplo, carcinoma cervical y displasia cervical pre-tumoral; cánceres de los ovarios, por ejemplo, carcinoma de ovario, que incluye cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado, tumores de células tecales de la granulosa, tumores de las células de Sertoli Leydig, disgerminoma y teratoma maligno; cánceres de la vulva, por ejemplo, carcinoma escamocelular, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma y melanoma; cánceres de la vagina, por ejemplo, carcinoma de células claras, carcinoma escamocelular, sarcoma botrioides y rhabdomyosarcoma embrionario; y cánceres de las trompas de Falopio, por ejemplo, carcinoma; cánceres hematológicos que incluyen, por ejemplo, cánceres de la sangre, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia

mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (linfoma maligno) y macroglobulinemia de Waldenstrom; cánceres de piel que incluyen, por ejemplo, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma escamocelular, sarcoma de Kaposi, nevo displásico pigmentoso, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides y psoriasis; y cánceres de las glándulas suprarrenales que incluyen, por ejemplo, neuroblastoma.

En otra modalidad, la enfermedad o trastorno es el síndrome de Rett.

En otra modalidad, la enfermedad o trastorno es el síndrome coronario agudo y condiciones relacionadas. Dichas condiciones relacionadas incluyen, por ejemplo, ataque cardiaco, infarto al miocardio, infarto al miocardio agudo, infarto al miocardio sin elevación del segmento ST, infarto al miocardio con elevación del segmento ST, angina inestable, angina estable, angina de pecho, angina de pecho inducida por el ejercicio, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad cardiaca coronaria, isquemia aguda del miocardio, enfermedad cardiaca isquémica, isquemia, isquemia recurrente, enfermedad cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, enfermedad cardiaca hipertensiva, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca diastólica, insuficiencia cardiaca sistólica, cor pulmonale, disritmias cardiacas, anormalidades del ritmo cardiaco, enfermedad cardiaca inflamatoria, endocarditis, cardiomegalia inflamatoria, miocarditis, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, lesión por reperfusión, restenosis, lesiones ateroscleróticas o inflamación aterosclerótica crónica.

En otra modalidad, la enfermedad o trastorno es acné común; comedones; polimorfos; rosácea; acné nodulocístico; acné conglobado; acné senil; acné secundario que incluye, pero no está limitado a, acné solar, medicinal y ocupacional; ictiosis; condiciones ictiosiformes; enfermedad de Darier; queratodermia palmoplantar; leucoplaquia; condiciones leucoplaquiformes; liquen cutáneo o mucoso (oral); condiciones dermatológicas o afecciones con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin un trastorno de proliferación celular que incluye, pero no está limitado a, psoriasis cutánea, psoriasis mucosa, psoriasis unguar, reumatismo psoriático, atopia cutánea, que incluye eczema, atopia respiratoria e hipertrofia gingival; proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen viral o no viral que incluyen, pero no están limitadas a, verrugas comunes, verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis orales o floridas y linfoma T o linfoma cutáneo de células T; proliferaciones que pueden ser inducidas por la luz ultravioleta que incluyen, pero no están limitadas a, epiteloma basocelular y epiteloma espinocelular; lesiones precancerosas de la piel que incluyen, pero no están limitadas a, queratoacantomas; dermatitis inmunes que incluyen, pero no están limitadas a, lupus eritematoso; enfermedades inmunes ampollas; enfermedades de la colágena que incluyen, pero no están limitadas a, esclerodermia; condiciones dermatológicas o sistémicas o afecciones con un componente inmunológico; trastornos de la piel debidos a la exposición a la radiación UV; envejecimiento foto-inducido o cronológico de la piel; pigmentaciones actínicas; queratosis; patología asociada con el envejecimiento cronológico o actínico que incluye, pero no está limitada a, xerosis; trastornos de la función sebácea que incluyen, pero no están limitados a, hiperseborrea del acné, seborrea simple, dermatitis seborreica, sebopsoriasis, eczema seborreico, caspa y pitiriasis capitis (caspa); trastornos de la cicatrización que incluyen, pero no están limitados a, arrugas de estiramiento; trastornos de la pigmentación que incluyen, pero no están limitados a, hiperpigmentación, melasma, hipopigmentación y vitiligo; y alopecia que incluye, pero no está limitada a, alopecia asociada a la quimioterapia y alopecia asociada a la radiación.

En una modalidad, la enfermedad o trastorno es hipercolesterolemia, aterosclerosis o dislipidemia. En otra modalidad, la enfermedad o trastorno es aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, dermatitis o cáncer. En aún otra modalidad, la enfermedad o trastorno es aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, síndrome coronario agudo, melanoma o dermatitis atópica.

La presente invención provee también compuestos para uso en un método para incrementar el transporte inverso de colesterol y/o para inhibir la progresión de la aterosclerosis o para promover la regresión de la aterosclerosis.

La presente invención provee también compuestos para uso en un método de tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la necesidad de incrementar los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)-colesterol, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención a un mamífero (en particular un humano) en necesidad del mismo.

La presente invención provee también compuestos para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la necesidad de disminuir los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención a un mamífero (en particular un humano) en necesidad del mismo.

Además, se proporciona en la presente compuestos para uso en un método para incrementar la expresión de una proteína del cassette de unión a ATP en las células de un sujeto, incrementando de esta manera el transporte inverso de colesterol en un sujeto usando los compuestos de la invención y las composiciones que se proveen en la presente.

Procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar se conocen en la técnica, y están disponibles para evaluar los compuestos de la presente invención por su capacidad para modular la actividad de los LXRs. Dichas pruebas incluyen, por ejemplo, pruebas de unión, pruebas de polarización de fluorescencia, pruebas de reclutamiento de co-activadores a base de FRET, y pruebas de co-transfección basadas en células. Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse por su capacidad para modular la expresión de genes que se sabe son modulados por los LXRs. Pueden usarse modelos animales establecidos para estudiar los perfiles de los compuestos de la presente invención en relación a parámetros directamente relevantes para las enfermedades o trastornos, que incluyen aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer y condiciones de la piel. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden ponerse a prueba *in vivo* en modelos animales por varias vías de administración, por ejemplo, el gavaje oral. Normalmente, la exposición del compuesto *in vivo* puede examinarse en el plasma y en los tejidos de interés. La actividad de los LXRs (detectada por la expresión génica de genes sensibles a los LXRs) puede examinarse en la sangre entera y los tejidos de interés. Los lípidos pueden cuantificarse en el plasma y el hígado.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden ponerse a prueba por su actividad sobre los transportadores de colesterol del cassette de unión a ATP (ABC), tales como ABCA1 y ABCG1, y sobre los marcadores lipogénicos tales como SREBP1c al nivel de la expresión de genes y proteínas. Las consecuencias funcionales de la inducción de los transportadores ABC pueden examinarse en modelos celulares para el flujo de colesterol, y en modelos animales para la vía inversa de colesterol y aterosclerosis. Los marcadores lipogénicos pueden examinarse en modelos animales midiendo los niveles de triglicéridos en el plasma y el hígado.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos (es decir, como una monoterapia) o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos efectivos para tratar cualquiera de las indicaciones anteriores. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender los compuestos descritos solos como el único agente farmacéuticamente activo, o pueden comprender uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

También, la presente invención provee compuestos para uso en una terapia de combinación para tratar o mejorar una enfermedad o un trastorno descrito en la presente. En algunas modalidades, la terapia de combinación comprende administrar por lo menos un compuesto representado por la fórmula I en combinación con uno o más agentes para tratar o mejorar una enfermedad o un trastorno descrito en la presente.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención se usan en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de diabetes, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión u obesidad. Agentes para el tratamiento de la diabetes incluyen insulinas, tales como Humulin® (Eli Lilly), Lantus® (Sanofi Aventis), Novolin® (Novo Nordisk) y Exubera® (Pfizer); agonistas de PPAR gamma, tales como Avandia® (maleato de rosiglitazona, GSK) y Actos® (clorhidrato de pioglitazona, Takeda/Eli Lilly); sulfonilureas, tales como Amaryl® (glibeprida, Sanofi Aventis), Diabeta® (gliburida, Sanofi Aventis), Micronase®/Glynase® (gliburida, Pfizer) y Glucotrol®/Glucotrol XL® (glipizida, Pfizer); meglitinidas, tales como Prandin®/NovoNorm® (repaglinida, Novo Nordisk), Starlix® (nateglinida, Novartis) y Glufast® (mitiglinida, Takeda); biguanidas, tales como Glucophage®/Glucophage XR® (clorhidrato de metformina, Bristol Myers Squibb) y Glumetza® (tabletas de liberación prolongada de clorhidrato de metformina, Depomed); tiazolidinodionas; análogos de amilina, análogos o agonistas de GLP-1 (incluyendo Byetta® (exenatida, Amylin/Eli Lilly) y Victoza® (liraglutida recombinante, Novo Nordisk)); inhibidores de DPP-IV, que incluyen Tradjenta™ (Eli Lilly/Boehringer Ingelheim), Januvia® (Merck), Galvus® (Novartis) y Onglyza® (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca); inhibidores de PTB-1 B; inhibidores de proteína cinasa (incluyendo inhibidores de proteína cinasa activada por AMP); antagonistas de glucagon, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa-3 beta; inhibidores de glucosa-6-fosfatasa; inhibidores de glucógeno fosforilasa; inhibidores del co-transportador de glucosa y sodio, inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como Precose®/Glucobay®/Prandase®/Glucor® (acarbose, Bayer) y Glyset® (miglitol, Pfizer). Los agentes para el tratamiento de la dislipidemia y la enfermedad cardiovascular incluyen estatinas, fibratos y ezetimiba. Los agentes para el tratamiento de la hipertensión incluyen bloqueadores alfa, bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores dobles de la ACE y endopeptidasa neutra (NEP), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs), inhibidores de aldosterona sintasa, antagonistas del receptor de aldosterona o antagonistas del receptor de endotelina. Los agentes para el tratamiento de la obesidad incluyen orlistat, fentermina, sibutramina y rimonabant.

Una modalidad de la invención incluye administrar por lo menos un compuesto modulador de los LXRs de la invención o composición del mismo en una terapia de combinación con productos de combinación, tales como Avandamet® (clorhidrato de metformina y maleato de rosiglitazona, GSK); Avandaryl® (glibeprida y maleato de rosiglitazona, GSK); Metaglip® (glipizida y clorhidrato de metformina, Bristol Myers Squibb); y Glucovance® (gliburida y clorhidrato de metformina, Bristol Myers Squibb).

En algunas modalidades, la terapia de combinación comprende administrar por lo menos un compuesto de la invención en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo de, por ejemplo, inhibidores de beta secretasa (BACE1); inhibidores de gamma secretasa; inhibidores de la agregación de amiloides (por ejemplo, ELND-005); sustancias neuroprotectoras y/o modificadoras de enfermedad de acción directa o indirecta; antioxidantes (por ejemplo, vitamina E o ginkgolida); sustancias antiinflamatorias (por ejemplo, inhibidores de Cox, AINEs); inhibidores

- de la HMG-CoA reductasa (estatinas); inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina, tacrina); antagonistas de los receptores de NMDA (por ejemplo, memantina); agonistas de los receptores de AMPA; moduladores positivos del receptor de AMPA, AMPAcinas, inhibidores del receptor de la reabsorción de monoamina, sustancias que modulan la concentración o liberación de neurotransmisores; sustancias que inducen la secreción de la hormona de crecimiento (por ejemplo, mesilato de ibutamoren y capromorelina); antagonistas o agonistas inversos del receptor de CB-1; antibióticos (por ejemplo, minociclina o rifampicina); inhibidores de PDE2, PDE4, PDE5, PDE9 y PDE10, agonistas inversos del receptor de GABAA, antagonistas del receptor de GABAA, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico alfa4beta2, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor nicotínico alfa7; antagonistas H3 de histamina, agonistas o agonistas parciales de 5-HT 4, antagonistas de 5HT-6, antagonistas de adreno-receptores alfa-2, antagonistas de calcio, agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos del receptor muscarínico M1, antagonistas del receptor muscarínico M2, antagonistas del receptor muscarínico M4, moduladores positivos metabotrópicos del receptor 5 de glutamato, antidepresivos, tales como citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y trazodona; ansiolíticos, tales como lorazepam y oxazepam; antipsicóticos, tales como aripiprazol, clozapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona, y otras sustancias que modulan receptores o enzimas de modo que la eficacia y/o seguridad de los compuestos de conformidad con la invención es incrementada y/o los efectos secundarios no deseados son reducidos.
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se usan en combinación con una o más terapias adicionales, que incluyen terapias para aliviar el dolor y la ansiedad, prevenir recidivas de isquemia y prevenir o limitar la progresión a infarto agudo al miocardio. Dichas terapias adicionales incluyen el tratamiento antitrombótico, así como la angiografía coronaria seguida de revascularización. Otras terapias adicionales incluyen el dejar de fumar, el ejercicio y el manejo de la hipertensión y la glucosa en sangre.
- En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se usan en combinación con uno o más agentes para la terapia antiplaquetaria o anticoagulante, que incluyen aspirina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor, e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, que incluyen eptifibatida, tirofiban y abciximab.
- En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se usan en combinación con uno o más agentes para la terapia de la antitrombina, que incluyen fondaparinux, heparina y bivalirudina.
- En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se usan en combinación con uno o más agentes reductores de lípidos, que incluyen una estatina, ácido nicotínico, resina de unión a ácidos biliares, y ezetimiba.
- En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se usan en combinación con uno o más tratamientos para revascularización, que incluyen angiografía coronaria y cirugía de bypass (derivación).
- En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se usan en combinación con uno o más agentes, que incluyen nitratos (administrados por vía sublingual, oral o intravenosa), bloqueadores beta, antagonistas de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamilo), e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).
- En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se usan en combinación con uno o más agentes seleccionados de anti-plaquetarios, nitratos, bloqueadores beta, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, anticoagulantes, heparinas de bajo peso molecular, inhibidores directos de la trombina, y antagonistas de los receptores de adenosín difosfato.
- En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se usan en combinación con uno o más agentes para el tratamiento del cáncer que incluye, pero no está limitado a, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cánceres de piel, que incluyen melanoma, carcinoma de células basales y carcinoma escamocelular, carcinoma de células renales, carcinoma colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, leucemia y linfoma.
- En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se usan en combinación con inmunoterapias que incluyen, pero no están limitadas a, terapias basadas en células, terapias con anticuerpos y terapias con citocinas para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente.
- En ciertas modalidades, los compuestos de conformidad con la invención se usan en combinación con una o más inmunoterapias pasivas que incluyen, pero no están limitadas a, fármacos de anticuerpos monoclonales desnudos y fármacos de anticuerpos monoclonales conjugados. Ejemplos de fármacos de anticuerpos monoclonales desnudos que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, rituximab (Rituxan®), un anticuerpo contra el antígeno CD20; trastuzumab (Herceptin®), un anticuerpo contra la proteína HER2; alemtuzumab (Campath), un anticuerpo contra el antígeno CD52; cetuximab (Erbix®), un anticuerpo contra la proteína del EGFR; y bevacizumab (Avastin®), el cual es un inhibidor anti-angiogénesis de la proteína del VEGF.
- Ejemplos de anticuerpos monoclonales conjugados que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, el anticuerpo radiomarcado ibritumomab tiuxetan (Zevalin®); el anticuerpo radiomarcado tositumomab (Bexxar®); y la

inmunotoxina gemtuzumab ozogamicina (Milotarg®) que contiene caliqueamicina; BL22, un conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD22-inmunotoxina; anticuerpos radiomarcados tales como OncoScint® y ProstaScint®; brentuximab vedotina (Adcetris®); y ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla®, denominada también TDM-1)

- 5 Ejemplos adicionales de anticuerpos terapéuticos que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, REOPRO® (abciximab), un anticuerpo contra el receptor de la glucoproteína IIb/IIIa en las plaquetas; ZENAPAX® (daclizumab), un inmunosupresor; anticuerpo monoclonal anti-CD25 humanizado; PANOREX™, un anticuerpo de IgG2a del antígeno de superficie celular anti-17-IA de murino; BEC2, un anticuerpo de IgG anti-idiotípico de murino (epítotope GD3); IMC-C225, un anticuerpo de IgG anti-EGFR quimérico; VITAXIN™, un anticuerpo de integrina anti- $\alpha$ V $\beta$ 3 humanizado; Campath 1H/LDP-03, un anticuerpo de IgG1 anti-CD52 humanizado; Smart M195, un anticuerpo de IgG anti-CD33 humanizado; LYMPHOCIDE™, un anticuerpo de IgG anti-CD22 humanizado; LYMPHOCIDE™ Y-90; Lymphoscan; Nuvion® (contra CD3; CM3, un anticuerpo anti-ICAM3 humanizado; IDEC-114, un anticuerpo anti-CD80 primatizado; IDEC-131, un anticuerpo anti-CD40L humanizado; IDEC-151, un anticuerpo anti-CD4 primatizado; IDEC-152, un anticuerpo anti-CD23 primatizado; SMART anti-CD3, un anticuerpo de IgG anti-CD3 humanizado; 5G1,1, un anticuerpo del factor 5 (C5) anti-complemento humanizado; D2E7, un anticuerpo anti-FNT-alfa humanizado; CDP870, un fragmento de Fab anti-FNT- $\alpha$  humanizado; IDEC-151, un anticuerpo de IgG1 anti-CD4 primatizado; MDX-CD4, un anticuerpo de IgG anti-CD4 humano; CD20-estreptavidina (itrio 90 + biotina); CDP571, un anticuerpo de IgG4 anti-FNT-alfa humanizado; LDP-02, un anticuerpo anti- $\alpha$ 4 $\beta$ 7 humanizado; OrthoClone OKT4A, un anticuerpo de Igg anti-CD4 humanizado; ANTOVA™, un anticuerpo de IgG anti-CD40L humanizado; ANTEGREN™, un anticuerpo de IgG anti-VLA-4 humanizado; y CAT- 152, un anticuerpo anti-TGF- $\beta$ 2 humano.

En ciertas modalidades, los compuestos de conformidad con la invención se usan en combinación con una o más inmunoterapias específicas que contienen toxinas pero no un anticuerpo que incluye, pero no está limitado a, denileukin difitox (Ontak®), IL-2 enlazada a la toxina de la difteria.

- 25 Los compuestos de conformidad con la invención pueden usarse también en combinación con inmunoterapias adyuvantes para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente. Dichas inmunoterapias adyuvantes incluyen, pero no están limitadas a, citocinas, tales como el factor estimulador de colonias de granulocitos - macrófagos (GM-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1-alfa, interleucinas (incluyendo IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 e IL-27), factores de necrosis tumoral (incluyendo FNT-alfa), e interferones (incluyendo IFN-alfa, IFN-beta e IFN-gamma); hidróxido de aluminio (alumbre); Bacilo de Calmette-Guerin (BCG); hemocianina de la lapa *Fissurella* (KLH); adyuvante incompleto de Freund (IFA); QS-21; DETOX; levamisol; y dinitrofenilo (DNP), y combinaciones de los mismos tales como, por ejemplo, combinaciones de interleucinas, por ejemplo IL-2, con otras citocinas tales como IFN-alfa.

En ciertas modalidades, los compuestos de conformidad con la invención se usan en combinación con la terapia de vacunas que incluye, pero no está limitada a, vacunas de células tumorales autólogas y alogénicas, vacunas de antígenos (incluyendo vacunas de antígenos polivalentes), vacunas de células dendríticas; y vacunas virales.

- 40 En otra modalidad, la presente descripción comprende administrar a un sujeto con cáncer una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente y una o más terapias anti-cáncer adicionales seleccionadas de: cirugía, agentes/fármacos anti-cáncer, terapia biológica, radioterapia, terapia anti-angiogénesis, inmunoterapia, transferencia adoptiva de células efectoras, terapia génica o terapia hormonal. Ejemplos de agentes/fármacos anti-cáncer se describen a continuación.

- 50 En una modalidad, el agente/fármaco anti-cáncer es, por ejemplo, adriamicina, actinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofofina; ioproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomincina; pentamustina; sulfato de peliomincina; perfosfamida; pipobromano; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico;



porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato de sodio; esparsoomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; 5 tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeótido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina; Yervoy® (ipilimumab); Mekinist™ (trametinib); 10 peginterferón alfa-2b, interferón alfa-2b recombinante, Silatron™ (peginterferón alfa-2b); Tafinlar® (dabrafenib); Zelboraf® (vemurafenib); y nivolumab.

Los compuestos de conformidad con la presente invención pueden administrarse en combinación con los métodos existentes de tratamiento de cánceres, por ejemplo por quimioterapia, irradiación, o cirugía. De esta manera, se 15 provee además un método para tratar cáncer, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la fórmula I, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, en donde una cantidad efectiva de por lo menos un agente quimioterapéutico anti-cáncer adicional se administra al sujeto. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de: 20 abarelix, ado-trastuzumab emtansina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezombi, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, clasterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileukin, denileukin diftotox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, emtansina, epirubicina, eribulina, erlotinib, estramustina, fosfato de 25 etopósido, etopósido, everolimus, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fruquintinib, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ixabepilona, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, 30 mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizada con albúmina, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pertuzumab, pipobromano, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, sorafenib, estreptozocina, sulfatinib, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza 35 de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, volitinib, vorinostat y zoledronato.

En modalidades particulares, los compuestos de conformidad con la invención se usan en combinación con uno o más agentes anti-cáncer seleccionados de metotrexato, formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizada con albúmina, ado-trastuzumab emtansina, eribulina, doxorubicina, fluorouracilo, everolimus, anastrozol, pamidronato 40 disódico, exemestano, capecitabina, ciclofosfamida, docetaxel, epirubicina, toremifeno, fulvestrant, letrozol, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, acetato de goserelina, trastuzumab, ixabepilona, ditosilato de lapatinib, acetato de megestrol, citrato de tamoxifeno, pamidronato disódico, y pertuzumab para el tratamiento del cáncer de mama.

Otros agentes/fármacos anti-cáncer incluyen, pero no están limitados a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5- 45 etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética 1 anti-dorsalizante; antiandrógeno; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina 50 desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor del bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinileispermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; broprimina; 55 budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; 60 criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquna; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; 65 epiristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona;

- fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilén bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento-1 tipo insulina; iobenguane; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocól; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; milimostim; ARN de doble cadena no apareado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotaxina-factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de la pared celular de *Mycobacterium*; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a fármacos múltiples; terapia basada en el supresor 1 de tumores múltiples; agente anti-cáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreótido; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor de citocinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosán; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpuras; pirazoloacridina; conjugado piridoxilado de hemoglobina-polióxetileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcófito A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglucanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona tiroideoestimulante; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotenciales; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; trosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirstofinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vaporeótido; variolina B; sistema de vectores, terapia génica con eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; estimalámero de zinostatina; 5-fluorouracilo; y leucovorina.
- 50 En una modalidad, el agente/fármaco anti-cáncer es un agente que estabiliza los microtúbulos. Como se usa en la presente, un "estabilizador de microtubulina" significa un agente/fármaco anti-cáncer que actúa deteniendo las células en las fases G2-M debido a la estabilización de los microtúbulos. Ejemplos de estabilizadores de microtubulina incluyen análogos de ACLITAXEL® y Taxol®. Ejemplos adicionales de estabilizadores de microtubulina incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo:
- 55 discodermólida (conocida también como NVP-XX-A-296); epotilonas (tales como epotilona A, epotilona B, epotilona C (conocida también como desoxiepotilona A o dEpoA), epotilona D (referida también como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B); epotilona E; epotilona F; N-óxido de epotilona B; N-óxido de epotilona A; 16-aza-epotilona B; 21-aminoepotilona B (conocida también como BMS-310705); 21-hidroxi-epotilona D (conocida también como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona); FR-182877 (Fujisawa, conocida también como WS-9885B), BSF-223651 (BASF, conocida también como ILX-651 y LU-223651); AC-7739 (Ajinomoto, conocida también como AVE-8063A y CS-39.HCl); AC-7700 (Ajinomoto, conocida también como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A); fijianólida B; laulimalida; caribaesida; caribaolina; taccalonólida; eleuterobina; sarcodictina; laulimalida; dictiostatina-1; ésteres de jatrofano; y análogos y derivados de los mismos.
- 60
- 65 En otra modalidad, el agente/fármaco anti-cáncer es un agente que inhibe los microtúbulos. Como se usa en la presente, un "inhibidor de microtubulina" significa un agente anti-cáncer que actúa inhibiendo la polimerización de la

tubulina o el ensamble de los microtúbulos. Ejemplos de inhibidores de microtubulina incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: erbulozol (conocido también como R-55104); dolastatina 10 (conocida también como DLS-10 y NSC-376128); isetionato de mivobulina (conocido también como CI-980); vincristina; NSC-639829; ABT-751 (Abbot, conocido también como E-7010); altorirtinas (tales como altorirtina A y altorirtina C); espongistatinas (tales como espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9); clorhidrato de cemadotina (conocido también como LU-103793 y NSC-D-669356); auristatina PE (conocida también como NSC-654663); soblidotina (conocida también como TZT-1027), LS-4559-P (Farmacia, conocido también como LS-4577); LS-4578 (Farmacia, conocido también como LS-477-P); LS-4477 (Farmacia), LS-4559 (Farmacia); RPR-112378 (Aventis); sulfato de vincristina; DZ-3358 (Daiichi); GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAR-2 (Academia de Ciencias de Hungría); SAH-49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); criptoficina 52 (conocida también como LY-355703); vitilevuamida; tubulisisina A; canadensol; centaureidina (conocida también como NSC-106969); T-138067 (Tularik, conocido también como T-67, TL-138067 y TI-138067); COBRA-1 (Parker Hughes Institute, conocido también como DDE-261 y WHI-261); H10 (Universidad del Estado de Kansas); H16 (Universidad del Estado de Kansas); oncocidina A1 (conocida también como BTO-956 y DIME); DDE-313 (Parker Hughes Institute); SPA-2 (Parker Hughes Institute); SPA-1 (Parker Hughes Institute, conocido también como SPIKET-P); 3-IAABU (citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, conocido también como MF-569); narcosina (conocida también como NSC-5366); nascalpina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott); hemiassterlina; 3-BAABU (citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, conocido también como MF-191); TMPN (Universidad del Estado de Arizona); acetilacetato de vanadoceno; T-138026 (Tularik); monsatro; inanocina (conocida también como NSC-698666); 3-IAABE (citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine); A-204197 (Abbott); T-607 (Tularik, conocido también como T-900607); RPR-115781 (Aventis); eleuterobinas (tales como desmetileleuterobina, desaetileleuterobina, isoeleuterobina A y Z-eleuterobina); halicondrina B; D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta Medica); diazonamida A; A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott); diostostatina; (-)-fenilhistina (conocida también como NSCL-96F037); D-68838 (Asta Medica); D-68836 (Asta Medica); mioseverina B; D-43411 (Zentaris, conocido también como D-81862); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (conocido también como SPA-110. sal de trifluoroacetato) (Wyeth); D-82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); SC-12983 (NCI); fosfato sódico de resverastatina; BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes); SSR-250411 (Sanofi); combretastatina A4; erbulina (Halaven®), y análogos y derivados de los mismos.

En otra modalidad, los compuestos de conformidad con la invención se usan en combinación con agentes alquilizantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas. Ejemplos de agentes alquilizantes útiles en los métodos de la invención incluyen, pero no están limitados a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos (dacarbazina, etc.). Ejemplos de antimetabolitos útiles en los métodos de la invención incluyen, pero no están limitados a, análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina) y análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Ejemplos de productos naturales útiles en los métodos de la invención incluyen, pero no están limitados a, alcaloides de vincapervinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido, tenipósido), antibióticos (por ejemplo, actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina) o enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa). Ejemplos de hormonas y antagonistas útiles para el tratamiento de cáncer incluyen, pero no están limitados a, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida) y análogo de hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que pueden usarse en los métodos de la invención para el tratamiento de cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiurea), derivados de metil hidracina (por ejemplo, procarbazona) y supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida). Otros agentes/fármacos anti-cáncer incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP), que incluyen olaparib, iniparib, rucaparib y veliparib; inhibidores de tirosina cinasas del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que incluyen cediranib; inhibidores de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), que incluyen nivolumab (Bristol-Myers Squibb Co.) y pembrolizumab (Merck & Co., Inc.; MK-3475); inhibidores de MEK, que incluyen cobimetinib; inhibidores de enzima de B-Raf, que incluyen vemurafenib; inhibidores del antígeno T citotóxicos (CTLA-4), que incluyen tremelimumab; inhibidores del ligando 1 de muerte celular programada, que incluyen MEDI4736 (AstraZeneca); inhibidores de la vía de Wnt; inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que incluyen AZD9291 (AstraZeneca), erlotinib, gefitinib, panitumumab y cetuximab; inhibidores del receptor A2A de adenosina; inhibidores del receptor A2B de adenosina; e inhibidores de la vía de Wnt.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con una o más estrategias terapéuticas que incluyen inhibidores de punto de control inmune, que incluyen inhibidores de PD-1 y CTLA-4 para el tratamiento de cáncer.

En modalidades particulares, un compuesto descrito en los métodos en la presente se usa en combinación con uno o más agentes anti-cáncer seleccionados de Yervoy® (ipilimumab), Mekinist™ (trametinib), peginterferón alfa-2b, interferón alfa-2b recombinante, Sylatron™ (peginterferón alfa-2b), Tafinlar® (dabrafenib), Zelboraf® (vemurafenib) y nivolumab, para el tratamiento de melanoma.

5 En algunas modalidades, los compuestos de la invención se usan en combinación con uno o más agentes terapéuticos efectivos para el tratamiento del síndrome de Rett. En algunas modalidades, los compuestos de la invención se usan en combinación con una o más terapias adicionales, que incluyen terapias para el tratamiento de convulsiones, terapia para la rigidez muscular, terapia física, terapia ocupacional, terapia del habla, terapia de apoyo nutricional, alimentación por sonda nasogástrica y gastrostomía.

10 La terapia de combinación incluye la co-administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes, la administración secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes, la administración de una composición que contiene un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes, o la administración simultánea de composiciones separadas que contienen un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes.

### EJEMPLIFICACIÓN

20 Como se muestra en los ejemplos siguientes, en ciertos ejemplos de modalidades, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en la presente.

### DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS MÉTODOS DE SÍNTESIS

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo con las siguientes reacciones químicas y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. Muchas de las reacciones pueden llevarse a cabo también bajo condiciones de microondas o usando calentamiento convencional, o usando otras tecnologías tales como reactivos de fase sólida/depuradores o química de flujo. En estas reacciones, es posible también hacer uso de variantes que son conocidas por los expertos en esta técnica, pero no se mencionan en mayor detalle. Además, otros métodos para preparar los compuestos de la invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica a la luz de las siguientes reacciones químicas y ejemplos. En casos en donde los intermediarios sintéticos y los productos finales contienen grupos funcionales potencialmente reactivos, por ejemplo los grupos amino, hidroxí, tiol y ácido carboxílico, que pueden interferir con la reacción deseada, puede ser ventajoso usar formas protegidas del intermediario. Los métodos para la selección, introducción y posterior remoción de los grupos protectores, son bien conocidos por los expertos en la técnica. En la discusión siguiente, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, A, L, Y, m y n tienen los significados indicados anteriormente, a menos que se indique de otra manera. Las abreviaturas usadas en estos detalles experimentales se enlistan a continuación, y otras abreviaturas adicionales deben ser conocidas por el experto en la técnica de síntesis. Además, puede hacerse referencia a las siguientes referencias para métodos de síntesis adecuados como se describe en March, Advanced Organic Chemistry, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1985, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1991, y Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, 4ª edición, VCH Publishers Inc., 1989.

45 En general, los reactivos en las reacciones químicas se usan en cantidades equimolares; sin embargo, en ciertos casos, puede ser deseable usar un exceso de un reactivo para llevar una reacción a su término. Este es especialmente el caso cuando el exceso de reactivo puede ser removido fácilmente por evaporación o extracción. Bases usadas para neutralizar el HCl en las mezclas de reacción se usan generalmente en un exceso ligero a sustancial (1,05-5 equivalentes).

Pueden usarse las siguientes abreviaturas:

55

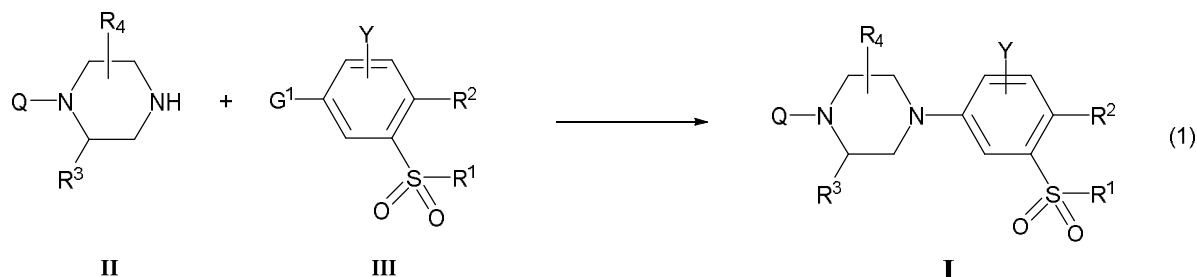
Abreviatura	Significado
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo o <i>t</i> -butoxicarbonilo
(Boc) <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CbzCl	cloroformiato de bencilo
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
EDC.HCl, EDCI	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida

(continuación)

Abreviatura	Significado
Equiv	Equivalentes
h, hr	hora(s)
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
KHMDS	hexametildisilazano de potasio
LAH o LiAlH <sub>4</sub>	hidruro de litio-aluminio
LC-MS	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas
LHMDS	hexametildisilazano de litio
Me	metilo
MsCl	cloruro de metansulfonilo
min	minuto
MS	espectro de masa
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidinona
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
PE	éter de petróleo
PMB	4-metoxibencilo
Quant	rendimiento cuantitativo
rt	temperatura ambiente
Satd	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPA	prueba de proximidad de escintilación
SPE	extracción de fase sólida
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	t-butildimetilsililo
TBDPS	t-butildifenilsililo
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TBDPSCI	cloruro de t-butildifenilsililo
TEA	triethylamina o Et <sub>3</sub> N
TFA	ácido trifluoroacético
Tlc, TLC	cromatografía en capa delgada
TMS	trimetilsililo
TMSCI	clorotrimetilsilano o cloruro de trimetilsililo
t <sub>R</sub>	tiempo de retención
TsOH	ácido p-toluensulfónico
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

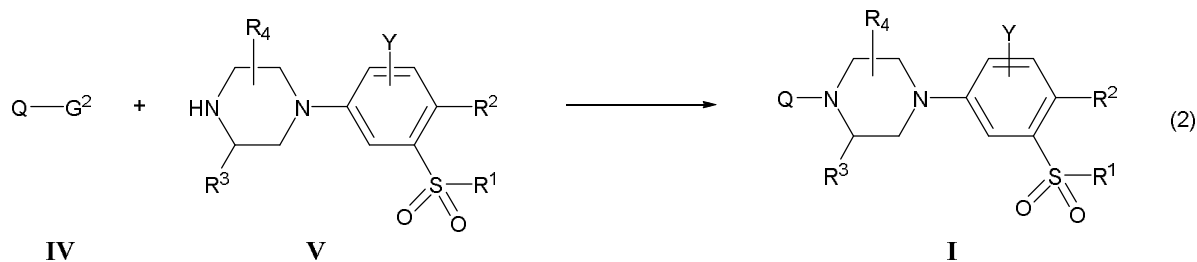
En un primer procedimiento, un compuesto de fórmula I se prepara a partir de una piperazina de fórmula II y un benceno sustituido de fórmula III (ecuación 1). En una primera variación de este procedimiento, G<sup>1</sup> es I, Br, Cl u OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y una fuente de paladio y el ligando adecuado se usan bajo una atmósfera inerte. Fuentes de paladio adecuadas incluyen Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, y ligandos adecuados incluyen XPhos. En una segunda variación de este procedimiento, G<sup>1</sup> es B(OH)<sub>2</sub>, y la reacción es catalizada por Cu(OAc)<sub>2</sub> bajo una atmósfera de aire u oxígeno. En una tercera variación de este procedimiento, G<sup>1</sup> es F o Cl, R<sup>2</sup> es un grupo aceptor de electrones tal como ciano o CO<sub>2</sub>Me, y la reacción se lleva a cabo por calentamiento en presencia de una base tal como i-Pr<sub>2</sub>NEt.

10



Ciertas piperazinas II, por ejemplo, R<sup>3</sup> = i-Pr, i-Bu, Bn, en donde Q es un grupo t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, están disponibles comercialmente.

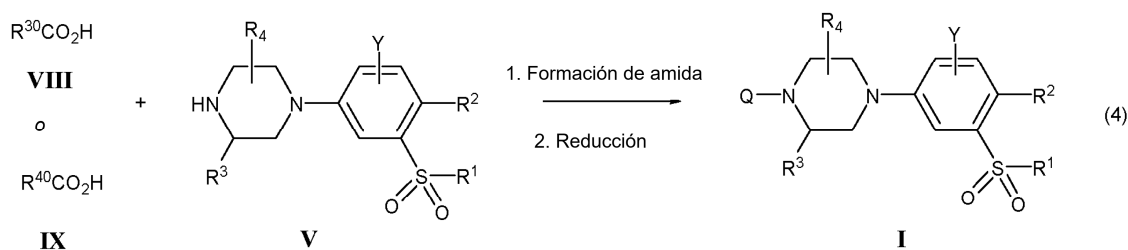
En un segundo procedimiento, un compuesto de fórmula I se prepara a partir de una piperazina de fórmula V y un compuesto de fórmula IV (ecuación 2). Cuando Q es R<sup>10</sup>OC(O)-, G<sup>2</sup> es cloro. En forma alternativa, cuando Q es t-BuOC(O)-, G<sup>2</sup> es OC(O)Ot-Bu. Cuando Q es un grupo heteroarilo, en una primera variación, G<sup>2</sup> es Br, Cl, F o SO<sub>2</sub>G<sup>3</sup>, en donde G<sup>3</sup> es Me o bencilo opcionalmente sustituido, y la reacción se lleva a cabo por calentamiento en presencia de una base adecuada tal como i-Pr<sub>2</sub>NEt. En forma alternativa, en una segunda variación, cuando Q es un grupo heteroarilo y G<sup>2</sup> es Br, I o SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, la reacción se lleva a cabo en presencia de una fuente de paladio adecuada y el ligando. Fuentes de paladio adecuadas incluyen Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, y ligandos adecuados incluyen XPhos. En forma alternativa, se usa Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>. Cuando Q es R<sup>30</sup>-L y L es CH<sub>2</sub> o CHMe, G<sup>2</sup> es Cl, Br, I o SO<sub>2</sub>Me, y la reacción se lleva a cabo por calentamiento en presencia de una base débil tal como NaHCO<sub>3</sub> o i-Pr<sub>2</sub>NEt, de preferencia en un disolvente aprótico dipolar tal como DMF o MeCN.



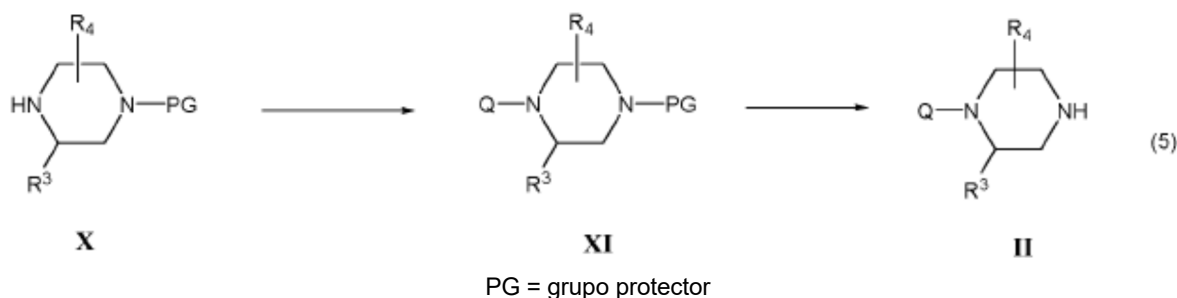
En un tercer procedimiento, un compuesto de fórmula I, en donde Q es R<sup>30</sup>-L o R<sup>40</sup>-L, se prepara por la aminación reductiva de un aldehído de fórmula VI o VII con una piperazina de fórmula V (ecuación 3), usando un agente reductor tal como NaCNBH<sub>3</sub> o NaBH(OAc)<sub>3</sub>.



En un cuarto procedimiento, un compuesto de fórmula I, en donde Q es R<sup>30</sup>-L o R<sup>40</sup>-L, se prepara por la acilación de una piperazina de fórmula V con un ácido carboxílico de fórmulas VIII o IX, seguida de reducción (ecuación 4). La formación de la amida se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como HATU o EDC, en presencia de una base tal como i-Pr<sub>2</sub>NEt en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o DMF. La reducción de la amida se lleva a cabo usando un agente reductor tal como LiAlH<sub>4</sub> o BH<sub>3</sub>.



En un quinto procedimiento, un compuesto de fórmula II se prepara por la remoción del grupo protector PG de un intermediario de fórmula XI. Intermediarios de fórmula XI se preparan a partir de piperazinas de fórmula X mediante los métodos del segundo, tercer y cuarto procedimientos.



Los compuestos de fórmula I se preparan también a partir de otros compuestos de fórmula I mediante una transformación de los grupos en la molécula por varios procedimientos que incluyen, pero no están limitados a, los enlistados a continuación:

- 5 (a) Un grupo ciano es convertido hasta  $\text{CONH}_2$  usando  $\text{H}_2\text{O}_2$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en DMSO
- 10 (b) un grupo éster es reducido hasta un alcohol primario usando DiBAL o  $\text{LiBH}_4$
- (c) un grupo alcohol primario es oxidado hasta un aldehído usando peryodinato de Dess-Martin u oxidación de Swern, y hasta un alcohol secundario por reacción con reactivo de Grignard o alquil-litio
- 15 (d) un grupo éster es convertido hasta un alcohol terciario por reacción con un exceso de un reactivo de Grignard o alquil-litio
- (e) un bromuro de arilo, yoduro de arilo o halogenuro de heteroarilo es convertido hasta el compuesto de metilo correspondiente por reacción con borato de trimetilo en presencia de un catalizador de paladio
- 20 (f) un bromuro de arilo, yoduro de arilo o halogenuro de heteroarilo es convertido hasta el compuesto de ciclopropilo correspondiente por reacción con ácido ciclopropilborónico o trifluoroborato de ciclopropilo en presencia de un catalizador de paladio
- 25 (g) un bromuro de arilo es convertido hasta una aril metil sulfona por reacción con  $\text{MeSO}_2\text{Na}$  en presencia de  $\text{CuI}$  y prolinato de sodio
- (h) el éster de alquilo es hidrolizado hasta el ácido carboxílico correspondiente
- 30 (i) un ácido carboxílico se hace reaccionar con hidrácida acética, seguido de tratamiento con  $\text{POCl}_3$  para dar un 1,3,4-oxadiazol
- (j) un alcohol terciario es tratado con un ácido fuerte tal como  $\text{HCl}$  en un disolvente tal como  $\text{CDCl}_3$  o tolueno para dar un alqueno
- 35 (k) un alcohol primario se hace reaccionar con  $\text{MsCl}$ , seguido de una amina secundaria para dar una amina terciaria
- (l) un ácido carboxílico se hace reaccionar con una amina en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como HATU o EDC, en presencia de una base tal como *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, para dar una amida
- 40 (m) una 2-aminopirimidina es halogenada en la posición 5 usando NCS o NBS
- (n) un alcohol terciario es tratado con DAST para dar el compuesto fluoro correspondiente.

#### 45 Métodos analíticos

En donde se presentan datos de RMN, se obtienen espectros en un Varian 400 (400 MHz) o 300 (300 MHz), y se reportan como ppm campo abajo de tetrametilsilano con número de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento indicados entre paréntesis junto con la referencia al disolvente deuterado.

Los datos de LC-MS se obtuvieron usando las siguientes condiciones cromatográficas:

Método 1 (10-80, 2 min)

## ES 2 768 685 T3

Columna	Xtimate™ C18 2,1*30 mm, 3 µm		
Fase móvil	A: agua (4 L) + TFA (1,5 ml)		
	B: acetonitrilo (4 L) + TFA (0,75 ml)		
	TIEMPO (min)	A%	B%
	0	90	10
	0,9	20	80
	1,5	20	80
	1,51	90	10
	2	90	10
Magnitud de flujo	1,2 ml/min		
Longitud de onda	UV 220 nm		
Temperatura del horno	50°C		
Ionización de MS	ESI		

### Método 2 (30-90, 2 min)

Columna	Xtimate™ C18 2,1*30 mm, 3 µm		
Fase móvil	A: agua (4 L) + TFA (1,5 ml)		
	B: acetonitrilo (4 L) + TFA (0,75 ml)		
	TIEMPO (min)	A%	B%
	0	70	30
	0,9	10	90
	1,5	10	90
	1,51	70	30
	2	70	30
Magnitud de flujo	1,2 ml/min		
Longitud de onda	UV 220 nm		
Temperatura del horno	50°C		
Ionización de MS	ESI		

5

### Método 3 (0-60, 2 min)

Columna	Xtimate™ C18 2,1*30 mm, 3 µm		
Fase móvil	A: agua (4 L) + TFA (1,5 ml)		
	B: acetonitrilo (4 L) + TFA (0,75 ml)		
	TIEMPO (min)	A%	B%
	0	100	0
	0,9	40	60
	1,5	40	60
	1,51	100	0
	2	100	0
Magnitud de flujo	1,2 ml/min		
Longitud de onda	UV 220 nm		
Temperatura del horno	50°C		
Ionización de MS	ESI		

### Método 4

10

Sistema de CLAR: Waters ACQUITY; columna: columna Waters ACQUITY CSH™ C18 1,7 µm Guard: Waters Assy. Frit, 0,2 µm, 2,1 mm; temperatura de la columna: 40 °C. Fase móvil: A: TFA: agua (1:1000, v:v). Fase móvil B: TFA: ACN (1:1000, v:v); magnitud de flujo: 0,65 ml/min; volumen de inyección: 2 µl; tiempo de adquisición: aproximadamente 1,5 minutos.

15

#### Programa de gradiente:

Tiempo (min)	B%
0	10
0,8	90
1,20	90
1,21	10

### Parámetros del espectrómetro de masas

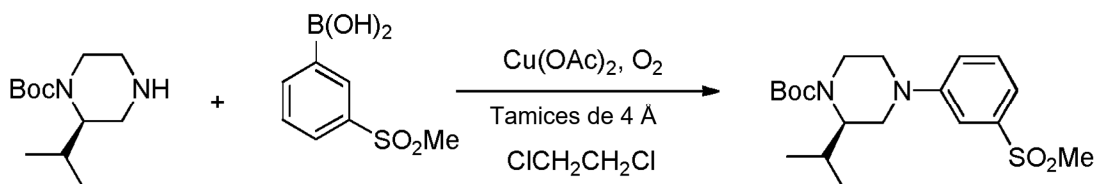


5 Espectrómetro de masas: Waters SQD; ionización: ionización de electroaspersión positiva (ESI); modo de exploración (100-1400 m/z en cada 0,2 segundos); voltaje capilar de ES: 3,5 kv; voltaje del cono de ES: 25 v; temperatura de la fuente: 120 °C; temperatura de desolvatación: 500 °C; flujo de gas de desolvatación: ajuste de nitrógeno 650 (L/hr); flujo de gas del cono: ajuste de nitrógeno 50 (L/hr).

### Ejemplo 1

10

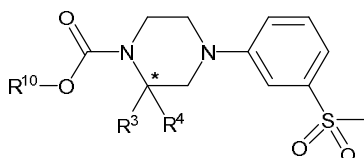
#### 2-Isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (compuesto n.º 1-1)



15 Una mezcla de 2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (377 mg, 1,65 mmol), ácido (3-(metilsulfonyl)fenil)borónico (660 mg, 3,30 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (33 mg, 0,17 mmol), tamices de 4Å pulverizados (930 mg) y 1,2-dicloroetano seco (8 ml) se calentó a 70 °C bajo O<sub>2</sub> (1 atm, globo) por 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dejar un aceite pardo (1,34 g). La cromatografía sobre un cartucho de sílice de 40 g, eluido con un gradiente de EtOAc a 0-100 % en hexanos, dio un aceite (604 mg). La CLAR preparativa dio el compuesto del título (329 mg, 52 %) como un aceite. Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 0,97 min, m/z = 383, 368, 327, 283. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,2-3,15 (m, 1H), 3,48-3,57 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 1H), 7,5-7,12 (m, 1H), 7,29-7,45 (m, 3H).

20

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar:



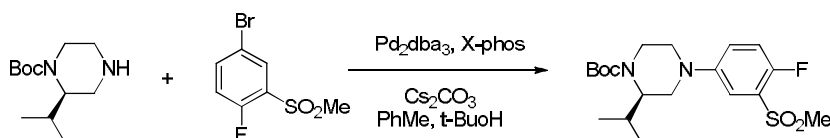
25

Compuesto n.º	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	*Estereoquímica	R <sup>10</sup>	Masa observada
1-2	i-Bu	H	S	t-Bu	383, 368, 327, 283
1-3	i-Bu	H	R	t-Bu	397, 341, 297
1-4	CO <sub>2</sub> Me	H	S	t-Bu	397, 382, 341, 297
1-5	Ph	H	RS	t-Bu	399, 343, 299
1-6	Ph	H	S	t-Bu	417, 361, 317
1-7	Bn	H	S	t-Bu	439, 417, 361, 317
1-8	Bn	H	R	t-Bu	431, 375, 331
1-9	2-Br-Ph	H	RS	t-Bu	431, 375, 331
1-10	Ph	Me	RS	t-Bu	516,8
1-11	c-hex	H	RS	t-Bu	431,3
1-12	4-Br-Ph	H	RS	t-Bu	423,2
1-13	i-Bu	H	R	Bn	516,8
1-14	Ph	H	RS	Bn	431

### Ejemplo 2

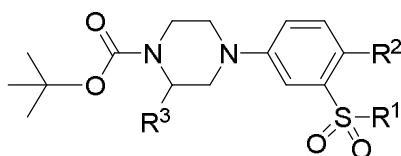
30

#### 4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (compuesto n.º 2-1)



Un RBF de 50 ml, equipado con una barra de agitación, se cargó con 2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (250 mg, 1,1 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzeno (277 mg, 1,1 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (66 mg, 0,066 mmol), XPhos (157 mg, 0,33 mmol) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (892 mg, 2,74 mmol). El matraz se selló con un septo de caucho y se lavó abundantemente con N<sub>2</sub> por 10 min. Se introdujeron tolueno seco (5 ml) y t-BuOH seco (1 ml) por jeringa, y la mezcla se calentó a 110°C por 20 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (90 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La remoción del sólido dejó un sólido amarillo (730 mg) el cual se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice de 40 g, eluido con un gradiente de EtOAc a 0-100 % en hexanos, para dar 4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (420 mg, 95 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,68-2,71 (m, 2H), 3,02-3,14 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 1H), 4,00-4,15 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H). <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ -122,5. Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 1,01 min, m/z = 423, 401, 345.

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar:

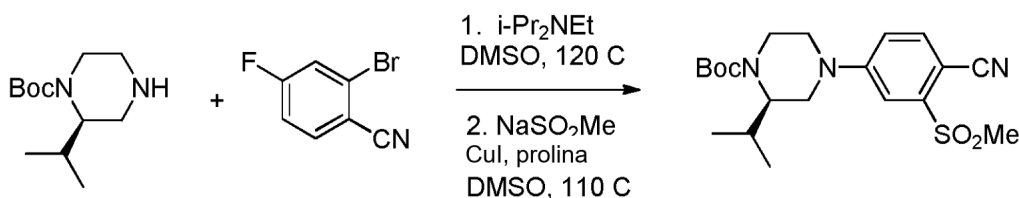


Compuesto n.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Estereoquímica	Masa observada
2-2	Me	H	i-Pr	R	383, 327, 283
2-3	Me	CO <sub>2</sub> Me	Ph	S	497,1
2-4	Me	4-etoxicarbonil-2-tiazolilo	i-Pr	RS	538,2
2-5	NMePMB	F	i-Pr	R	558, 536

### Ejemplo 3

20

#### 4-(4-Ciano-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (compuesto n.º 3-1)



#### 25 Paso 1

Una solución agitada de 2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (360 mg, 1,58 mmol), 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (316 mg, 1,58 mmol), i-Pr<sub>2</sub>NET (0,6 ml, 3,3 mmol) y DMSO (4 ml) se calentó a 120 °C por 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se usó directamente en el siguiente paso.

30

#### Paso 2

NaSO<sub>2</sub>Me (1,61 g, 15,8 mmol) y prolina (55 mg, 0,47 mmol) se añadieron a la mezcla. La mezcla se roció con N<sub>2</sub> por 10 min, y se añadió Cul (54 mg, 0,28 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C bajo N<sub>2</sub> por 16 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La remoción del disolvente dejó un aceite de color anaranjado (677 mg). La cromatografía sobre un cartucho de sílice de 40 g eluido con un gradiente de EtOAc a 0-100 % en hexanos, dio 4-(3-bromo-4-cianofenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (403 mg, 62 %) y el compuesto del título (75 mg, 11 %). Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 0,96 min, m/z = 408, 352, 308.

40

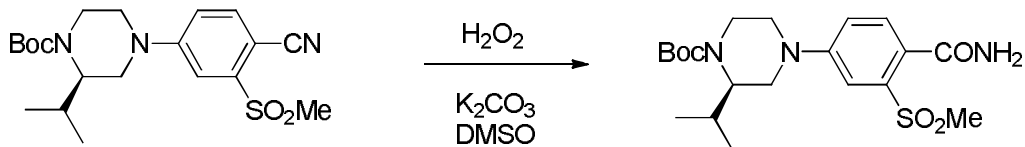
El compuesto n.º 3-2, (R)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, se prepara siguiendo procedimientos similares usando 2-bromo-4-fluoro-1-(trifluorometil)benzeno en el paso 1. LC-MS m/z = 473, 395, 351.

45 El compuesto n.º 3-3, (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(metilsulfonyl)pirimidina, se prepara a partir de (R)-5-bromo-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metilpirimidina usando las condiciones en el paso 2. LC-MS m/z = 471.

## Ejemplo 4

4-(4-Carbamoil-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (compuesto 4-1)

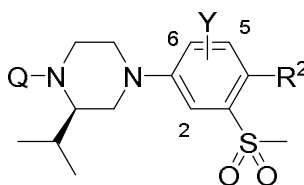
5



10 A una solución agitada de 4-(4-ciano-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (21 mg, 0,052 mmol) en DMSO (1 ml), se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (4 mg, 0,029 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 30 % (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 7 h, se diluyó con MeOH y se purificó por CLAR preparativa, para dar el compuesto del título (9,6 mg, 44 %).

Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 0,85 min, m/z = 370, 326.

15 Los siguientes compuestos se preparan a partir de los nitrilos correspondientes, usando procedimientos similares.

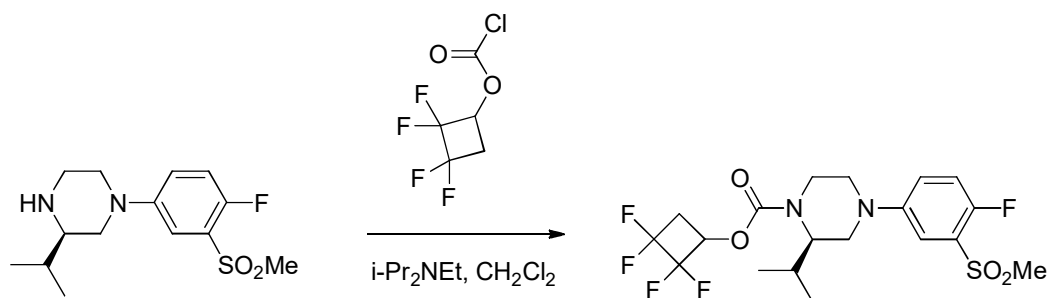


Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	Y	Q	Masa observada
4-2	CONH <sub>2</sub>	H	4-CF <sub>3</sub> -2-pirimidinilo	472
4-3	CONH <sub>2</sub>	2-Cl	4-CF <sub>3</sub> -2-pirimidinilo	506
4-4	CONH <sub>2</sub>	6-Cl	4-CF <sub>3</sub> -2-pirimidinilo	506
4-5	F	H	4-carbamoil-2-pirimidinilo	422
4-6	CH <sub>2</sub> OH	H	2-carbamoil-2-piridinilo	433,1
4-7	F	H	5-CF <sub>3</sub> -4-carbamoil-2-piridinilo	490

Compuesto n.º 4-8 <sup>a</sup> , m/z = 558,1	Compuesto n.º 4-9 <sup>a</sup> , m/z = 558,1
<sup>a</sup> Los isómeros se separan en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.	

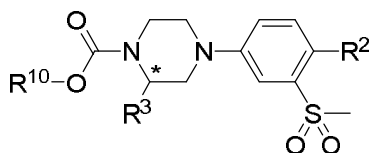
## 20 Ejemplo 5

## 4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (2R)-2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo (compuesto n.º 5-1)



5 A una solución agitada de (R)-1-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-3-isopropilpiperazina (10 mg, 32  $\mu$ moles) e  $i$ -Pr<sub>2</sub>NEt (25  $\mu$ l, 0,14 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), se añadió cloroformiato de 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo 0,11 M en éter (0,6 ml, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa, para dar el compuesto del título (7 mg, 44 %) como un aceite. Método 4 de LC-MS  $t_R$  = 1,03 min,  $m/z$  = 471.

10 Los siguientes compuestos se preparan por procedimientos análogos:

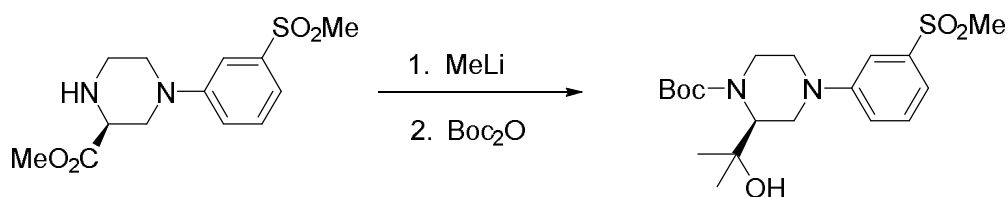


Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>10</sup>	Masa observada
5-2	F	<i>i</i> -Pr	R	CF <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub>	455
5-3	F	<i>i</i> -Pr	R	CF <sub>3</sub> CHMe	441
5-4	F	<i>i</i> -Pr	R	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	427
5-5	H	Ph	RS	<i>i</i> -Bu	417
5-6	H	<i>i</i> -Pr	R	<i>t</i> -BuCH <sub>2</sub>	397
5-7	H	<i>i</i> -Pr	R	<i>i</i> -Bu	383
5-8	H	Ph	RS	<i>i</i> -Pr	403

### Ejemplo 6

15

(S)-2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto n.º 6-1)

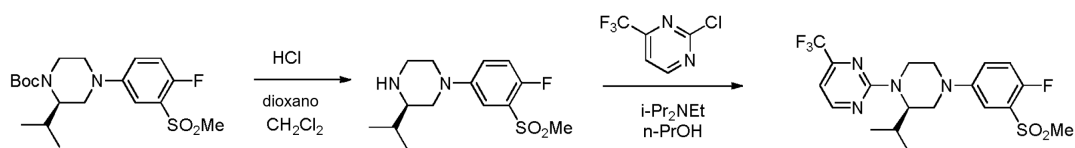


20 A una suspensión agitada, enfriada en hielo, de (S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-2-carboxilato de metilo (28 mg, 0,084 mmol) en THF seco (2 ml), se añadió MeLi 2,2 M en Et<sub>2</sub>O (0,1 ml, 0,22 mmol). Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. Se añadió agua (2 ml), seguida de Boc<sub>2</sub>O (100 mg). La mezcla se agitó por 1 día y se concentró para dejar un residuo acuoso el cual se repartió entre salmuera (10 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dejar un aceite (18 mg). La CLAR preparativa dio el compuesto del título (1,3 mg, 4 %) como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,21-3,33 (m, 1H), 3,44-3,56 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 7,22-7,52 (m, 4H). LC-MS  $m/z$  = 399, 343, 325.

### Ejemplo 7

30

(R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina

Paso 1

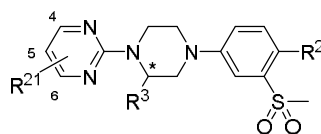
- 5 A una solución agitada de 4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (420 mg, 1,05 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h y se concentró para dar (R)-1-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-3-isopropilpiperazina como su sal HCl (415 mg, cuant). Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 0,57 min, m/z = 301.

10 Paso 2

- Una mezcla de sal HCl de (R)-1-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-3-isopropilpiperazina (34 mg, 0,1 mmol), 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (28 mg, 0,15 mmol), i- Pr<sub>2</sub>NEt (0,11 ml, 0,6 mmol) y n-PrOH (0,5 ml), se calentó en el microondas a 150°C por 2 h. La mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por CLAR preparativa, para dar sal de TFA de (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina (26 mg, 46 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,90 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 2,42-2,55 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,66-4,74 (m, 1H), 4,80-4,85 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,22-7,35 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 8,56 (d, 1H). <sup>19</sup>F RMN (CD<sub>3</sub>OD) -72,5, -78,0, -125,0. Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 1,08 min, m/z = 448.

20

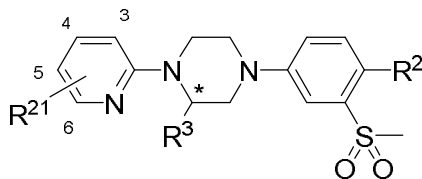
Los siguientes compuestos se preparan usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:



Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>10</sup>	Masa observada
7-2	H	i-Pr	R	H	361
7-3	H	i-Pr	R	4,6-dimetilo	389
7-4	H	i-Pr	R	5-Cl	397, 395
7-5	H	i-Pr	R	5-ciclopropilo	401,2
7-6	H	i-Pr	R	4-i-Pr	403,2
7-7	F	i-Pr	R	4-ciano	404
7-8	F	i-Pr	R	4-ciano-6-metilo	418
7-9	H	i-Pr	R	5-MeO <sub>2</sub> C	419
7-10	F	i-Pr	R	4-ciclopropilo	419
7-11	H	i-Pr	R	5-difluorometoxi	427,0
7-12	F	i-Pr	R	4-metil-5-cloro	429, 428
7-13	H	i-Pr	R	4-CF <sub>3</sub>	429
7-14	F	i-Pr	R	5-MeO <sub>2</sub> C	437
7-15	F	i-Pr	R	4-MeO <sub>2</sub> C	437
7-16	H	i-Pr	R	5-Br	438,9
7-17	CN	i-Pr	R	4-CF <sub>3</sub>	454
7-18	F	i-Pr	R	4-CF <sub>3</sub> -6-Me	461
7-19	F	i-Pr	R	4-Me-5-EtO <sub>2</sub> C	465
7-20	F	i-Pr	R	4-Me-5-Br	471
7-21	F	i-Pr	R	4-CF <sub>3</sub> -5-ciano	472,1
7-22	F	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	RS	4-Me-5-EtO <sub>2</sub> C	505
7-23	F	i-Pr	R	4-Me-5-F	411
7-24	H	CMe <sub>2</sub> OH	R	4-CF <sub>3</sub>	445
7-25	H	CF <sub>2</sub> Me	R	4-CF <sub>3</sub>	451,2
7-26	H	CF <sub>2</sub> Me	S	4-CF <sub>3</sub>	451,2
7-27	H	CF <sub>3</sub>	R	4-CF <sub>3</sub>	455,2
7-28	H	CF <sub>3</sub>	S	4-CF <sub>3</sub>	455,2
7-29	F	t-Bu	RS	4-CF <sub>3</sub>	461
7-30 <sup>a</sup>	H	Ph	S	4-CF <sub>3</sub>	463
7-31 <sup>a</sup>	H	Ph	R	4-CF <sub>3</sub>	463,1
7-32	F	i-Pr	R	4-CF <sub>3</sub>	544

<sup>a</sup> Los isómeros se separan en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.

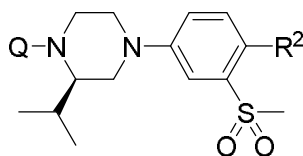
Los siguientes compuestos se preparan usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:



Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>10</sup>	Masa observada
7-33	F	i-Pr	R	5-F-6-CF <sub>3</sub>	464
7-34	H	i-Pr	R	5-CHF <sub>2</sub>	410,1
7-35	H	i-Pr	R	5-CF <sub>3</sub>	428
7-36	F	i-Pr	R	5-CF <sub>3</sub>	446
7-37	CN	i-Pr	R	5-CF <sub>3</sub>	453
7-38	CN	i-Pr	R	6-CF <sub>3</sub>	453
7-39	CN	i-Pr	R	4-CF <sub>3</sub>	453
7-40	H	Ph	S	5-CF <sub>3</sub>	462
7-41	F	i-Pr	R	3-Cl-6-CF <sub>3</sub>	480
7-42	F	i-Pr	R	3-nitro-5-CF <sub>3</sub>	491
7-43	F	i-Pr	R	5-EtO <sub>2</sub> C-6-CF <sub>3</sub>	526, 504

5

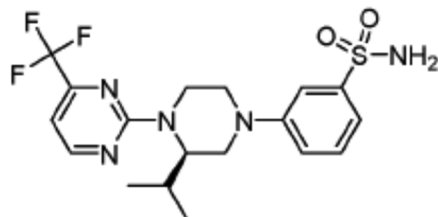
Los siguientes compuestos se preparan usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:



Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	Q	Masa observada
7-44	F	5-CF <sub>3</sub> -2-pirazinilo	447
7-45	F	6-CF <sub>3</sub> -2-pirazinilo	447
7-46	H	6-Me-3-piridazinilo	375,2
7-47	H	6-c-Pr-3-piridazinilo	401,0
7-48	H	6-CF <sub>3</sub> -3-piridazinilo	429,1
7-49	F	6-CF <sub>3</sub> -3-piridazinilo	447,1
7-50	H	2-CF <sub>3</sub> -4-pirimidinilo	429
7-51	H	5-CF <sub>3</sub> -1,2,4-tiadiazol-3-ilo	435
7-52	F	2-benzoxazolilo	418
7-53	F	6-ciano-2-benzotiazolilo	459
7-54	F	4-fluoro-2-benzotiazolilo	452
7-55	F	6-fluoro-2-benzotiazolilo	452
7-56	F	2-benzotiazolilo	434
7-57	F	tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo	435
7-58	F	tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilo	435
7-59	F	tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilo	435

10

El siguiente compuesto se prepara usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente, en combinación con aquellos en el ejemplo 18:



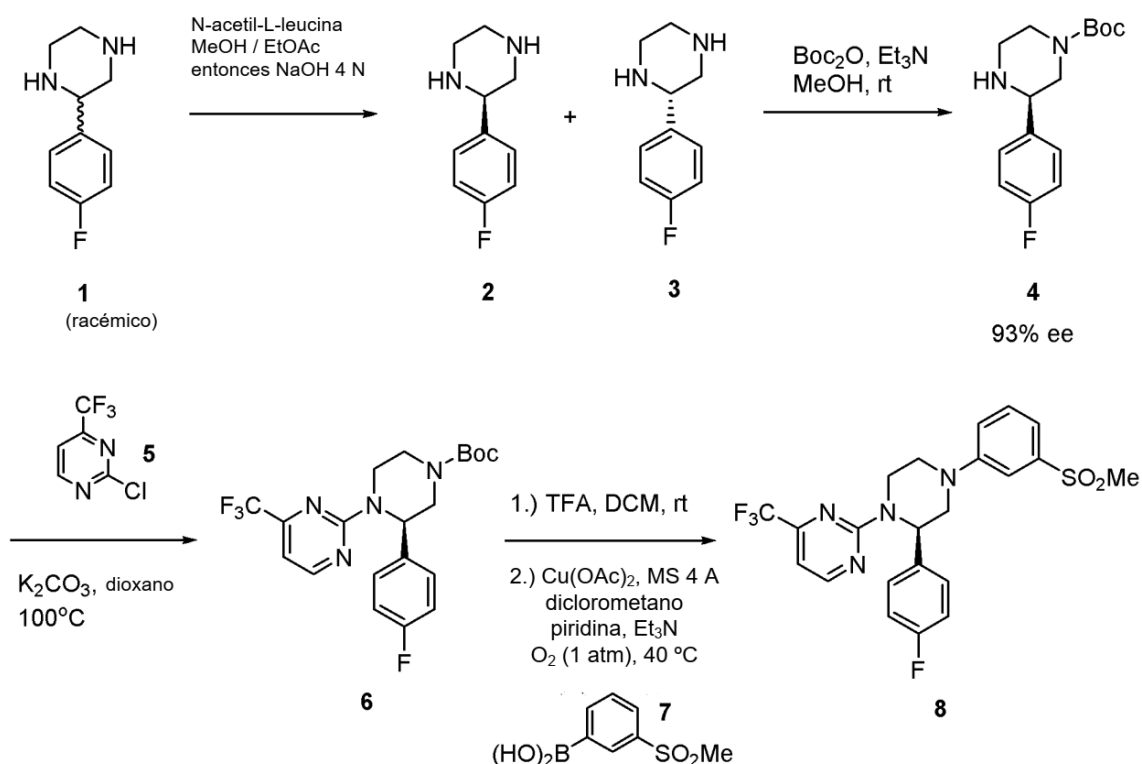
Compuesto n.º 7-60

Masa observada: 430,1

## Ejemplo 8

5

## (R)-2-(2-(4-Fluorofenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina



## 10 Paso 1:

A una solución del compuesto racémico 1 (1180 mg, 6,56 mmol) en 12 ml de MeOH se añadió una solución de N-acetil-L-leucina (1920 mg, 11,09 mmol) en 7 ml de MeOH. A esta solución se añadieron 64 ml de EtOAc lentamente por las paredes del matraz a temperatura ambiente. Después de 15 h el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó bajo alto vacío. Después del secado, el sólido blanco se absorbió en NaOH 4 N (30 ml) y el producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 30 ml). Las capas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron, para dar un material sólido blanco. La recrystalización de este material en EtOAc (~15 ml) dio el compuesto cristalino blanco 3 tras reposar después de ~24 h a temperatura ambiente. Se absorbió material cristalino adicional después de tres cristalizaciones a partir de la solución madre de EtOAc. La solución madre se evaporó para dar 300 mg del compuesto 2 como un sólido blanco que se determinó era 93 % enantioméricamente puro después de análisis por CLAR quiral del material subsiguiente protegido con Boc (véase el compuesto 4 del siguiente paso). Con base en la literatura precedente, este compuesto fue asignado como el isómero R (véase Fink, D. M. *et al.*, "Preparation of substituted bis aryl and heteroaryl compounds as selective 5HT<sub>2a</sub> antagonists", solicitud internacional del PCT WO2006086705; Agosto 17 de 2006). LC-MS  $t_R = 0,210$  min en cromatografía de 2 min, MS (ESI)  $m/z$  181,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,34-7,30 (2H, m), 7,01-6,97 (2H, m), 3,67 (dd,  $J = 2,8, 11,0$  Hz, 1H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 3H), 2,73 (dd,  $J = 3,6, 13,0$  Hz, 1H), 2,57 (dd,  $J = 10,4, 12,2$  Hz, 1H).

## Paso 2

A una solución del compuesto 2 (300 mg, 1,67 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (0,58 ml, 4,18 mmol) a temperatura ambiente. A esta solución se añadió una solución de Boc<sub>2</sub>O (363 mg, 1,67 mmol) en 2 ml de MeOH gota a gota a temperatura ambiente por un período de 5 min. Después de agitación a temperatura ambiente por 2 h, el MeOH se removió usando un evaporador rotatorio. El producto crudo se disolvió en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó dos veces con agua (10 ml). La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, para dar el compuesto crudo 4. La purificación por cromatografía de vaporización instantánea ISCO dio 465 mg del compuesto 4 (99 % de rendimiento). El análisis por CLAR quiral del compuesto 4 reveló una mezcla 27:1 de enantiómeros (93 % ee). Con base en la literatura precedente, el enantiómero principal fue asignado como el isómero R (véase Fink, D. M. *et al.*, "Preparation of substituted bis aryl and heteroaryl compounds as selective 5HT<sub>2a</sub> antagonists", solicitud internacional del PCT WO2006086705; Agosto 17 de 2006). LC-MS <sup>1</sup>R = 1,022 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 281,31 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,39-7,34 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 4,03 (bs, 2H), 3,68 (dd, J = 2,8, 10,6 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,68 (bs, 1H), 1,72 (bs, 1H), 1,47 (s, 9H).

### Paso 3

Una suspensión de 4 (50 mg, 0,18 mmol), 5 (0,04 ml, 0,36 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mg, 0,54 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó hasta 100°C en un vial sellado por 24 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el celite se lavó con EtOAc. El disolvente se removió usando un evaporador rotatorio para dar el compuesto crudo 6. La purificación usando cromatografía de vaporización instantánea ISCO dio 68 mg del compuesto 6 (89 % de rendimiento). LC-MS <sup>1</sup>R = 2,275 min en cromatografía de 3 min, MS (ESI) m/z 427,38 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,97 (bs, 1H), 4,66 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,09-3,89 (m, 1H), 3,40 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,22 (bs, 1H), 3,07 (bs, 1H), 1,44 (s, 9H).

### Paso 4

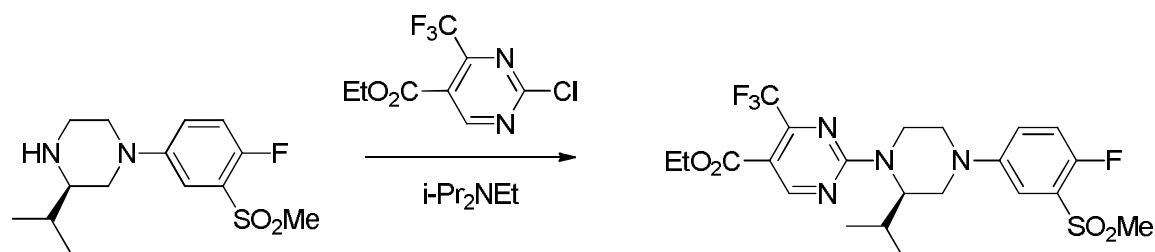
A una solución de 6 (23 mg, 0,054 mmol) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió 1 ml de TFA a temperatura ambiente. Después de agitación por 1 h a temperatura ambiente, los disolventes se removieron usando un evaporador rotatorio, y el intermediario de piperazina cruda (como sal de TFA) se puso bajo alto vacío por 1 h. Este material se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

### Paso 5

En un matraz separado, una suspensión del compuesto 7 (22 mg, 0,11 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (1 mg, 0,005 mmol) y MS 4 A (25 mg) en 3 ml de dicloroetano se agitó a temperatura ambiente por 5 min. Una solución de la piperazina cruda anterior (sal de TFA), Et<sub>3</sub>N (0,015 ml, 0,108 mmol) y piridina (0,009 ml, 0,108 mmol) en 1 ml de dicloroetano se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción de color azul claro se evacuó, se purgó con O<sub>2</sub>, y se agitó a 40 °C bajo 1 atm de O<sub>2</sub> por 24 h. La mezcla se filtró entonces a través de celite, se evaporó, y se purificó en la CLAR-Gilson, para dar 6 mg del compuesto 8 (23 % de rendimiento). LC-MS <sup>1</sup>R = 2,09 min en cromatografía de 3 min, MS (ESI) m/z 481,35 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,41 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 1,2, 7,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,94 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 4,4, 13,2 Hz, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,09 (s, 3H).

### Ejemplo 9

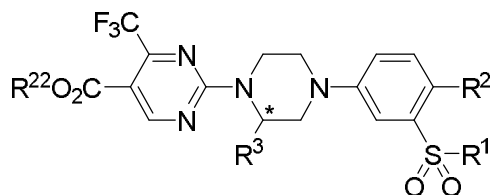
#### 2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de (R)-etilo



A una solución agitada de (R)-1-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-3-isopropilpiperazina (73 mg, 0,24 mmol) e i-Pr<sub>2</sub>NEt (0,175 ml, 0,97 mmol) en dioxano (2 ml), se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (62 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 día y se concentró. El residuo se absorbió en EtOAc (90 ml), se lavó con HCl acuoso a 5 % (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La remoción del disolvente dejó un aceite (112 mg). La cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 40 g, eluido con un gradiente de EtOAc/hexano, dio el compuesto del título (36 mg, 29 %) como un aceite. Método 4 de LC-MS <sup>1</sup>R = 1,12 min, m/z = 541, 519.



Los siguientes compuestos de referencia se preparan usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente:



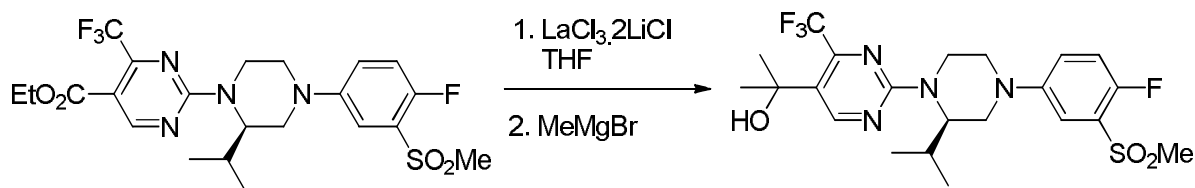
5

Compuesto n.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>22</sup>	Masa observada
9-2	Me	F	i-Pr	R	Me	505
9-3	PMBNMe	F	i-Pr	R	Me	663, 640
9-4	Me	F	c-Pr	R	Et	517,4
9-5	Me	F	t-Bu	RS	Me	519
9-6	NHMe	F	i-Pr	R	Me	543, 520
9-7	Me	F	i-Bu	R	Et	533
9-8	Me	H	4-Me-2-tiazolilo	S	Et	556,5
9-9	Me	F	4-F-Ph	R	Me	557,5
9-10	Me	CH <sub>2</sub> OAc	i-Pr	R	Et	573,2
9-11	Me	5-Me-(1,3,4-oxadiazol-2ilo)	i-Pr	R	Et	583
9-12	Me	3-Me-(1,2,4-oxadiazol-5-ilo)	i-Pr	R	Et	583
9-13	Me	5-Me-(1,3,4-tiadiazol-2ilo)	i-Pr	R	Et	599
9-14	Me	4-carbamoil-2-tiazolilo	i-Pr	R	Et	627,2

### Ejemplo 10

#### (R)-2-(2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol

10



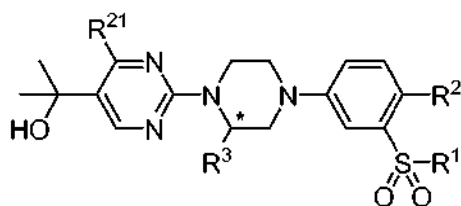
15

A una solución agitada de 2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de (R)-etilo (292 mg, 0,56 mmol) en THF seco (4 ml) a temperatura ambiente, se añadió LaCl<sub>3</sub>·2LiCl 0,6 M en THF (0,94 ml, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se enfrió en un baño de hielo, y se trató con MeMgBr 3 M en THF (0,95 ml, 2,8 mmol). El baño de hielo se mantuvo por 2 h y entonces se dejó que se fundiera. Después de otras 2 h (temperatura interna = 15 °C), se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, para dar un aceite de color anaranjado (228 mg) el cual se purificó por CLAR preparativa.

20 Las fracciones que contenían al compuesto del título se trataron con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, se reunieron y se concentran sin calentamiento arriba de temperatura ambiente. El residuo acuoso se diluyó con salmuera (15 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se concentró, para dar el compuesto del título (96 mg, 33 %). Método 4 de LC-MS 'R = 1,01 min, m/z = 505, 487. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,80 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,58 (s, 6H), 2,42-2,55 (m, 1H), 2,73-2,86 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,63-4,68 (m, 1H), 4,78-4,86 (m, 1H), 7,21-7,34 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 8,76 (s, 1H).

25

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente:



Compuesto n.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>21</sup>	Masa observada
10-2	NH <sub>2</sub>	F	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	506
10-3	NHMe	F	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	542, 520
10-4	Me	F	t-Bu	RS	CF <sub>3</sub>	519
10-5	Me	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	S	CF <sub>3</sub>	517,2
10-6	Me	F	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	RS	Me	491
10-7	Me	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	517

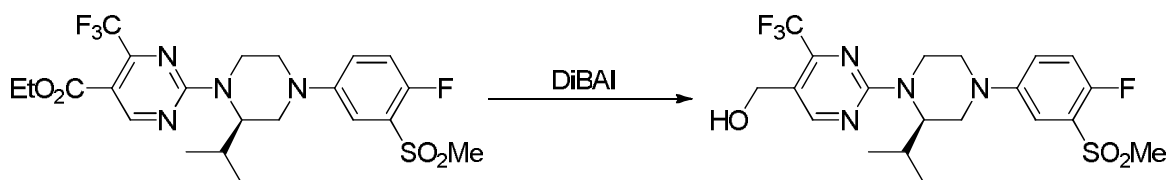
5 Los siguientes compuestos se preparan a partir de los ésteres de metilo o etilo correspondientes siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente.

Compuesto n.º 10-8, m/z = 494,2	Compuesto n.º 10-9, m/z = 476,2	Compuesto n.º 10-10, m/z = 476,1
Compuesto n.º 10-11a, m/z = 487,0	Compuesto n.º 10-12 a, m/z = 487,1	Compuesto n.º 10-13b, m/z = 533,5
Compuesto n.º 10-14 b, m/z = 533,5		

a,b Los isómeros se separan en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.

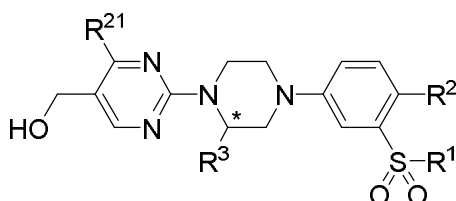
### Ejemplo 11

10 (R)-(2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol



Una solución agitada de 2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de (R)-etilo (136 mg, 0,27 mmol) en tolueno seco (4 ml) se enfrió hasta -70 °C, y DiBAL 1 M en tolueno (1 ml, 1 mmol) se añadió gota a gota por 2 min. La mezcla se agitó a -70 °C por 1,5 h, y se añadió solución salina acuosa de Rochelle (1 ml). Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, para dejar un aceite (135 mg). Una alícuota de 14 mg se purificó por CLAR preparativa, para dar el compuesto del título (6 mg) como un aceite. Método 4 de LC-MS 'R = 0,94 min, m/z = 477. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,80 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,42-2,56 (m, 1H), 2,74-2,90 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,82-4,86 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 8,60 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente:



Compuesto n.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>21</sup>	Masa observada
11-2	NH <sub>2</sub>	F	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	478
11-3	Me	Cl	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	493,1
11-4 <sup>a</sup>	Me	CH <sub>2</sub> OH	CH(OMe)Me	S	CF <sub>3</sub>	505,1
11-5 <sup>a</sup>	Me	CH <sub>2</sub> OH	CH(OMe)Me	S	CF <sub>3</sub>	505,1
11-6	Me	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	507,1
11-7	Me	F	4-F-Ph	R	CF <sub>3</sub>	529,5
11-8	Me	4-Me-2-oxazolilo	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	540,2
11-9	Me	5-Me-(1,3,4-oxadiazol-2ilo)	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	541
11-10	Me	3-Me-(1,2,4-oxadiazol-5-ilo)	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	523,541,563
11-11	Me	5-Me-(1,3,4-tiadiazol-2ilo)	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	557
11-12	Me	4-ciano-2-tiazolilo	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	567,1
11-13	Me	4-H <sub>2</sub> NCO-2-tiazolilo	i-Pr	R	CF <sub>3</sub>	585,1
11-14	Me	F	H	R	Me	423

<sup>a</sup> Los isómeros se separan en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.

Los siguientes compuestos se preparan a partir de los ésteres de metilo o etilo correspondientes, siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente.

Compuesto n.º 11-15, masa observada 409	Compuesto n.º 11-16, masa observada 478,1	Compuesto n.º 11-17, masa observada 494,1

## Ejemplo 12

**1-(2-((R)-4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanol (compuesto n.º 12-1)**

**Paso 1**

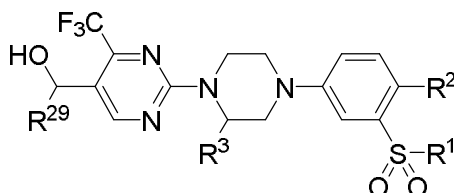
- 5 A una solución agitada, enfriada en hielo, de (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol (120 mg, 0,25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (534 mg, 1,26 mmol). Se dejó que el baño de hielo se fundiera, y la mezcla se agitó por 3 h. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sólido (0,5 g), y la mezcla se agitó por 0,5 h. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, para dejar (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbaldehído crudo (120 mg) como un aceite pardo.

**Paso 2**

- 15 A una solución agitada, enfriada en hielo, de (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carbaldehído (120 mg, 0,25 mmol) en THF seco (5 ml), se añadió MeMgBr 3 M en THF (0,25 ml, 0,75 mmol). La mezcla se agitó en el baño de hielo por 2 h, se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (20 ml), y se extrajo con EtOAc (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dejar un aceite (117 mg). La cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 40 g dio el compuesto del título (59 mg, %) como un aceite. Método 4 de LC-MS <sup>t</sup>R = 0,99 min, m/z = 491. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,80 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,47 (d, 3H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,24-3,37 (m, 1H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H), 5,11-5,20 (q, 1H), 7,07-7,18 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 8,77 (s, 1H).

- 25 Los alcoholes epímeros se separaron en una columna quiral, para dar el compuesto n.º 12-2, con masa observada de 491,2, y el compuesto n.º 12-3, con masa observada de 491,2.

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo procedimientos similares:



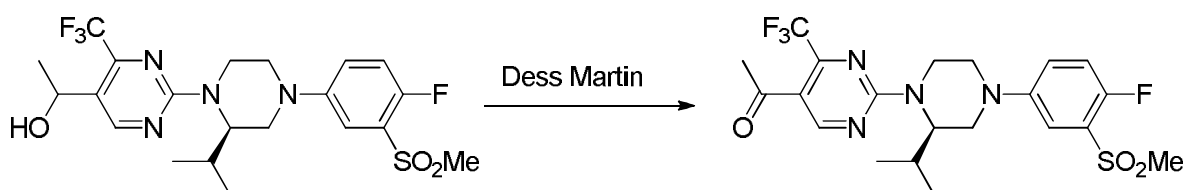
30

Compuesto n.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>29</sup>	Masa observada
12-4 <sup>a</sup>	Me	CN	i-Pr	R	Me	
12-5 <sup>a</sup>	Me	CN	i-Pr	R	Me	
12-6	Me	F	i-Pr	R	Et <sup>a</sup>	
12-7	Me	F	i-Pr	R	Et <sup>a</sup>	
12-8	NHMe	F	i-Pr	R	Me	
12-9	Me	F	4-F-Ph	R	Me	

<sup>a</sup> Los isómeros se separan en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.

**Ejemplo 13**

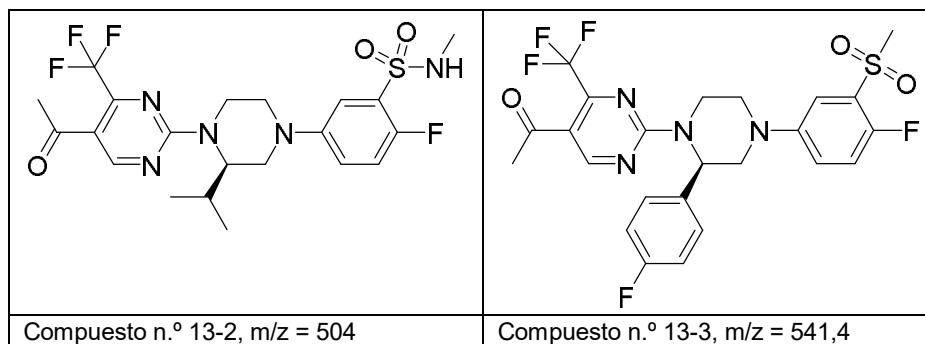
- 35 (R)-1-(2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanona (compuesto n.º 13 -1)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del paso 1 inmediatamente anterior. Método 4 de LC-MS  $t_R = 1,01$  min,  $m/z = 489$ .  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  0,82 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,48-2,58 (m, 4H), 2,78-2,92 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 4,68-4,84 (m, 1H), 4,86-5,00 (m, 1H), 7,22-7,38 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 1H), 8,93 (s, 1H).

5

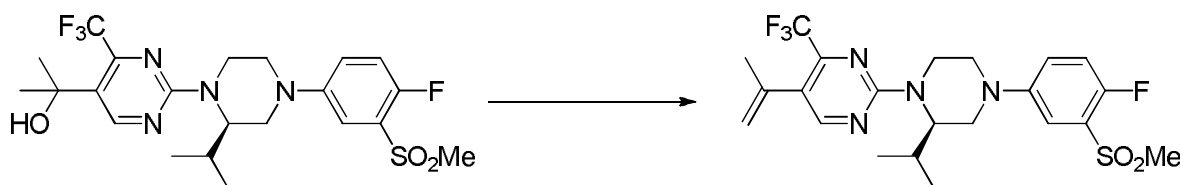
Los siguientes compuestos se preparan siguiendo un procedimiento similar:



#### Ejemplo 14

10

**(R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(prop-1-en-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidina (compuesto n.º 14-1)**

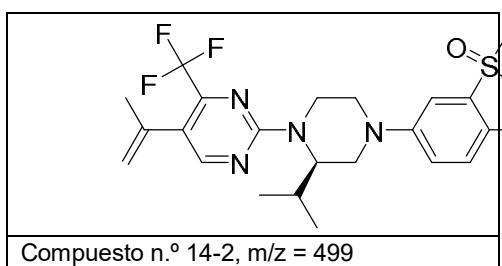


15

Se dejó que una solución de (R)-2-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)propan-2-ol (5 mg) en  $CDCl_3$  (1 ml) reposara a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se aplicó a un cartucho de SPE de sílice de 2 g el cual se eluyó con hexanos (15 ml), seguido de EtOAc a 10 % en hexanos (15 ml), para dar dos fracciones. El eluato más polar se concentró para dejar el compuesto del título (1 mg) como un aceite. Método 4 de LC-MS  $t_R = 1,16$  min,  $m/z = 487$ .

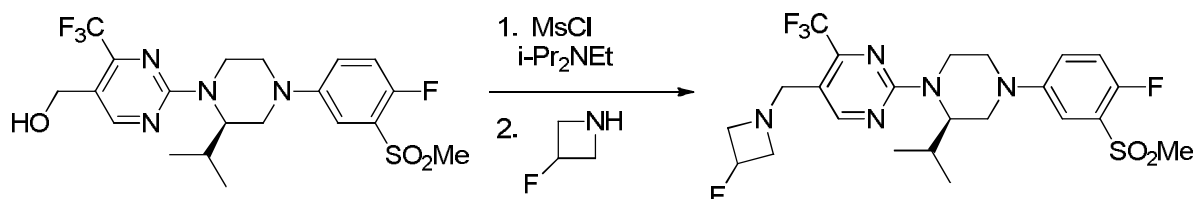
20

El siguiente compuesto se prepara siguiendo un procedimiento similar:



#### 25 Ejemplo 15

**(R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-((3-fluoroazetidín-1-il)metil)-4-(trifluorometil)pirimidina (compuesto n.º 15-1)**

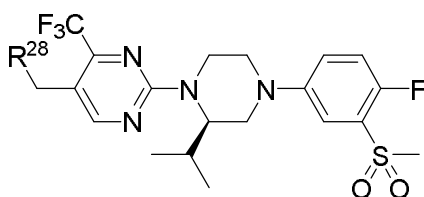


30

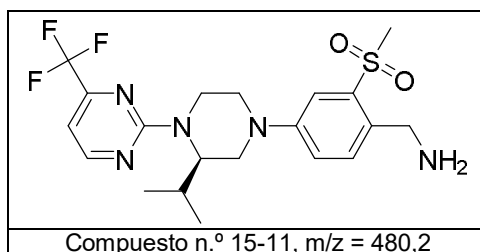
A una solución agitada, enfriada en hielo, de (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-

(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol (51 mg, 0,11 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,055 ml, 0,31 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se añadió cloruro de metansulfonilo (0,001 ml, 0,13 mmol). Se dejó que el baño de hielo se fundiera, y la mezcla se agitó por 2 d a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con HCl acuoso a 5 % (10 ml) y 3:1 de salmuera/NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La remoción del disolvente dejó un aceite (52 mg) el cual se absorbió en MeCN (2 ml). A esta solución se añadieron *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,075 ml, 0,42 mmol) y sal HCl de 3-fluoroazetidina (24 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 d y se purificó por CLAR preparativa, para dar el compuesto del título como su sal de TFA (38 mg, 53 %). Método 4 de LC-MS <sup>1</sup>R = 0,69 min, m/z = 534. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,82 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 2,47-2,58 (m, 1H), 2,77-2,90 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 4,38-4,50 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,58-4,80 (m, 3H), 4,82-4,86 (m, 1H), 5,31-5,38 (m, 0,5H), 5,45-5,52 (m, 0,5H), 7,23-7,36 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 8,64 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo un procedimiento similar:

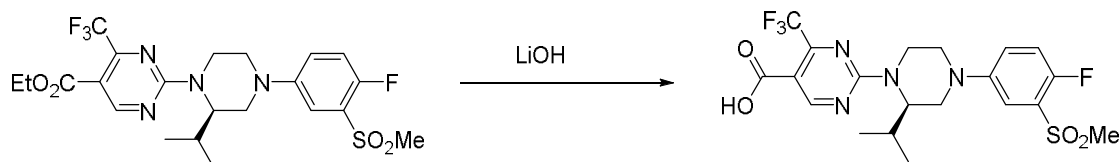


Compuesto n.º	R <sup>28</sup>	Masa observada
15-2	NH <sub>2</sub>	498,0
15-3	Me <sub>2</sub> N	504
15-4	3-hidroxi-1-azetidino	532
15-5	4-morfolinilo	546
15-6	<i>t</i> -BuNMe	546
15-7	MeSO <sub>2</sub> N	576, 554
15-8	MeS	507
15-9	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe	548
15-10	MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	548



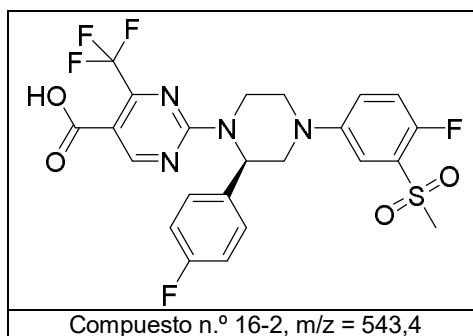
### Ejemplo 16

20 **Ácido (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico (compuesto n.º 16-1)**



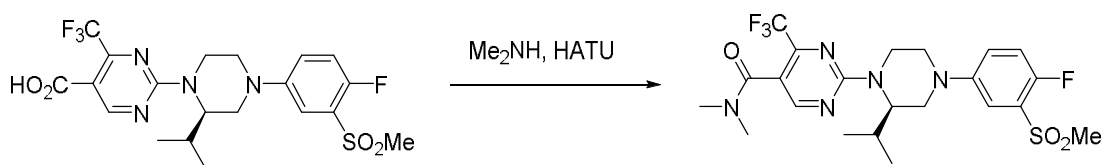
25 A una solución agitada de 2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de de (R)-etilo (223 mg, 0,43 mmol) en MeOH (10 ml), THF (5 ml) y agua (5 ml), se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (150 mg, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 26 h y se concentró. El residuo acuoso se diluyó con HCl acuoso a 5 % (20 ml) y EtOAc (90 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, para dar ácido (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico (241 mg, cuant), el cual se usó sin purificación adicional. Método 4 de LC-MS <sup>1</sup>R = 0,98 min, m/z = 491.

El siguiente compuesto se prepara siguiendo un procedimiento similar:



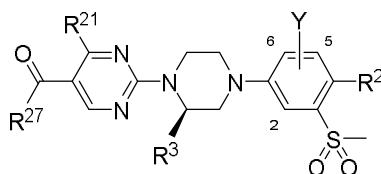
## Ejemplo 17

## 5 (R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N,N-dimetil-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida (compuesto n.º 17-1)



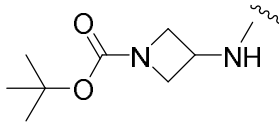
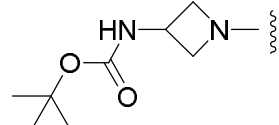
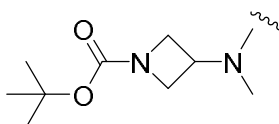
A una mezcla agitada de ácido (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico (10 mg, 20  $\mu$ moles),  $\text{Me}_2\text{NH}$  2 M en THF (0,1 ml, 0,2 mmol),  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (15  $\mu$ l, 82  $\mu$ moles) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml), se añadió HATU (12 mg, 32  $\mu$ moles). La mezcla se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa, para dar el compuesto del título (3,4 mg, 32 %). Método 4 de LC-MS  $^1\text{R} = 0,93$  min, m/z = 518.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,83 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,81-2,93 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 4,82-4,87 (d, 1H), 4,68-4,72 (m, 1H), 5,83-5,89 (m, 1H), 7,22-7,37 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

Las amidas siguientes se preparan siguiendo un procedimiento similar:

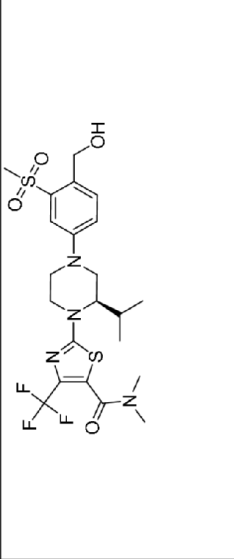
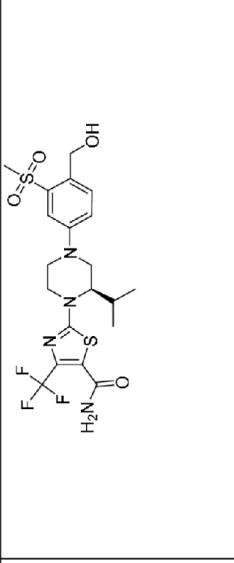
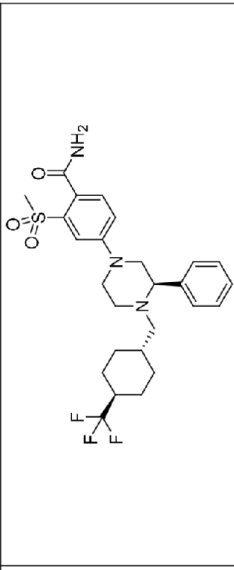
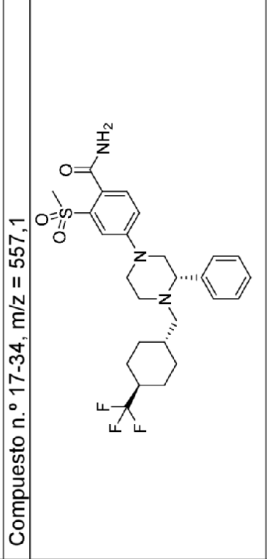
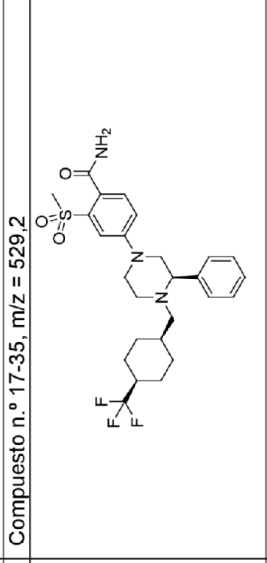
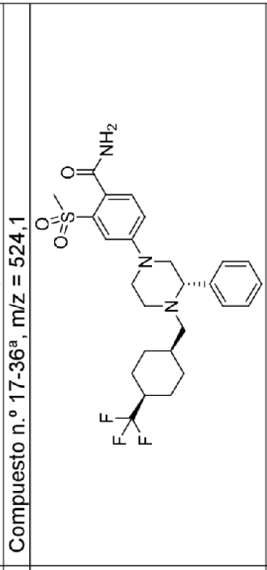


20

Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	Y	R <sup>3</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>27</sup>	Masa observada
17-2	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	490,1
17-3	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	MeNH	504
17-4	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	3-amino-1-azetidino	545
17-5	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	3-hidroxi-1-azetidino	546
17-6	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	548
17-7	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHMe	548
17-8	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	4-morfolinilo	560
17-9	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	3-metoxi-1-azetidino	560
17-10	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	n-BuNMe	560
17-11	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe	584, 562
17-12	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe	562
17-13	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe	576
17-14	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt	576
17-15	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHEt	576
17-16	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> NMe	590
17-17	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	HOCMe <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe	590
17-18	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	EtO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe	604
17-19	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	MeOC(=O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe	619

(continuación)						
Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	Y	R <sup>3</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>27</sup>	Masa observada
17-20	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>		645, 589
17-21	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>		645
17-22	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>		659, 603, 559
17-23	F	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	BocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe	661, 605, 561
17-24	F	H	i-Pr	Me	NH <sub>2</sub>	436
17-25	CH <sub>2</sub> OH	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	524,1
17-26	F	H	i-Pr	Me	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe	508
17-27	F	H	i-Pr	Me	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe	508
17-28	CH <sub>2</sub> OH	5-F	i-Pr	CF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	542,1
17-29	CH <sub>2</sub> OH	6-F	i-Pr	CF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	520,1
17-30	F	H	i-Pr	Me	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt	522
17-31	F	H	i-Pr	Me <sub>3</sub>	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe	522
17-32	F	H	4-F-Ph	CF <sub>3</sub>	MeONMe	586,5
17-33	F	H	4-F-Ph	CF <sub>3</sub>	Me <sub>2</sub> N	570,3



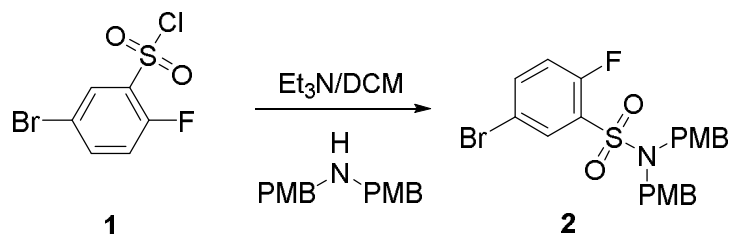
 <p>Compuesto n.º 17-34, m/z = 557,1</p>	 <p>Compuesto n.º 17-35, m/z = 529,2</p>	 <p>Compuesto n.º 17-36<sup>a</sup>, m/z = 524,1</p>
 <p>Compuesto n.º 17-37<sup>a</sup>, m/z = 524,1</p>	 <p>Compuesto n.º 17-38<sup>b</sup>, m/z = 524,1</p>	 <p>Compuesto n.º 17-39<sup>b</sup>, m/z = 524,1</p>

<sup>a,b</sup> Los isómeros se separan en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.

## Ejemplo 18

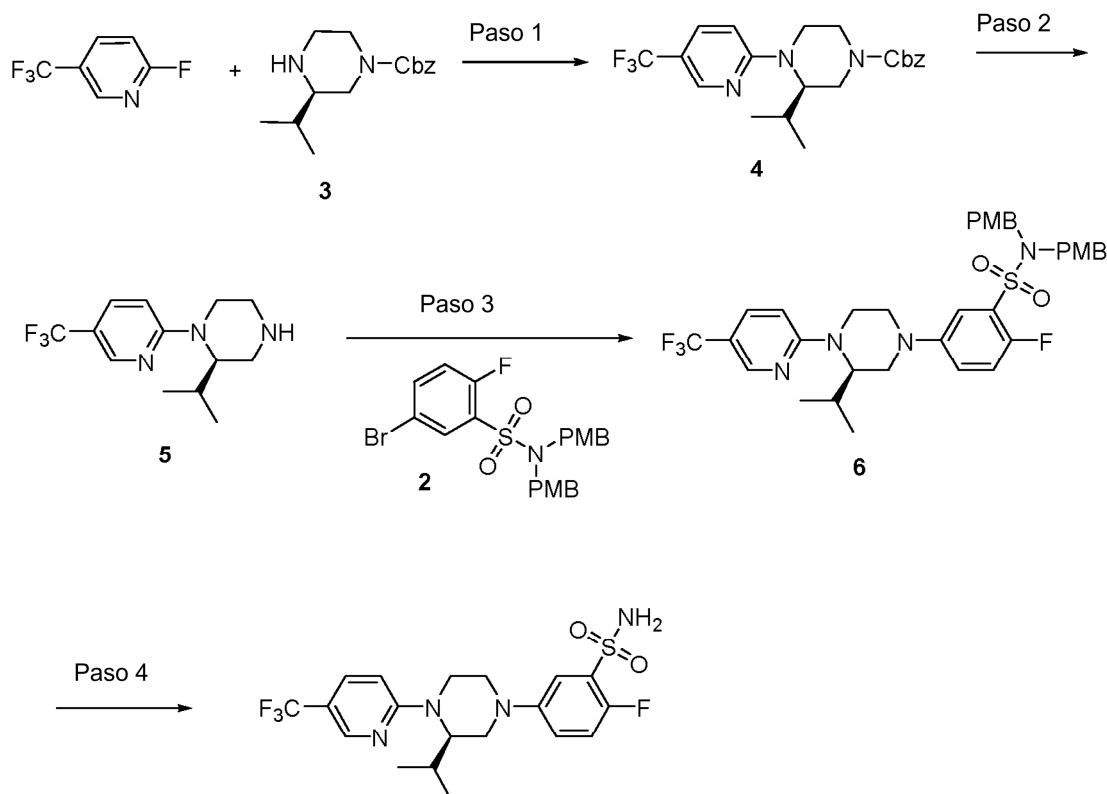
(R)-2-Fluoro-5-(3-isopropil-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)bencensulfonamida (compuesto n.º 18-1)

5



10

A una solución agitada de bis(4-metoxibencil)amina (226 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadieron trietilamina (200  $\mu$ l, 1,46 mmol) y el cloruro de sulfonilo 1 (200 mg, 0,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 h. La mezcla de reacción se extinguió con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (5 ml), y se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo se secó mediante alto vacío, para dar la sulfonamida 2 la cual se usó directamente para el siguiente paso. LC-MS  $t_R$  = 1,89 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI)  $m/z$  516  $[\text{M}+23]^+$ .



15

## Paso 1:

A una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (125 mg, 0,75 mmol),  $\text{CsF}$  (137 mg, 0,9 mmol) en DMSO anhidro (0,35 ml), se añadió 3 (80 mg, 0,3 mmol). Con el uso de potencia de microondas de 200 W, la mezcla de reacción fue elevada paulatinamente de temperatura ambiente a  $180\text{ }^\circ\text{C}$  por 2 min, y entonces se mantuvo a esta temperatura por 2 h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción resultante se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexanos/EtOAc), para dar el producto 4 (62 mg, 50 % de rendimiento). LC-MS  $t_R$  = 1,96 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI)  $m/z$  408,06  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25

## Paso 2:

A una solución de 4 (62 mg, 0,15 mmol) en MeOH (3 ml), se añadió Pd/C (en p/p 10 %, 20 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo H<sub>2</sub> (1 atm) durante la noche. Cuando la TLC y la LCMS mostraron que el material de partida se consumió, la mezcla se purgó con N<sub>2</sub>, se filtró y se concentró bajo vacío, para dar el producto crudo 5. Se usó directamente para el siguiente paso sin más purificaciones. LC-MS <sup>1</sup>R = 1,12 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 274,32 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso 3:

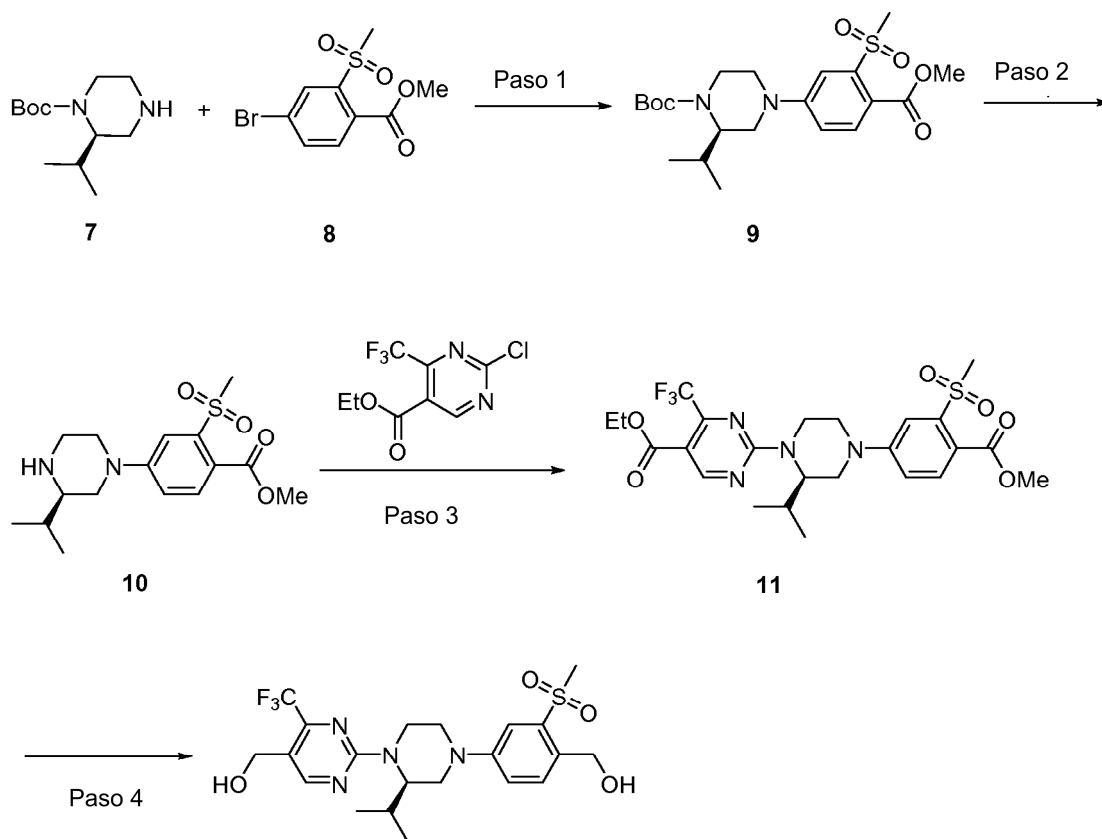
A una mezcla del bromuro 2 (170 mg, 0,37 mmol), la amina 5 (50 mg, 0,18 mmol), XPhos (24 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (150 mg, 0,46 mmol) en tolueno (1,5 ml), se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21 mg, 0,023 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno, y el tubo se selló. Se calentó en un baño de aceite a 100 °C por 5 h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexanos/EtOAc), para dar el producto 6 (54 mg, 43 % de rendimiento). LC-MS <sup>1</sup>R = 2,17 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 687,49 [M+H]<sup>+</sup>.

Paso 4:

A 0 °C, a una solución de 6 (34 mg, 0,05 mmol) en diclorometano (1 ml), se añadió TfOH (9 µl, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 15 min a 0 °C, y entonces se neutralizó por solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexanos/EtOAc = 1/1), para dar el compuesto del título (15 mg, 70 % de rendimiento). LC-MS <sup>1</sup>R = 1,70 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 447,03 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,22-7,05 (m, 2H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,80-2,53 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

**Ejemplo 19**

**(R)-(2-(4-(4-(Hidroximetil)-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol (compuesto n.º 19-1)**



35 Paso 1:

A una mezcla de la amina 7 (740 mg, 3,0 mmol), el bromuro de 8 (1,05 g, 3,6 mmol), XPhos (160 mg, 0,33 mmol) y carbonato de cesio (2,93 g, 9,0 mmol) en tolueno (7 ml), se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (140 mg, 0,15 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno, y el tubo se selló. Se calentó en un baño de aceite a 100 °C por 10 h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 40/60), para dar el producto de acoplamiento 9 (1,17 g, 86 % de rendimiento). LC-MS tR = 1,66 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 463 [M + 23]<sup>+</sup>.

#### Paso 2:

A una solución de 9 (1,17 g, 2,65 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C, se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre salmuera,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar la amina libre cruda 10, la cual se usó directamente para el siguiente paso sin más purificaciones. LC-MS tR = 0,65 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 341,2 [M+H]<sup>+</sup>.

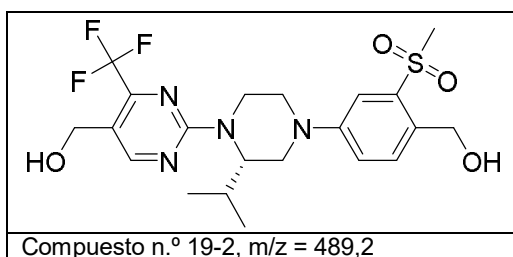
#### Paso 3:

A una solución de 10 (2,65 mmol del paso 2) en DMSO (5,5 ml) se añadieron 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,35 g, 5,3 mmol) y DIEA (1,4 ml, 7,95 mmol). Se dejó que la mezcla se agitara a 60°C por 2 h. Después de completada la reacción, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 30/70), para dar el producto 11 (1,39 g, 94 % de rendimiento). LC-MS tR = 1,88 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 559,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 4:

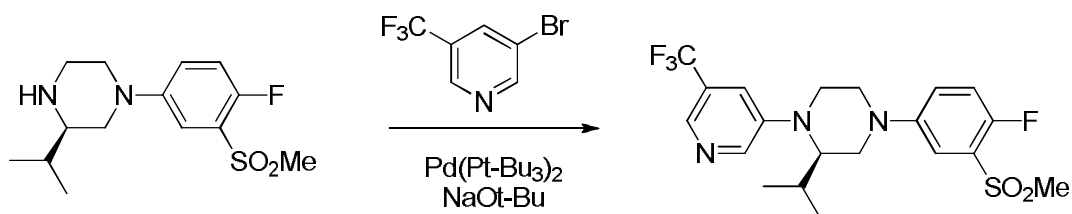
A una solución de 11 (1,39 g, 2,5 mmol) en tolueno seco (45 ml) a 0°C, se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 15 ml, 15 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C por 2 h y se extinguió con solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml). La mezcla de reacción se vertió en una solución agitada vigorosamente de tartrato de sodio y potasio (1,0 M, 40 ml), y se agitó vigorosamente hasta que las dos fases se separaran claramente. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 60/40), dando el compuesto del título (960 mg, 79 % de rendimiento). LC-MS tR = 1,48 min en cromatografía de 2 minutos, MS (ESI) m/z 489,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$  400 MHz):  $\delta$  8,61 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J1 = 2,4 Hz, J2 = 8,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,97 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

El siguiente compuesto se prepara usando procedimientos similares:

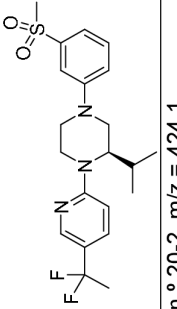
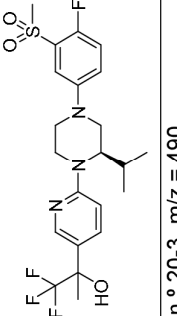
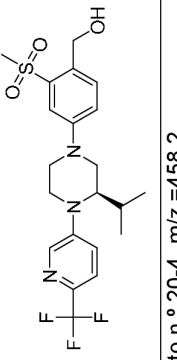


#### Ejemplo 20

(R)-4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropil-1-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piperazina (compuesto n.º 20-1)

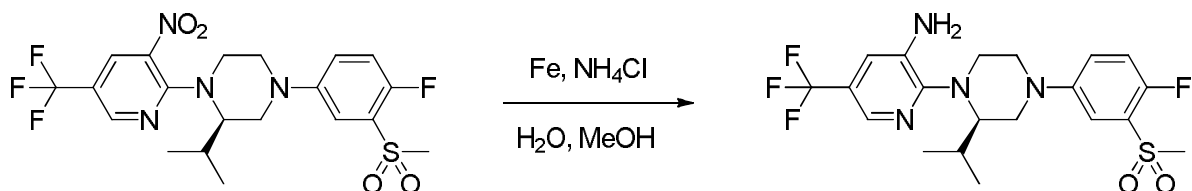


- Una mezcla agitada de (R)-1-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-3-isopropilpiperazina (20 mg, 0,067 mmol), 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina (19 mg, 0,085 mmol), t-butóxido de sodio (10 mg, 0,1 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (4 mg, 0,009 mmol) y tolueno seco (1 ml), se puso bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó en un baño de aceite a 100 °C por 1 día. Después de concentración, el residuo se absorbió en MeCN (2 ml), H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y HOAc (3 gotas), se filtró y se purificó por CLAR preparativa, para dar el compuesto del título (0,6 mg, 2,5 %) como un aceite. Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 0,95 min, m/z = 446. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,86 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 2,42-2,55 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,78-3,91 (m, 3H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,48 (m, 1H).
- 5
- 10 Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar:

 <chem>CCN1CCN(C1c2ccncc2C(F)C)c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3</chem>	Compuesto n.º 20-2, m/z = 424,1
 <chem>CCN1CCN(C1c2ccncc2C(F)C(O)CC)c3cc(F)c(S(=O)(=O)C)cc3</chem>	Compuesto n.º 20-3, m/z = 490
 <chem>CCN1CCN(C1c2ccncc2C(F)(F)F)CO)c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3</chem>	Compuesto n.º 20-4, m/z = 458,2

## Ejemplo 21

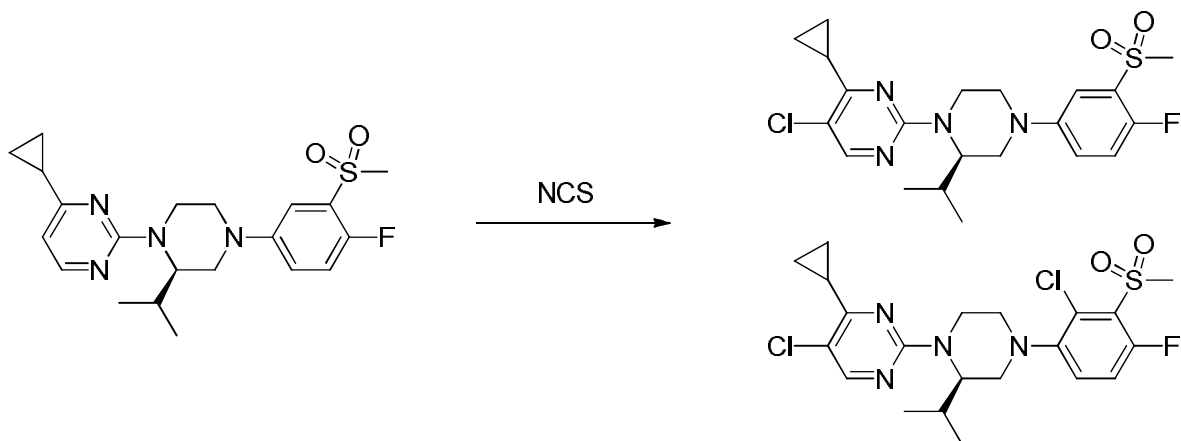
(R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (compuesto n.º 21-1)



A una solución agitada de (R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazina (10 mg, 0,02 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (1 ml), se añadieron polvo de hierro (36 mg, 0,75 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (22 mg, 0,4 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 70 °C por 1,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por CLAR preparativa, para dar el compuesto del título (1,4 mg, 10 %) como su sal de TFA. Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 1,03 min, 461.

## Ejemplo 22

(R)-5-cloro-4-ciclopropil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidina (compuesto n.º 22-1) y (R)-5-cloro-2-(4-(2-cloro-4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-ciclopropilpirimidina (compuesto n.º 22-2)



Una solución agitada de sal de TFA de (R)-4-ciclopropil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidina (14 mg, 0,026 mmol) y N-clorosuccinimida (5,3 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,5 ml) se calentó en el microondas a 100 °C por 2 h. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por CLAR preparativa, para dar dos productos:

(R)-5-cloro-4-ciclopropil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidina (0,7 mg) como un aceite. Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 1,17 min, m/z = 455, 453. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,89 (d, 3H), 1,05-1,17 (m, 7H), 2,32-2,47 (m, 1H), 2,72-2,87 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,76-3,83 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 1H), 4,66-4,76 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).

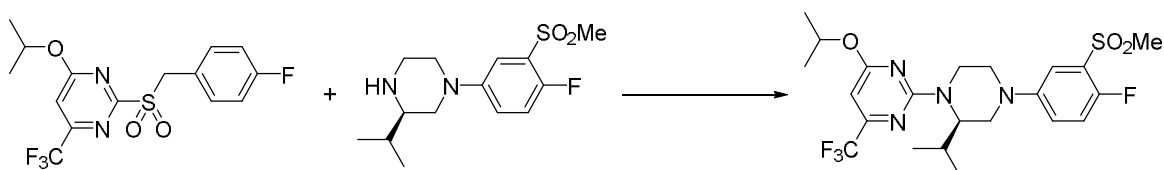
(R)-5-cloro-2-(4-(2-cloro-4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-ciclopropilpirimidina (3,9 mg, %) como un aceite. Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 1,19 min, m/z = 491, 490, 489, 488, 487. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,88 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,05-1,18 (m, 4H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 2H), 2,81-2,87 (m, 1H), 3,17-3,33 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,49-4,55 (m, 1H), 4,66-4,71 (m, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar:

Compuesto n.º 22-3, m/z = 483, 481	Compuesto n.º 22-4, m/z = 527, 525 Se usa N-bromosuccinimida en lugar de N-clorosuccinimida

**Ejemplo 23**

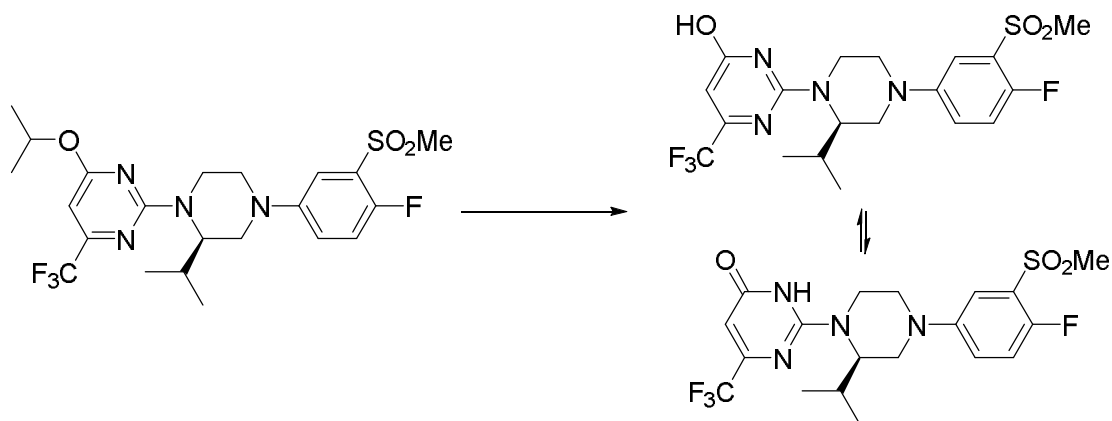
5 **(R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-isopropoxi-6-(trifluorometil)pirimidina (compuesto n.º 23-1)**



10 Una solución de 2-((4-fluorobencil)sulfonyl)-4-isopropoxi-6-(trifluorometil)pirimidina (37 mg, 0,098 mmol) y (R)-1-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-3-isopropilpiperazina (29 mg, 0,097 mmol) en dioxano, se calentó en el microondas a 120 °C por 12 h. La CLAR preparativa dio el compuesto del título (4,4 mg, 9 %) como un aceite. Método 4 de LC-MS  $t_R = 1,25$  min, m/z = 505.  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  0,93 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,38 (d, 6H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 5,32-5,40 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,23-7,43 (m, 3H).

**Ejemplo 24**

20 **(R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol (compuesto n.º 24-1)**

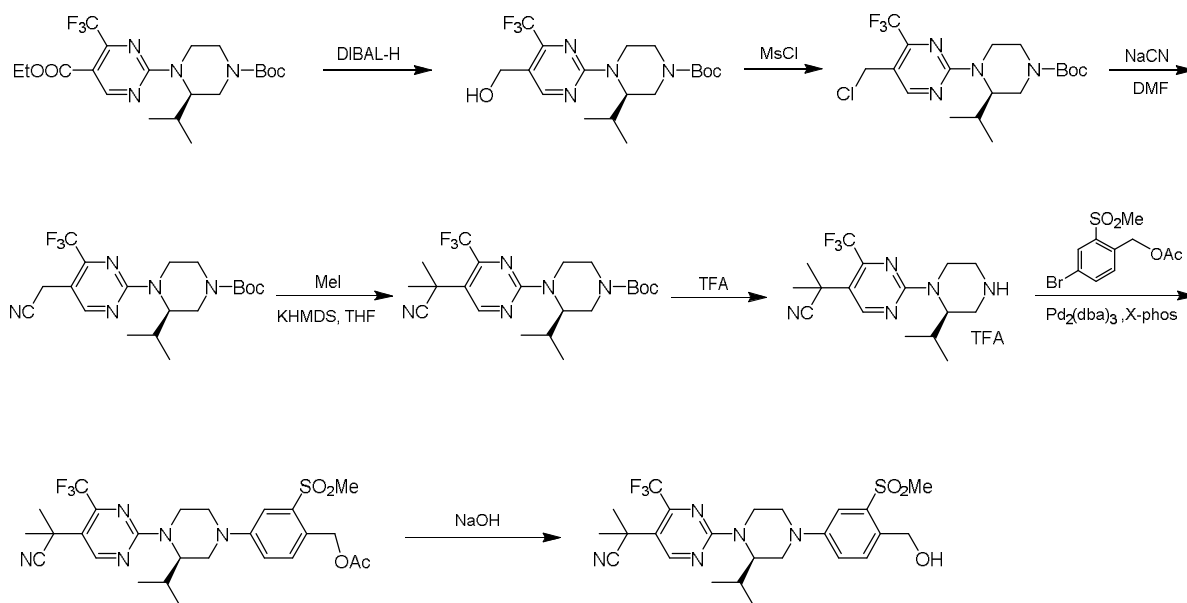


25 A una solución agitada de (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-isopropoxi-6-(trifluorometil)pirimidina (3,8 mg) en HOAc glacial (0,1 ml), se añadió  $H_2SO_4$  concentrado (0,1 ml). La mezcla se calentó a 90 °C por 15 min. La CLAR preparativa dio el compuesto del título (0,9 mg) como un aceite. Método 4 de LC-MS  $t_R = 0,94$  min, m/z = 463.

**Ejemplo 25**

30 **(R)-2-(2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-metilpropanonitrilo (compuesto n.º 25-1)**



**Paso 1**

- 5 A una solución de 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de (R)-etilo (600 mg, 1,34 mmol) en tolueno anhidro (10 ml), se añadió DIBAL-H (2,01 ml, 2,01 mmol, 1 M en tolueno) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a -78°C por 30 min. La mezcla de reacción se extinguió con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 ml) a -78°C. La mezcla se filtró, y entonces el filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para dar 4-(5-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (457 mg, 84 %) como un aceite amarillo.

**Paso 2**

- 15 A una solución de 4-(5-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (450 mg, 1,11 mmol) y Et<sub>3</sub>N (561,7 mg, 5,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (6 ml), se añadió MsCl (254,2 mg, 2,22 mmol) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 8 h. La mezcla se añadió con agua (30 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para dar 4-(5-(clorometil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (289,4 mg, 61 %) como un aceite amarillo.

**Paso 3**

- 25 A una solución de 4-(5-(clorometil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (289 mg, 0,68 mmol) en DMF (3 ml), se añadió NaCN (50 mg, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla se añadió con agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 4/1, para dar 4-(5-(cianometil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (177 mg, 63 %) como un aceite amarillo.

**Paso 4**

- 35 A una solución de 4-(5-(cianometil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (60 mg, 0,15 mmol) en THF anhidro (3 ml), se añadió KHMDS (0,75 ml, 0,75 mmol, 1 M en THF) a -78 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a -78°C por 30 min, entonces se añadió MeI (85,2 mg, 0,6 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se añadió con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 5/1, para dar 4-(5-(2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (60 mg, 94 %) como un sólido blanco.

**Paso 5**

5 A una solución de 4-(5-(2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (20 mg, 0,0453 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml), se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, para dar la sal de TFA de (R)-2-(2-(2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-metilpropanonitrilo crudo (15 mg, 71 %) como un sólido amarillo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

#### Paso 6

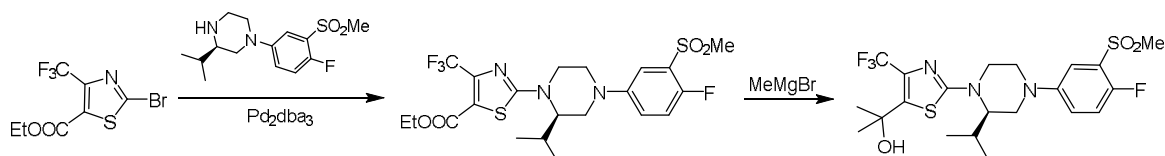
10 A una solución de la sal de TFA de (R)-2-(2-(2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-metilpropanonitrilo (15 mg, 0,044 mmol), acetato de 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzilo (16,3 mg, 0,053 mmol), XPhos (4,2 mg, 8,8 μmoles) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115 mg, 0,352 mmol) en tolueno anhidro (1 ml), se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,8 mg, 8,8 μmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 3 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, para dar acetato de (R)-4-(4-(5-(2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzilo crudo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

#### Paso 7

20 A una solución de acetato de (R)-4-(4-(5-(2-cianopropan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzilo (0,044 mmol) en H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y CH<sub>3</sub>OH (0,5 ml), se añadió NaOH (18 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se añadió con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR preparativa básica, para dar (R)-2-(2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-metilpropanonitrilo (5,3 mg, 23 %) como un sólido blanco. LC-MS tR = 1,214 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 526,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,73 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,67 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,51-2,41 (m, 1H), 1,84 (s, 6H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

#### Ejemplo 26

##### (R)-2-(2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)propan-2-ol (compuesto n.º 26-1)



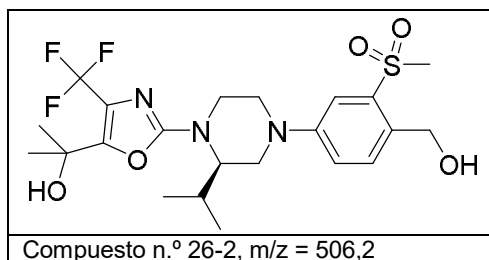
#### Paso 1

40 A una solución de 2-bromo-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,33 moles) y (R)-1-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-3-isopropilpiperazina (99 mg, 0,33 mmol) en tolueno (5 ml), se añadió XPhos (7,6 mg, 0,016 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (15 mg, 0,016 mmol) y carbonato de cesio (326 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C por 3 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se añadió con agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 2/1, para dar 2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo (60 mg, 35 %).

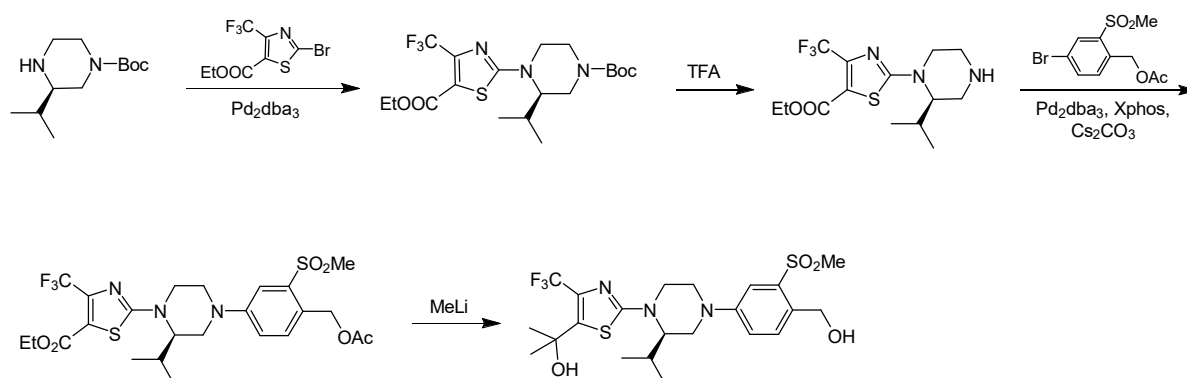
#### Paso 2

50 A una solución de 2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo (30 mg, 57 μmoles) en THF (2 ml) a 0°C, se añadió MeMgBr (0,19 ml, 0,57 mmol, 3 M en Et<sub>2</sub>O) bajo N<sub>2</sub>. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se extinguió con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 3/1, para dar el compuesto del título (9,00 mg, 31 %). LC-MS tR = 1,271 min en cromatografía de 2 min, m/z 510,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,20 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 4,06 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

60 El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos similares:



## Ejemplo 27

5 **(R)-2-(2-(4-(4-(Hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)propan-2-ol (compuesto n.º 27-1)**10 Paso 1

A una solución de 3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (413 mg, 1,81 moles) y 2-bromo-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de etilo (550 mg, 1,81 mmol) en tolueno (10 ml), se añadieron XPhos (43 mg, 0,09 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (82 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (2,94 g, 9,05 mmol). La mezcla se agitó a 90°C por 4 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se añadió con agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con diclorometano, para dar 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo (140 mg, 17 %).

20 Paso 2

A una solución de 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo (140 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (8 ml), se añadió TFA (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se añadió con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, para dar 2-(2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo crudo (120 mg, 100 %).

30 Paso 3

A una solución de 2-(2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo (120 mg, 0,34 moles) y acetato de 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benilo (104,6 mg, 0,34 mmol) en tolueno (5 ml), se añadieron XPhos (8,1 mg, 0,017 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (15,7 mg, 0,017 mmol) y carbonato de cesio (331,5 mg, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C por 4 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se añadió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 2/1, para dar 2-(4-(4-(acetoximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo (80 mg, 41 %).

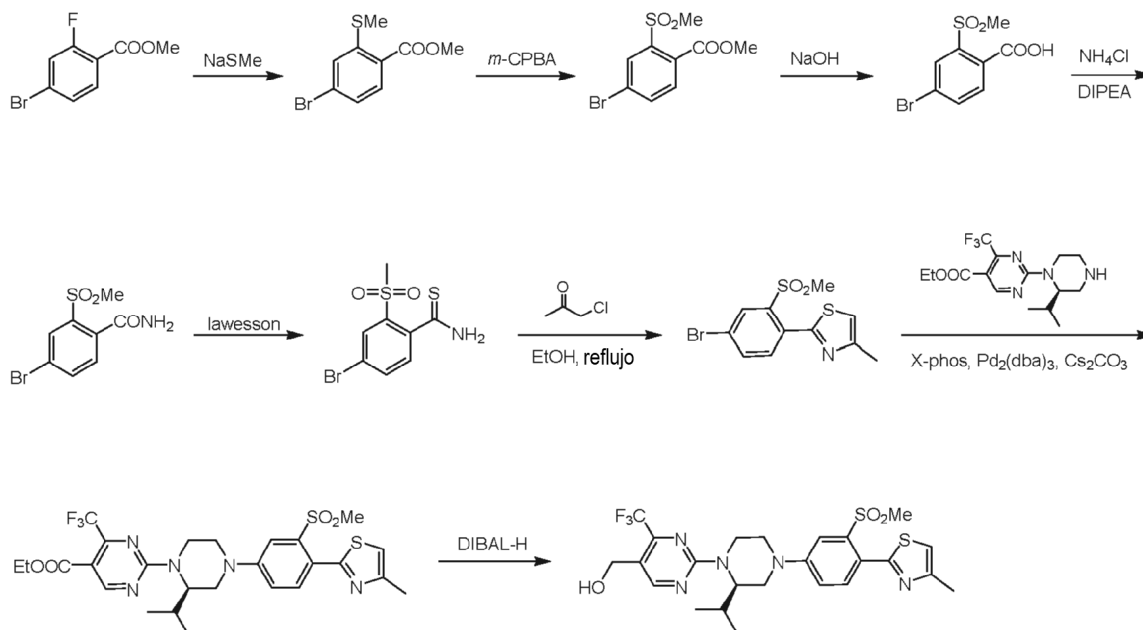
40 Paso 4

A una solución de 2-(4-(4-(acetoximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de (R)-etilo (25 mg, 43 μmoles) en THF (1 ml), se añadió MeLi (0,268 ml, 0,43 mmol, 1,3 M) a -78 °C bajo N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a -78 °C por 2 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se extinguió con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y

se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR preparativa básica, para dar (R)-2-(2-(4-(4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)propan-2-ol (0,4 mg, 1,8 %). LC-MS tR = 1,197 min en cromatografía de 2 min, m/z 522,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,57-7,55 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,39-2,47 (m, 1H), 1,62-1,60 (m, 6H), 1,13-1,09 (m, 3H), 0,97-0,92 (m, 3H).

### Ejemplo 28

10 **(R)-2-(2-(2-Isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)-4-(4-metiltiazol-2-il)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol (compuesto n.º 28-1)**



#### Paso 1

15 A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (25 g, 0,11 moles) en THF (1 L), se añadió NaSMe (11,3 g, 0,16 moles). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Se añadió agua (1 L) a la mezcla, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar 4-bromo-2-(metiltio)benzoato de metilo crudo (25,6 g, 90 %) como un sólido blanco, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,82 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 6,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

#### Paso 2

25 A una solución de 4-bromo-2-(metiltio)benzoato de metilo crudo (10,8 g, 0,041 moles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml), se añadió m-CPBA (21,4 g, 0,124 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó sucesivamente con solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado (300 ml), solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: EtOAc 3:1, para dar 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (7,9 g, 65 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).

#### Paso 3

35 A una solución de 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (1,0 g, 3,4 mmol) en metanol (3 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml), se añadió NaOH (410 mg, 10,2 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C por 4 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y la mezcla se ajustó a pH = 4 con solución de HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, para dar ácido 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzoico crudo (800 mg, 84 %) como un sólido blanco, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS tR = 0,850 min en cromatografía de 2 min. MS (ESI) m/z 262,9 [M + H - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 300,9 [M + Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,08 (d, J = 2,0

Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H).

#### Paso 4

5 A una solución de ácido 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzoico crudo (1,4 g, 5,0 mmol) en DMF (20 ml), se añadieron HATU (2,85 g, 7,5 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (800 mg, 15 mmol) y DIPEA (1,94 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con agua (40 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X 50 ml) y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: EtOAc 1:5, para dar 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzamida (1,1 g, 79 %) como un sólido blanco. LC-MS tR = 0,663 min en cromatografía de 2 min. MS (ESI) m/z 277,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 5

15 A una solución de 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzamida (20 mg, 0,072 mmol) en tolueno (1 ml), se añadió reactivo de Lawesson (87 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C por 2 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa, para dar 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzotioamida (15,0 mg, 71 %) como un sólido amarillo. LC-MS tR = 0,874 min en cromatografía de 2 min. MS (ESI) m/z 293,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 6

20 A una solución de 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzotioamida (20 mg, 0,068 mmol) en etanol (1 ml), se añadió 1-cloropropan-2-ona (13 mg, 0,136 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida, para dar 2-(4-bromo-2-(metilsulfonyl)fenil)-4-metiltiazol crudo (17 mg, 75 %) como un aceite amarillo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS tR = 1,117 min en cromatografía de 2 min. MS (ESI) m/z 331,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 7

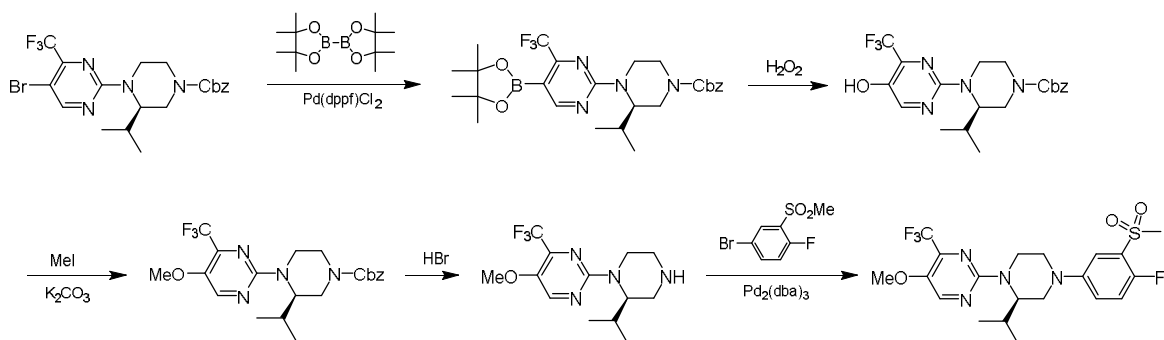
30 A una solución de 2-(4-bromo-2-(metilsulfonyl)fenil)-4-metiltiazol (17,0 mg, 0,051 mmol) en tolueno (1 ml), se añadieron 2-(2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de (R)-etilo (18 mg, 0,051 mmol), XPhos (5,0 mg, 0,010 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (5 mg, 0,005 mmol) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,154 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se añadió con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa, para dar 2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)-4-(4-metiltiazol-2-il)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de (R)-etilo (15,0 mg, 49 %) como un sólido amarillo. LC-MS tR = 1,442 min en cromatografía de 2 min. MS (ESI) m/z 598,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 8

45 A una solución de 2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)-4-(4-metiltiazol-2-il)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de (R)-etilo (15 mg, 0,025 mmol) en tolueno (1 ml), se añadió DIBAL-H (0,075 ml, 0,075 mmol, 1 M en tolueno) a -78°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -78°C por 2 h. Se añadió solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (5 ml), y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa, para dar (R)-(2-(2-isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)-4-(4-metiltiazol-2-il)fenil)piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol (14,50 mg, 63 %) como un sólido blanco. LC-MS tR = 1,268 min en cromatografía de 2 min. MS (ESI) m/z 556,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,55 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,84 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,70-4,68 (m, 3H), 3,94 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 1H), 1,89 (bs, 1H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

#### Ejemplo 29

55 **(R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina (compuesto n.º 29-1)**



### Paso 1

5 A una solución de 4-(5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo (250 mg, 0,514 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (196 mg, 0,77 mmol) y KOAc (151 mg, 1,54 mmol) en dioxano (3 ml), se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19 mg, 0,026 mmol) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 2 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se añadió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo: EtOAc = 8:1, para dar 3-isopropil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo (240 mg, 88 %) como un aceite amarillo.

### Paso 2

15 A una solución de 3-isopropil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo (250 mg, 0,47 mmol) y AcOH (1 ml) en THF (2 ml), se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después de que se extinguió la reacción con solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar 4-(5-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo (180 mg, 90 %), el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

### Paso 3

25 A una mezcla de 4-(5-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo (180 mg, 0,42 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (290 mg, 2,1 mmol) en DMF (5 ml), se añadió MeI (89,5 mg, 0,63 mmol) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo: EtOAc = 3:1, para dar 3-isopropil-4-(5-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de de (R)-bencilo (80 mg, 43 %) como un aceite amarillo.

### Paso 4

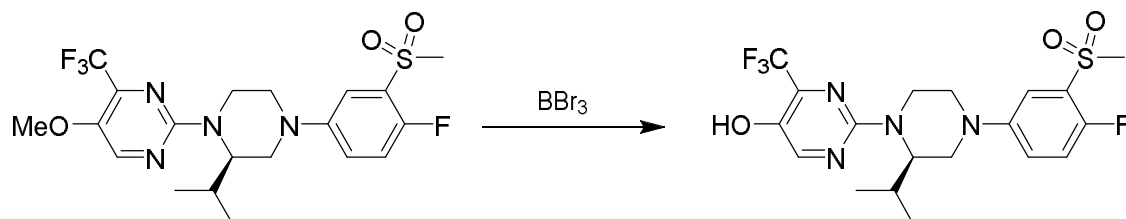
35 Una solución de 3-isopropil-4-(5-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo (75 mg, 0,17 mmol) en HBr/AcOH (6 ml), se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se trató con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). La capa acuosa se ajustó hasta pH = 8-9 con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar (R)-2-(2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina, la cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

### Paso 5

45 A una mezcla de (R)-2-(2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina (15 mg, 49 µmoles), 4-bromo-1-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzene (15 mg, 59 µmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (128 mg, 392 µmoles) y XPhos (1,2 mg, 2,5 µmoles) en tolueno anhidro (1 ml), se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3 mg, 2,5 µmoles) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 5 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se añadió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo: EtOAc = 3:1, para dar (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina (17,00 mg, 72 %) como un sólido blanco. LC-MS tR = 1,328 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 477,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,49 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 4,89-4,74 (m, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

## Ejemplo 30

5 **(R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-ol (compuesto n.º 30-1)**

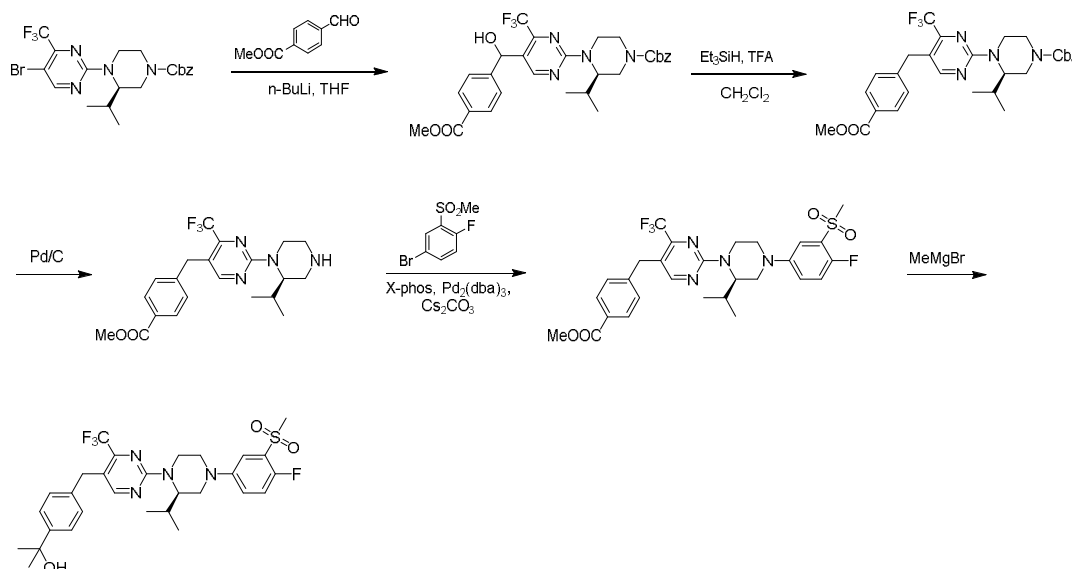


## Paso 1

10 A una solución de (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-metoxi-4-(trifluorometil)pirimidina (10 mg, 21  $\mu$ moles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (0,5 ml), se añadió  $\text{BBr}_3$  (0,5 ml) bajo  $\text{N}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  por 3 h, y entonces a temperatura ambiente por 17 h. Después de que se extinguió la reacción con metanol (1 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió agua (10 ml) a la mezcla, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las  
 15 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo: EtOAc = 1:1, para dar (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-ol (1,60 mg, 17 %) como un sólido blanco. LC-MS tR = 1,215 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 463,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,24 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 4,70 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,56-2,43 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

## Ejemplo 31

25 **(R)-2-(4-((2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)fenil)propan-2-ol (compuesto n.º 31-1)**



## 30 Paso 1

A una solución de 4-(5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo (250 mg, 0,51 mmol) en THF (5 ml), se añadió n-BuLi (0,72 ml, 0,67 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  por 5 min, y se añadió 4-formilbenzoato de metilo (93 mg, 0,57 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  por 30 min. La reacción se extinguió con solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (5 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc 3/1), para dar 4-(5-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)fenil)metil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (3R)-bencilo (100 mg, 34 %) como un sólido blanco.

LC-MS tR = 1,395 min en cromatografía 10-80AB\_2MIN.M (Welch Xtimate C18, 2,1 \* 30 mm, 3 µm), MS (ESI) m/z 573,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 2

5 A una solución de 4-(5-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)fenil)metil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (3R)-bencilo (100 mg, 0,17 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml), se añadieron Et<sub>3</sub>SiH (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla formada se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar 3-isopropil-4-(5-(4-(metoxicarbonil)bencil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo crudo (90 mg, 95 %) como un sólido amarillo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS tR = 1,605 min en cromatografía 10-80AB\_2MIN.M (Welch Xtimate C18, 2,1 \* 30 mm, 3 µm), MS (ESI) m/z 557,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 3

15 A una solución de 3-isopropil-4-(5-(4-(metoxicarbonil)bencil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo (20 mg, 0,036 mmol) en EtOAc (2 ml), se añadió Pd/C (15 mg, 10 %, en p/p). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo H<sub>2</sub> (206,82 kPa) durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar 4-((2-(2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)benzoato de (R)-metilo crudo (15 mg, 100 %) como un sólido amarillo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS tR = 1,031 min en cromatografía 10-80AB\_2MIN.M (Xtimate C18, 2,1 \* 30 mm, 3 µm), MS (ESI) m/z 423,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 4

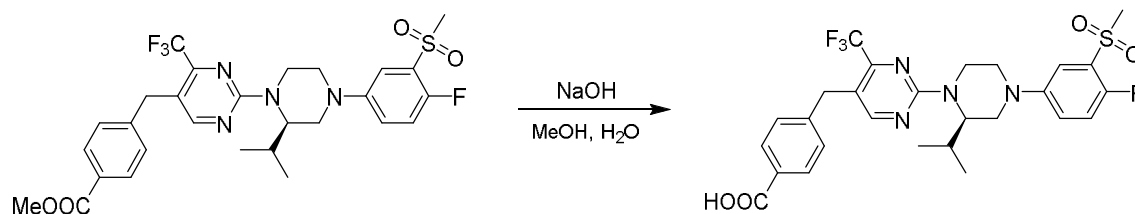
25 A una solución de 4-((2-(2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)benzoato de (R)-metilo (60 mg, 0,14 mmol) en tolueno (3 ml), se añadieron 4-bromo-1-fluoro-2-(metilsulfonil)benceno (72 mg, 0,28 mmol), XPhos (14 mg, 0,03 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (139 mg, 0,43 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26 mg, 0,03 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se añadió con agua (5 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 3/1, para dar 4-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)benzoato de (R)-metilo (47 mg, 56 %) como un sólido blanco. LC-MS tR = 1,444 min en cromatografía 10-80AB\_2MIN.M (Welch Xtimate C18, 2,1 \* 30 mm, 3 µm), MS (ESI) m/z 595,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Paso 5

35 A una solución de 4-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)benzoato de (R)-metilo (10 mg, 0,017 mmol) en THF (25 ml), se añadió MeMgBr (0,06 ml, 0,17 mmol, 3 M en THF) gota a gota a 0°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se extinguió con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (5 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 3/1 y separación por CLAR preparativa neutra, para dar (R)-2-(4-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)fenil)propan-2-ol (3,30 mg, 33 %) como un sólido blanco. LC-MS tR = 1,270 min en cromatografía 10-80AB\_2 min (Welch Shim-pack XR-ODS, 3,0 \* 30 mm, 3 µm), MS (ESI) m/z 595,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,21 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 4H), 4,81 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,72 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,51-2,40 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

#### Ejemplo 32

55 **Ácido (R)-4-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)benzoico (compuesto n.º 32-1)**



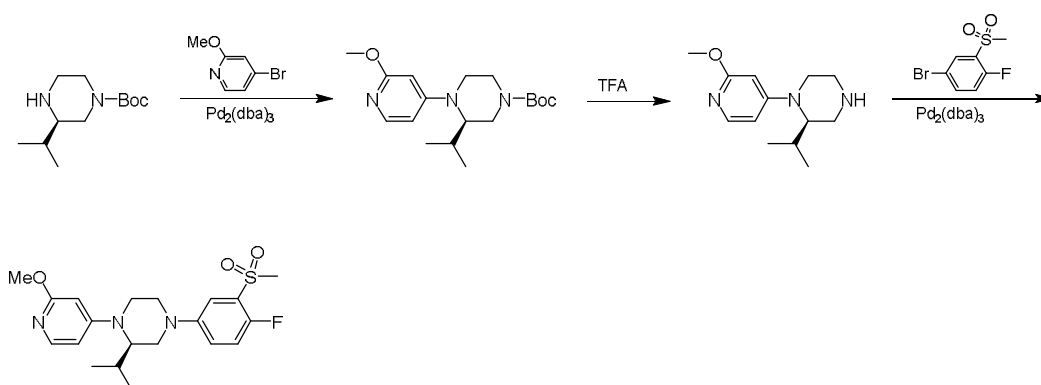
A una solución de 4-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)benzoato de (R)-metilo (10 mg, 0,017 mmol) en MeOH (1 ml) y H<sub>2</sub>O (0,3 ml), se añadió NaOH (6,7 mg,



0,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con agua (5 ml) y se ajustó hasta pH = 5 con solución de HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc 3/1) y separación por CLAR preparativa con TFA, para dar ácido (R)-4-((2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)benzoico (2,30 mg, 23 %) como un sólido blanco. LC-MS tR = 1,211 min en cromatografía 10-80AB\_2 min (Welch Shim-pack XR-ODS, 3,0 \* 30 mm, 3 μm), MS (ESI) m/z 581,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 2,8, 5,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 4,82 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,72 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

### Ejemplo 33

15 **(R)-4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropil-1-(2-metoxipiridin-4-il)piperazina (compuesto n.º 33-1)**



#### Paso 1

20 A una mezcla de 3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (300 mg, 1,32 mmol), 4-bromo-2-metoxipiridina (264 mg, 1,58 mmol), XPhos (33 mg, 0,07 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,46 g, 10,6 mmol) en tolueno anhidro (4 ml), se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (78 mg, 0,07 mmol) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 5 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se añadió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo: EtOAc = 3:1, para dar 3-isopropil-4-(2-metoxipiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (80 mg, 18 %) como un aceite amarillo.

#### Paso 2

30 A una solución de 3-isopropil-4-(2-metoxipiridin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (80 mg, 0,24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se añadió con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar (R)-2-isopropil-1-(2-metoxipiridin-4-il)piperazina cruda (56 mg, 100 %), la cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

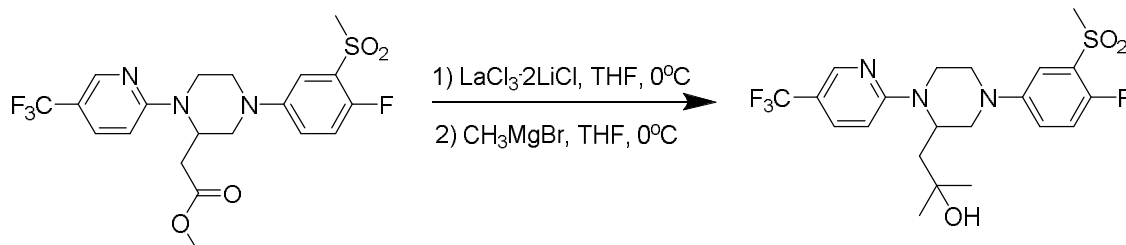
#### Paso 3

40 A una solución de (R)-2-isopropil-1-(2-metoxipiridin-4-il)piperazina (56 mg, 0,24 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzoceno (73,4 mg, 0,29 mmol), XPhos (5,7 mg, 0,012 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (625,9 mg, 1,92 mmol) en tolueno anhidro (2 ml), se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13,4 mg, 0,012 mmol) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 2 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se añadió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo: EtOAc = 1:1, para dar (R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropil-1-(2-metoxipiridin-4-il)piperazina (73,00 mg, 75 %) como un sólido amarillo. LC-MS tR = 0,885 min en cromatografía de 2 min (Xtimate C18, 2,1 \* 30 mm) MS (ESI) m/z 408,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,74 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,60 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

## Ejemplo 34

1-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-2-il)-2-metilpropan-2-ol  
(compuesto n.º 34-1)

5

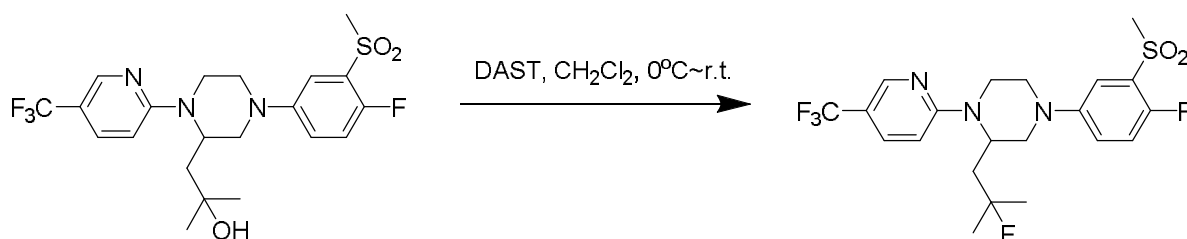


Una solución de 2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-2-il)acetato de metilo (8,9 mg, 0,019 mmol) en THF seco (3 ml), se enfrió hasta 0 °C. Se añadió LaCl<sub>3</sub> 2LiCl (0,6 M en THF, 2 eq.). La mezcla se agitó por 1 hora a 0 °C. Se añadió CH<sub>3</sub>MgBr (3 M en THF, 40 µL, 6 eq.). La mezcla se agitó por 30 min a 0 °C antes de ser calentada a temperatura ambiente, y se agitó por 2 h. La mezcla se extinguió usando solución de HCl a 5 % y se purificó por Gilson, para dar 6,8 mg (76 % de rendimiento) de producto. LC-MS (método de 1 min): tR = 0,96 min, m/z 476 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,53 (td, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,08 (dd, 1H), 2,96 (td, 1H), 2,19 (dd, 1H), 1,75 (dd, 1H), 1,29 (d, 6H). <sup>19</sup>F RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ -125,5, -63,3.

## Ejemplo 35

2-(2-Fluoro-2-metilpropil)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazina  
(compuesto n.º 35-1)

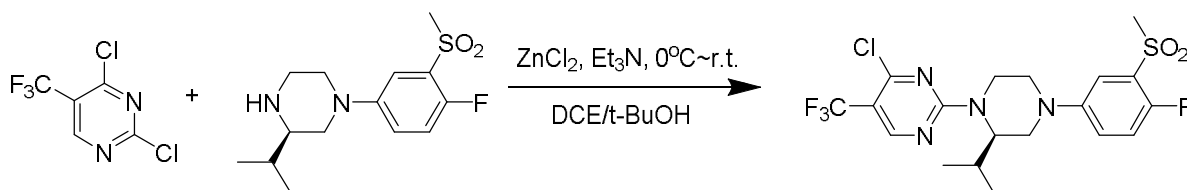
20



Una solución de 1-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-2-il)-2-metilpropan-2-ol (5,5 mg, 0,016 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml), se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DAST (2 gotas, exceso). Después de 15 min, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 2,5 h. Se extinguió con solución de HCl a 5 % y se purificó por Gilson, para dar 1,27 mg (23 % de rendimiento) de producto. LC-MS (1 min, método): tR = 1,05 min, m/z 478 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H), 2,89 (td, 1H), 2,46 (td, 1H), 1,93 (s, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,43 (dd, 6H). <sup>19</sup>F RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ -125,2, -63,1, -49,0.

## Ejemplo 36

35

(R)-4-Cloro-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidina  
(compuesto n.º 36-1)

40

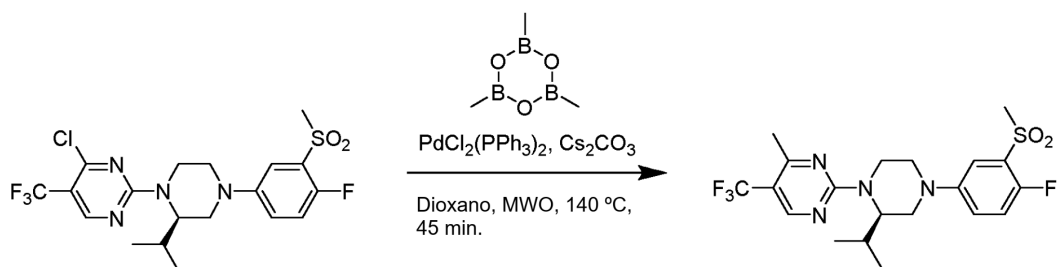
Una solución de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (22 mg, 1,02 eq.) en dicloroetano/t-butanol (1:1, 5 ml), se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ZnCl<sub>2</sub> (1,0 M en éter, 220 µl, 2,2 eq.). Después de 1 h, una solución de (R)-1-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-3-isopropilpiperazina (30 mg, 0,1 mmol) en dicloroetano/t-butanol (1:1, 2 ml) se añadió a 0 °C, seguida de la adición de trietilamina (20 µl, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche, con el baño de hielo/agua

fundido por sí mismo. La mezcla se purificó por Gilson, para dar 14,5 mg (30 % de rendimiento) de producto. LC-MS (1 min, método):  $t_R = 1,11$  min,  $m/z$  481 (M+1).  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,41 (dd,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,90-4,58 (m, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).  $^{19}F$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  -124,8, -63,0.

5

**Ejemplo 37****(R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina (compuesto n.º 37-1)**

10

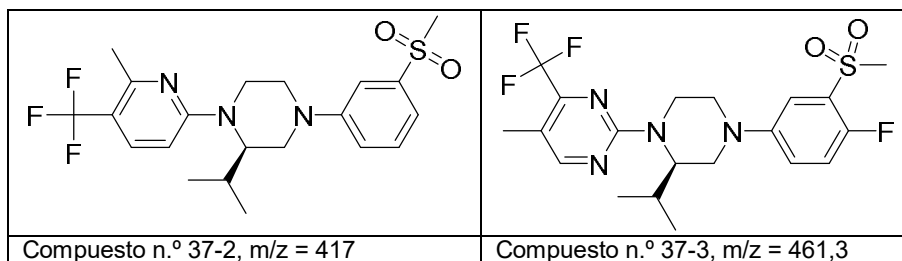


Una mezcla de (R)-4-cloro-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (13,5 mg, 0,028 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (7 mg, 2 eq.), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (2 mg, 10 % en moles), carbonato de cesio (15 mg, exceso) y 1,4-dioxano seco (1 ml) se desgasificó, y se volvió a llenar nitrógeno gaseoso 3 veces. La mezcla se calentó a 140 °C en un horno de microondas por 45 min. Después de concentración y acidificación, el residuo se purificó por Gilson para dar 10,5 mg (81 % de rendimiento) de producto. LC-MS (1 min, método):  $t_R = 1,12$  min,  $m/z$  461 (M+1).  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8,41 (s, 1H), 7,40 (dd,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,27 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).  $^{19}F$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  -125,1, -62,0.

15

20

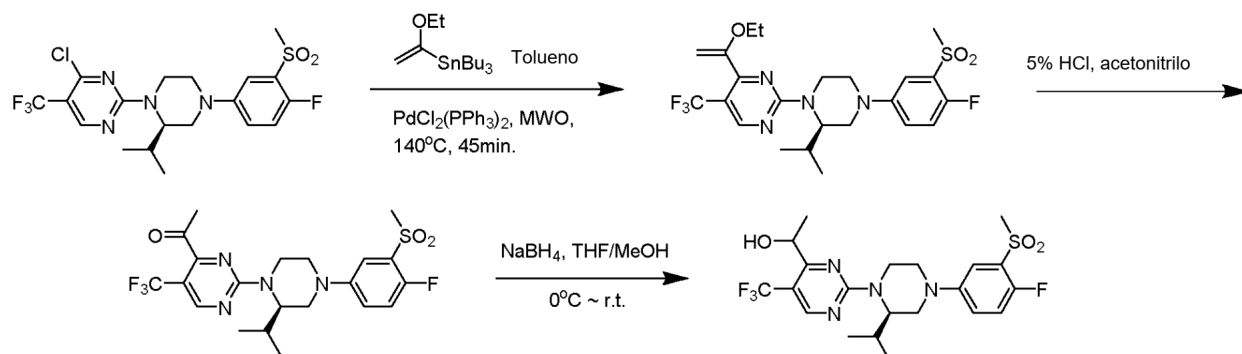
Los siguientes compuestos se preparan por un procedimiento similar:



25

**Ejemplo 38****1-(2-((R)-4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etan-1-ol (compuesto n.º 38-1)**

30



Paso 1

Una mezcla de (R)-4-cloro-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (28 mg, 0,058 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (42 mg, 2 eq.), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4 mg, 10 % en moles) y tolueno seco (2,5 ml), se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno gaseoso 3 veces. La mezcla se calentó a 140 °C en un horno de microondas por 45 minutos. Después de concentración y acidificación, el residuo se purificó por Gilson para dar 22,6 mg (75 % de rendimiento de producto. LC-MS (1 min, método): tR = 1,14 min, m/z 517 (M+1).

10 Paso 2

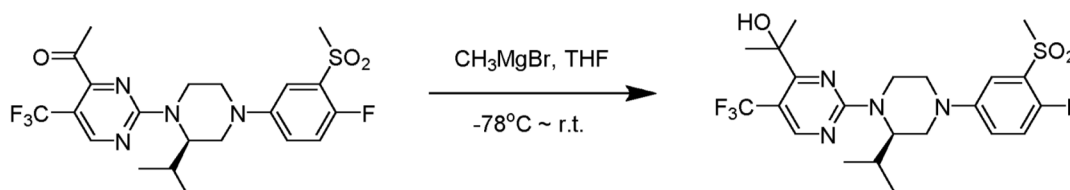
Una mezcla de (R)-4-(1-etoxivinil)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (22,6 mg, 0,044 mmol) y HCl a 5 %/acetonitrilo (1:1, 4 ml), se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Después de concentración, se usó el producto crudo para los siguientes pasos sin más purificaciones. LC-MS (1 min, método): tR = 1,05 min, m/z 489 (M+1).

Paso 3

Una solución de (R)-1-(2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etan-1-ona (0,015 mmol) en THF/metanol (1:1, 2 ml), se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (3 mg, 5 eq.). 10 min después, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 h. Se extinguió con HCl a 1 %, se concentró y se purificó por Gilson, para dar 2,9 mg (40 % de rendimiento para 2 pasos) de producto. LC-MS (1 min, método): tR = 1,03 min, m/z 491 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 6 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,94 (q, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,14 (d, 3H), 0,83 (d, 3H). <sup>19</sup>F RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ -125,1, -59,6.

**Ejemplo 39**

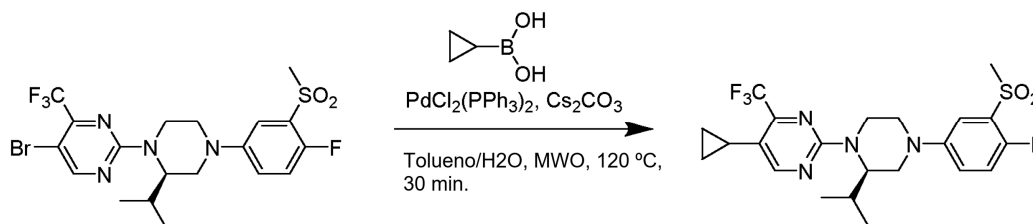
30 **(R)-2-(2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propan-2-ol**  
(compuesto n.º 39-1)



El compuesto del título se preparó por el procedimiento del ejemplo 34. El producto crudo se purificó por CLAR preparativa, para dar el producto deseado. LC-MS (1 min, método): tR = 1,78 min, m/z 505 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,26 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). <sup>19</sup>F RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ -125,1, -56,1.

40 **Ejemplo 40**

**(R)-5-Ciclopropil-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina**  
(compuesto n.º 40-1)

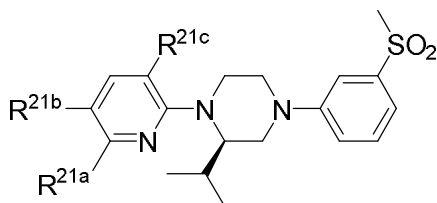


Una mezcla de (R)-5-bromo-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina (12 mg, 0,023 mmol), ácido ciclopropilborónico (8 mg, 4 eq.), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2 mg, 10 % en moles), carbonato de cesio (8 mg, exceso) y tolueno/agua (2:1, 1,5 ml), se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno gaseoso 3 veces. La mezcla se calentó a 120 °C en un horno de microondas por 30 minutos. Después de concentración y acidificación, el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar 10,3 mg (93 % de rendimiento) de

producto. LC-MS (1 min, método):  $t_R = 1,15$  min,  $m/z$  487 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,39 (dd,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 0,96 (q, 2H), 0,81 (d, 3H), 0,68 (q, 2H).  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -125,2, -68,7.

5

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo un procedimiento similar:



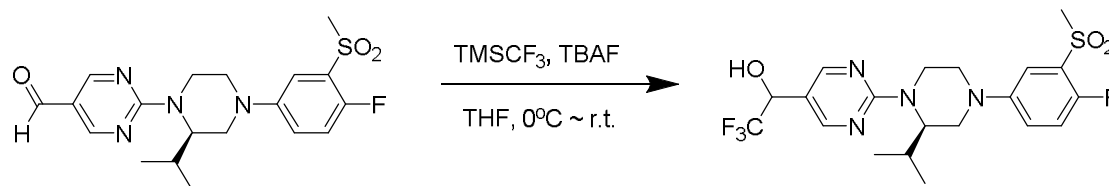
Compuesto n.º	R <sup>21a</sup>	R <sup>21b</sup>	R <sup>21c</sup>	Masa observada
40-2	c-Pr	Me	H	414,4
40-3	c-Pr	H	Me	414,4
40-4	c-Pr	CF <sub>3</sub>	H	468,1

10

### Ejemplo 41

#### 2,2,2-Trifluoro-1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)etan-1-ol (compuesto n.º 41-1)

15



Una solución de (R)-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carbaldehído (23 mg, 0,057 mmol) en THF seco (5 ml), se enfrió hasta 0 °C. Se añadió TMSCF<sub>3</sub> (60  $\mu$ l, exceso). Una solución de TBAF (1,0 M en THF, 85  $\mu$ l, 1,5 eq.) se añadió lentamente. La mezcla se volvió de color amarillo. Después de 15 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 h. La LC-MS encontró que la reacción había concluido. La mezcla se extinguió con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (1,5 ml), se concentró y se purificó por Gilson, para dar 21,4 mg (79 % de rendimiento) de producto. LC-MS (1 min, método):  $t_R = 0,99$  min,  $m/z$  477 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,39 (dd,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,98 (q, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -125,1, -80,8.

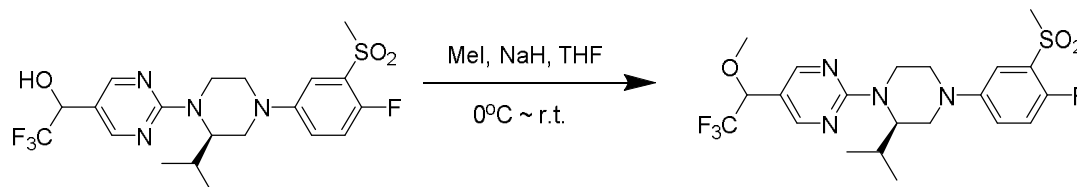
20

25

### Ejemplo 42

#### 2-((R)-4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)pirimidina (compuesto n.º 42-1)

30



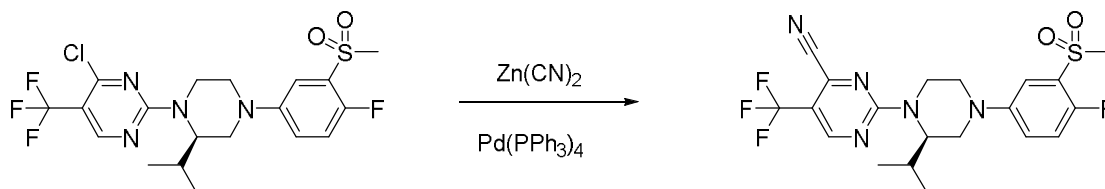
35

Una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(2-((R)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)etan-1-ol (20 mg, 0,042 mmol) en THF seco (4 ml), se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaH (5 mg, exceso). Después de agitación por 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (~50  $\mu$ l, exceso). Después de 10 min, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 3,5 h. La mezcla se extinguió con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se concentró y se purificó por Gilson, para dar 15,2 mg (74 % de rendimiento) de producto. LC-MS (1 min, método):  $t_R = 1,11$  min,  $m/z$  491 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,40 (dd,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -125,2, -79,1.

40

**Ejemplo 43****(R)-2-(4-(4-Fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carbonitrilo (compuesto n.º 43-1)**

5

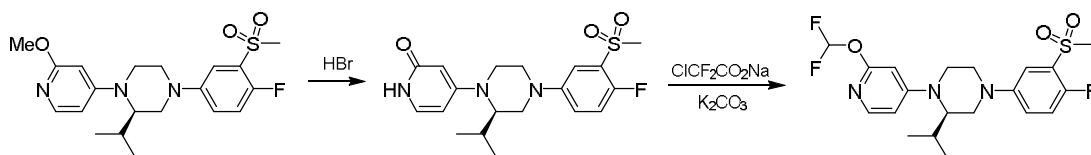


Una mezcla de (R)-4-cloro-2-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (8,4 mg, 0,017 mmol),  $Zn(CN)_2$  (12 mg, 6 eq.),  $Pd(PPh_3)_4$  (2 mg, 10 % en moles), DMF seca (1 ml), se desgasificó y se volvió a llenar con  $N_2$  gaseoso tres veces. La mezcla se puso en un horno de microondas y se calentó por 45 min a 12 °C. La mezcla se filtró y se purificó por CLAR preparativa, para dar 5,8 mg (70 % de rendimiento) de producto. LC-MS (1 min, método):  $t_R = 1,09$  min,  $m/z$  472 (M+1).  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8,76 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,27 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,79-4,62 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,42 (td, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).  $^{19}F$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  -125,5, -62,2.

15

**Ejemplo 44****(R)-1-(2-(Difluorometoxi)piridin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazina (compuesto n.º 44-1)**

20

**Paso 1**

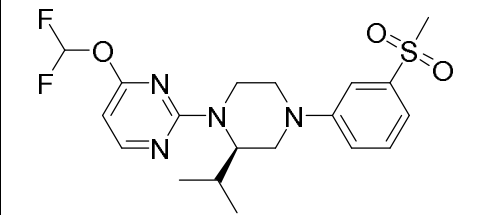
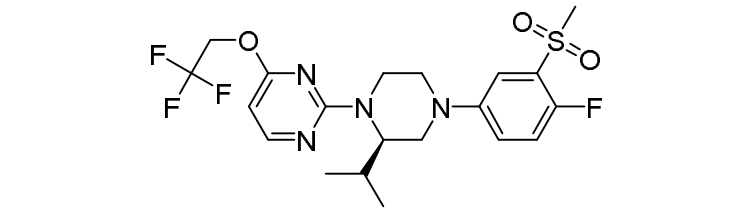
Una solución de (R)-4-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropil-1-(2-metoxipiridin-4-il)piperazina (60,0 mg, 0,15 mmol) en HBr a 30 % en HOAc (5 ml), se agitó a 90 °C por 20 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa eluyendo con  $CH_2Cl_2$ :  $CH_3OH = 9:1$ , para dar (R)-4-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2(1H)-ona (35,0 mg, 60 %) como un sólido amarillo. LC-MS  $t_R = 0,919$  min en cromatografía de 2 min, MS (ESI)  $m/z$  394,1 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,42-7,40 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 6,32 (dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 3H), 3,64 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

**Paso 2**

A una solución de (R)-4-(4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2(1H)-ona (5 mg, 13  $\mu$ moles) y  $K_2CO_3$  (3 mg, 19,5  $\mu$ moles) en DMF (0,5 ml), se añadió  $ClCF_2CO_2Na$  (2,5 mg, 19,5  $\mu$ moles) bajo  $N_2$ . La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 2 h. La mezcla de reacción se trató con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa eluyendo con éter de petróleo: EtOAc 2:1, para dar (R)-1-(2-(difluorometoxi)piridin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-2-isopropilpiperazina (1,70 mg, 30 %) como un sólido blanco. LC-MS  $t_R = 1,115$  min en cromatografía de 2 min, MS (ESI)  $m/z$  444,2 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,40 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 2,4, 6,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,63 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,56-2,48 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

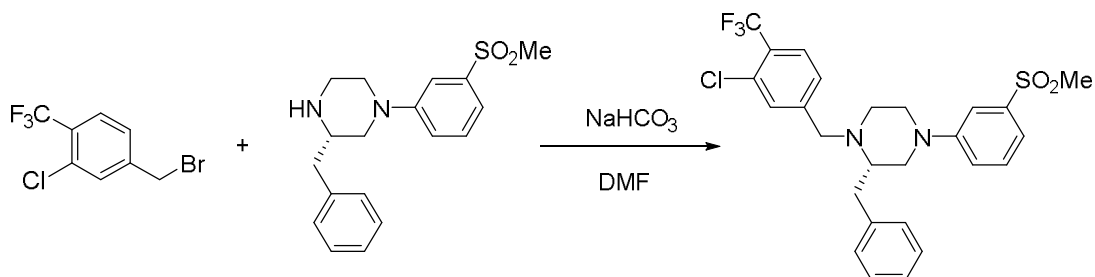
Los siguientes compuestos se preparan por procedimientos similares:

50

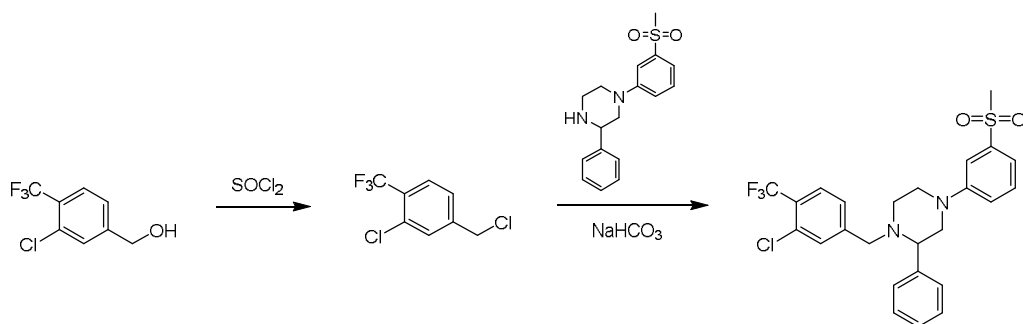
	
Compuesto n.º 44-2, m/z = 427,0	Compuesto n.º 44-3, m/z = 477,2, usando CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OTf en lugar de ClCF <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na

**Ejemplo 45****(S)-2-Bencil-1-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina (compuesto n.º 45-1)**

5



Una mezcla agitada de sal HCl de (S)-3-bencil-1-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina (20,5 mg, 0,056 mmol), bromuro de 3-cloro-4-(trifluorometil)bencilo (15,5 mg, 0,057 mmol), NaHCO<sub>3</sub> pulverizado (14 mg, 0,17 mmol) y DMF seca (1 ml), se calentó a 50 °C por 16 h. La CLAR preparativa dio la sal de TFA del compuesto del título (15,5 mg, 43 %). Método 4 de LC-MS t<sub>R</sub> = 0,87 min, m/z = 523, 525. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 3,06 (s, 3H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 6H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,44-4,54 (m, 1H), 4,80-4,88 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,25-7,50 (m, 8H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,88-7,98 (m, 2H).

**Ejemplo 46****1-(3-Cloro-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina (compuesto n.º 46-1)**

20

**Paso 1**

A una solución de (3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)metanol (300 mg, 1,43 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 ml), se añadió SOCl<sub>2</sub> (4,2 ml, 57,14 mmol) gota a gota lentamente a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 10 minutos, y se agitó a 40°C por 23 h. Los disolventes se removieron a presión reducida, para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo: EtOAc = 3:1, para dar 2-cloro-4-(clorometil)-1-(trifluorometil)benceno (234 mg, 72 %) como un aceite incoloro.

**Paso 2**

30

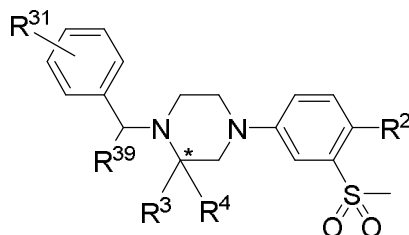
A una solución de 2-cloro-4-(clorometil)-1-(trifluorometil)benceno (200 mg, 0,88 mmol) y 1-(3-(metilsulfonyl)fenil)-3-fenilpiperazina (182 mg, 0,58 mmol) en DMF anhidra (6 ml), se añadió NaHCO<sub>3</sub> (221 mg, 2,63 mmol) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 2 h. La mezcla de reacción se añadió con agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo: EtOAc = 3:1, para dar 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-

35

fenilpiperazina (289 mg, 99 %) como un sólido amarillo. LC-MS tR = 1,433 min en cromatografía de 2 min, m/z 509,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 5H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,81-3,70 (m, 3H), 3,54 (dd, J = 3,6, 10,0 Hz, 1H), 3,08-2,92 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,42 (dt, J = 3,6, 15,2 Hz, 1H).

5 Los isómeros se separaron por CLAR en una columna quiral, para dar (R)-1-(3-cloro-4-(trifluorometil)encil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina (compuesto n.º 46-2) y (S)-1-(3-cloro-4-(trifluorometil)encil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-2-fenilpiperazina (compuesto n.º 46-3).

10 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo un procedimiento similar:

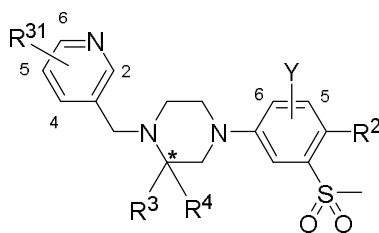


Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	*Estereoquímica	R <sup>31</sup>	R <sup>39</sup>	Masa observada
46-4	H	Ph	H	RS	H	H	407,1
46-5 <sup>a</sup>	H	Ph	H	R	4-Me	H	421,3
46-6 <sup>a</sup>	H	Ph	H	S	4-Me	H	421,3
46-7	H	Ph	H	R	4-i-Pr	H	449,1
46-8	H	Ph	H	S	4-i-Pr	H	449,1
46-9	CN	i-Pr	H	S	4-CF <sub>3</sub>	H	466,1
46-10 <sup>b</sup>	H	Ph	H	R	4-CHF <sub>2</sub> O	H	473,0
46-11 <sup>b</sup>	H	Ph	H	S	4-CHF <sub>2</sub> O	H	473,0
46-12	H	Ph	H	RS	2-CF <sub>3</sub>	H	475,3
46-13	H	Ph	H	SS	3-CF <sub>3</sub>	H	475,2
46-14 <sup>c</sup>	H	Ph	H	R	4-CF <sub>3</sub>	H	475,3
46-15 <sup>c</sup>	H	Ph	H	S	4-CF <sub>3</sub>	H	475,0
46-16 <sup>d</sup>	H	Ph	H	S	4-CF <sub>3</sub>	Me	489,1
46-17 <sup>d</sup>	H	Ph	H	R	4-CF <sub>3</sub>	Me	489,1
46-18 <sup>d</sup>	H	Ph	H	S	4-CF <sub>3</sub>	Me	489,1
46-19 <sup>d</sup>	H	Ph	H	R	4-CF <sub>3</sub>	Me	489,1
46-20 <sup>e</sup>	H	Ph	Me	R	4-CF <sub>3</sub>	H	489,0
46-21 <sup>e</sup>	H	Ph	Me	S	4-CF <sub>3</sub>	H	489,0
46-22 <sup>f</sup>	H	Ph	H	R	4-CF <sub>3</sub> O	H	491,0
46-23 <sup>f</sup>	H	Ph	H	S	4-CF <sub>3</sub> O	H	491,2
46-24	H	4-F-Ph	H	S	4-CF <sub>3</sub>	H	493,4
46-25 <sup>g</sup>	H	Ph	H	R	3-F-4-CF <sub>3</sub>	H	493,3
46-26 <sup>g</sup>	H	Ph	H	S	3-F-4-CF <sub>3</sub>	H	493,3
46-27	H	c-hex	H	RS	3-Cl-4-CF <sub>3</sub>	H	515,2
46-28 <sup>h</sup>	H	Ph	H	S	4-CF <sub>3</sub> C(OH)Me	H	519,5
46-29 <sup>h</sup>	H	Ph	H	R	4-CF <sub>3</sub> C(OH)Me	H	519,4
46-30 <sup>h</sup>	H	Ph	H	S	4-CF <sub>3</sub> C(OH)Me	H	519,5
46-31 <sup>h</sup>	H	Ph	H	R	4-CF <sub>3</sub> C(OH)Me	H	519,5
46-33	H	Bn	H	R	3-Cl-4-CF <sub>3</sub>	H	523
46-34 <sup>i</sup>	H	Ph	Me	S	3-Cl-4-CF <sub>3</sub>	H	523,0
46-35 <sup>i</sup>	H	Ph	Me	R	3-Cl-4-CF <sub>3</sub>	H	523,0
46-36	H	Ph	H	RS	3-MeO <sub>2</sub> C-4-CF <sub>3</sub>	H	533,1
46-37	H	Ph	H	RS	3-Br-4-CF <sub>3</sub>	H	553,0
46-38	CO <sub>2</sub> Me	Ph	H	RS	3-Cl-4-CF <sub>3</sub>	H	567,0

<sup>a, b, c, d, e, f, g, h, i</sup> Los isómeros se separan por CLAR en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.

15 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo un procedimiento similar:





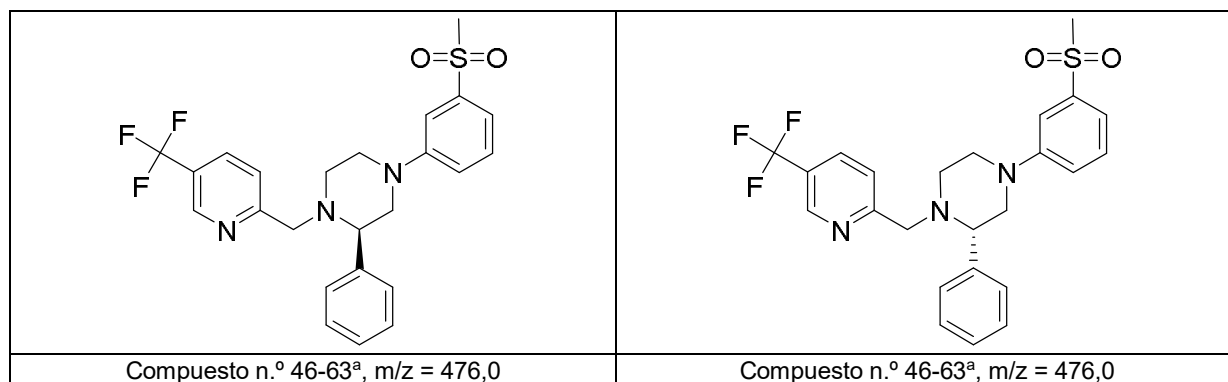
Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	*Estereoquímica	R <sup>31</sup>	Masa observada
46-39	H	H	Ph	H	RS	H	408,3
46-40	H	H	Ph	H	RS	Me	422,0

(continuación)

Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	Y	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	*Estereoquímica	R <sup>31</sup>	Masa observada
46-41	H	H	i-Pr	H	S	6-CF <sub>3</sub>	442
46-42	H	H	Ph	H	RS	6-i-Pr	450,0
46-43 <sup>a</sup>	H	H	Ph	H	S	6-CF <sub>3</sub>	476
46-44 <sup>a</sup>	H	H	Ph	H	R	6-CF <sub>3</sub>	476,2
46-45 <sup>b</sup>	H	H	2-Me-Ph	H	R	6-CF <sub>3</sub>	490,0
46-46 <sup>b</sup>	H	H	2-Me-Ph	H	S	6-CF <sub>3</sub>	490,0
46-47	H	H	Ph	H	RS	3-Me-6-CF <sub>3</sub>	490,2
46-48	H	H	Ph	H	RS	5-Me-6-CF <sub>3</sub>	490,2
46-49	H	H	Ph	Me	RS	6-CF <sub>3</sub>	490,1
46-50	H	6-F	Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	494,1
46-51	H	H	4-F-Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	494,0
46-52	F	H	Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	494,0
46-53	H	5-F	Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	494,0
46-54	H	H	4-Cl-Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	532,0
46-55	H	H	3-Cl-Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	510,0
46-56 <sup>c</sup>	H	H	2-Cl-Ph	H	R	6-CF <sub>3</sub>	531,9
46-57 <sup>c</sup>	H	H	2-Cl-Ph	H	S	6-CF <sub>3</sub>	531,9
46-58	CONH <sub>2</sub>	H	Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	519,0
46-59	CO <sub>2</sub> Me	H	Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	534,2
46-60	H	H	2-Br-Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	575,9
46-61	H	H	4-Br-Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	575,9
46-62	H	H	3-Me-Ph	H	RS	6-CF <sub>3</sub>	490,1

<sup>a, b, c</sup> Los isómeros se separan por CLAR en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.

5 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo un procedimiento similar:

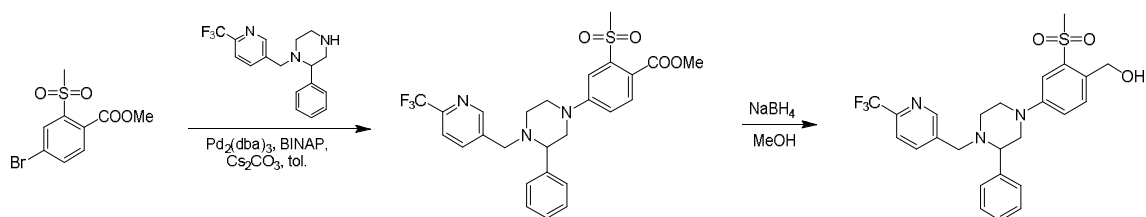


(continuación)

Compuesto n.º 46-63 <sup>b</sup> , m/z = 465,0	Compuesto n.º 46-63 <sup>b</sup> , m/z = 465,0
a, b Los isómeros se separan por CLAR en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.	

**Ejemplo 47**

5

**(2-(Metilsulfonyl)-4-(3-fenil-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenil)metanol (compuesto n.º 47-1)**

10

**Paso 1**

A una solución de 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (200 mg, 0,68 mmol) en tolueno (6 ml), se añadieron 2-fenil-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina (219 mg, 0,68 mmol), BINAP (31 mg, 0,068 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (60 mg, 0,068 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (665 mg, 2,04 mmol). La mezcla se agitó a reflujo por 8 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se filtró, y el filtrado se añadió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa, para dar 2-(metilsulfonyl)-4-(3-fenil-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (171 mg, 47 %) como un aceite amarillo.

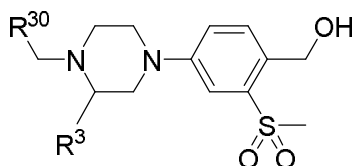
15

**Paso 2**

A una solución de 2-(metilsulfonyl)-4-(3-fenil-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo (30 mg, 0,056 mmol) en MeOH anhidro (2 ml), se añadió NaBH<sub>4</sub> (6,4 mg, 0,169 mmol) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla se extinguió con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (5 ml) y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 X 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa, para dar (2-(metilsulfonyl)-4-(3-fenil-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenil)metanol (15,90 mg, 56 %) como un sólido amarillo. LC-MS tR = 0,941 min en cromatografía de 2 min, m/z 528,2 [M + Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,57 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44-7,43 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 4H), 6,99 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,46 (dd, J = 2,4, 10,8 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 3H), 2,36 (dt, J = 2,8, 11,6 Hz, 1H).

20

Los siguientes compuestos se preparan usando procedimientos similares a los anteriores:

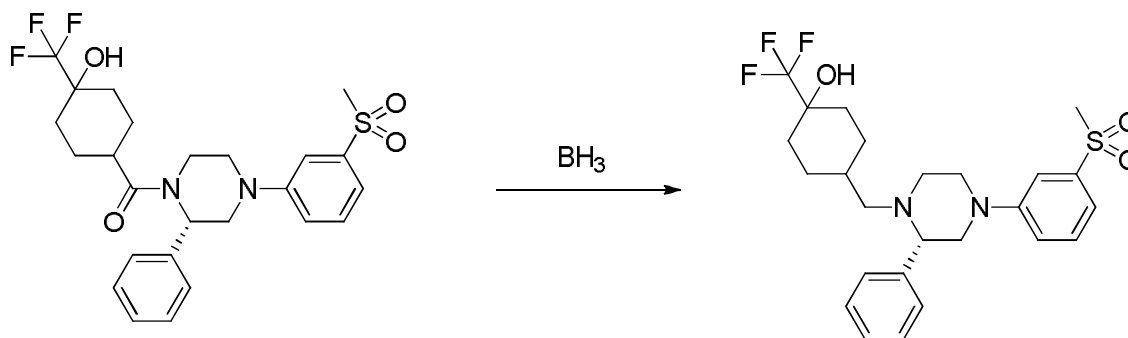


Compuesto n.º	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>30</sup>	Masa observada
47-2	i-Pr	S	4-CF <sub>3</sub> -fenilo	471,4
47-3	i-Pr	S	3-F-4-CF <sub>3</sub> -fenilo	489,3
47-4	Ph	RS	3-Cl-4-CF <sub>3</sub> -fenilo	538,9
47-5	i-Pr	S	5-CF <sub>3</sub> -2-furanilo	461,2

**Ejemplo 48**

**(S)-4-((4-(3-(Metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclohexanol (compuesto n.º 48-1)**

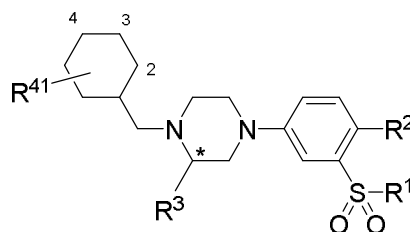
5



A (S)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil(4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metanona (17 mg, 0,034 mmol), se añadió BH<sub>3</sub> 1 M en THF (2 ml, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se trató con NaOH acuoso 1 M (5 ml). La mezcla se concentró. El residuo acuoso se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, para dejar un aceite (16 mg). La CLAR preparativa dio el compuesto del título (6 mg, 35 %) como un aceite. Método 4 de LC-MS tR = 0,70 min, m/z = 497. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,89-1,03 (m, 1H), 1,30-1,60 (m, 5H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,92-3,01 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 3H), 3,98-4,18 (m, 3H), 4,50-4,61 (m, 1H), 7,34-7,67 (m, 9H).

15

Los siguientes compuestos se preparan por un procedimiento similar:



20

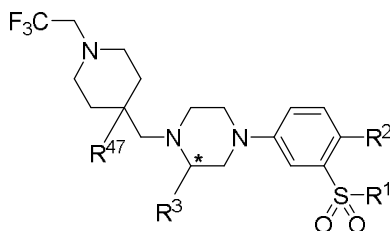
Compuesto n.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>41</sup>	Masa observada
48-2	Me	H	i-Pr	S	4,4-diMe	407,3
48-3	Me	H	Ph	R	4,4-diMe	441,2
48-4	Me	H	Ph	S	4,4-diMe	441,2
48-5 <sup>a</sup>	Me	H	Ph	S	4-HO-4-Me	443,1
48-6 <sup>a</sup>	Me	H	Ph	R	4-HO-4-Me	443,2
48-7 <sup>a</sup>	Me	H	Ph	S	4-HO-4-Me	443,1
48-8 <sup>a</sup>	Me	H	Ph	R	4-HO-4-Me	443,2
48-9 <sup>b</sup>	Me	H	i-Pr	R	cis-4-CF <sub>3</sub>	447,5
48-10 <sup>b</sup>	Me	H	i-Pr	R	trans-4-CF <sub>3</sub>	447,5
48-11 <sup>b</sup>	Me	H	i-Pr	S	cis-4-CF <sub>3</sub>	447,3
48-12 <sup>b</sup>	Me	H	i-Pr	S	trans-4-CF <sub>3</sub>	447,3
48-13	Me	H	Ph	S	4,4-diF	449
48-14 <sup>c</sup>	Me	H	Ph	R	trans-4-i-Pr	455,1
48-15 <sup>c</sup>	Me	H	Ph	S	trans-4-i-Pr	455,1
48-16 <sup>d</sup>	Me	H	Ph	R	cis-4-CHF <sub>2</sub>	463,1
48-17 <sup>d</sup>	Me	H	Ph	S	cis-4-CHF <sub>2</sub>	463,0
48-18 <sup>d</sup>	Me	H	Ph	R	trans-4-CHF <sub>2</sub>	463,1
48-19 <sup>d</sup>	Me	H	Ph	S	trans-4-CHF <sub>2</sub>	463,1
48-20 <sup>e</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	R	trans-4-CHF <sub>2</sub>	464,1

(continuación)

Compuesto n.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>41</sup>	Masa observada
48-21 <sup>e</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	S	trans-4-CHF <sub>2</sub>	464,1
48-22 <sup>e</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	R	cis-4-CHF <sub>2</sub>	464,1
48-23 <sup>e</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	S	cis-4-CHF <sub>2</sub>	464,2
48-24	Me	F	i-Pr	R	cis-4-CF <sub>3</sub>	465
48-25	Me	H	Ph	RS	trans-3-HOCMe <sub>2</sub>	471
48-26 <sup>f</sup>	Me	CH <sub>2</sub> OH	Ph	S	4,4-diMe	471,3
48-27 <sup>f</sup>	Me	CH <sub>2</sub> OH	Ph	R	4,4-diMe	471,3
48-28 <sup>g</sup>	Me	H	Ph	S	cis-4-MeCF <sub>2</sub>	477,2
48-29 <sup>g</sup>	Me	H	Ph	R	cis-4-MeCF <sub>2</sub>	477,3
48-30 <sup>h</sup>	Me	H	Ph	R	cis-4-CF <sub>3</sub>	481,0
48-31 <sup>h</sup>	Me	H	Ph	S	cis-4-CF <sub>3</sub>	481,4
48-32 <sup>i</sup>	Me	H	Ph	R	trans-4-CF <sub>3</sub>	481,2
48-33 <sup>i</sup>	Me	H	Ph	S	trans-4-CF <sub>3</sub>	481,2
48-34 <sup>j</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	R	trans-4-CF <sub>3</sub>	482,0
48-35 <sup>j</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	S	trans-4-CF <sub>3</sub>	482,1
48-36 <sup>j</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	R	cis-4-CF <sub>3</sub>	482,0
48-37 <sup>i</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	S	cis-4-CF <sub>3</sub>	482,0
48-38	Me	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	S	4-HO-4-CF <sub>3</sub>	493,2
48-39 <sup>k</sup>	Me	H	4-F-Ph	S	3-CF <sub>3</sub>	499,3
48-40 <sup>k</sup>	Me	H	4-F-Ph	S	3-CF <sub>3</sub>	499,1
48-41 <sup>k</sup>	Me	H	4-F-Ph	S	3-CF <sub>3</sub>	499,3
48-42 <sup>k</sup>	Me	H	4-F-Ph	S	3-CF <sub>3</sub>	499,3
48-43	Me	H	4-F-Ph	S	cis-CF <sub>3</sub>	499,4
48-44 <sup>l</sup>	Me	CH <sub>2</sub> OH	Ph	R	trans-4-CF <sub>3</sub>	511,2
48-45 <sup>l</sup>	Me	CH <sub>2</sub> OH	Ph	S	trans-4-CF <sub>3</sub>	511,2
48-46 <sup>m</sup>	Me	H	2-Cl-Ph	S	trans-4-CF <sub>3</sub>	515,1
48-47 <sup>m</sup>	Me	H	2-Cl-Ph	R	trans-4-CF <sub>3</sub>	515,1
48-48	Me	F	4-F-Ph	S	cis-CF <sub>3</sub>	517,4
48-49	Me	CH <sub>2</sub> OMe	Ph	S	trans-4-CF <sub>3</sub>	525
48-77 <sup>n</sup>	Me	CH <sub>2</sub> OH	Ph	S	trans-4-i-Pr	485,2
48-78 <sup>n</sup>	Me	CH <sub>2</sub> OH	Ph	R	trans-4-i-Pr	485,2
48-79 <sup>o</sup>	Me	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	S	4-CF <sub>3</sub> -4-MeO	507,3
48-80 <sup>o</sup>	Me	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	S	4-CF <sub>3</sub> -4-MeO	507,3

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o Los isómeros se separan por CLAR en una columna quirral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.

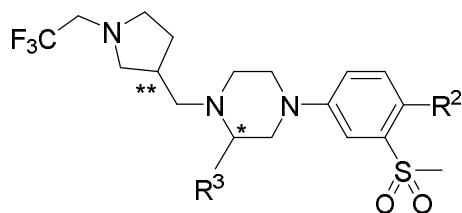
Los siguientes compuestos se preparan por un procedimiento similar:



Compuesto n.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>47</sup>	Masa observada
48-50	Me	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	S	H	492,3
48-51 <sup>a</sup>	Me	H	Ph	R	H	496,0
48-52 <sup>a</sup>	Me	H	Ph	S	H	496,0
48-53 <sup>a</sup>	Me	H	Ph	S	F	536,4
48-54 <sup>a</sup>	Me	H	Ph	R	F	536,4
48-55 <sup>b</sup>	Me	H	2-Cl-Ph	S	H	530,1
48-56 <sup>b</sup>	Me	H	2-Cl-Ph	R	H	530,1
48-57	Me	H	4-F-Ph	S	F	532,2
48-81 <sup>c</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	S	H	497,2
48-82 <sup>c</sup>	NH <sub>2</sub>	H	Ph	R	H	497,2

a, b, c Los isómeros se separan por CLAR en una columna quirral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.

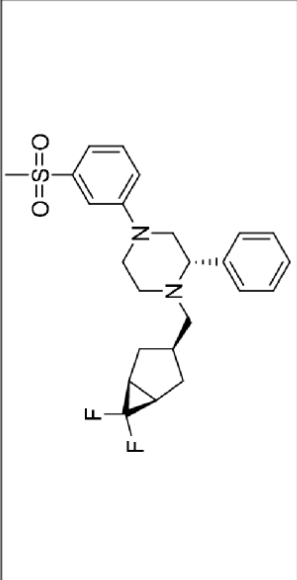
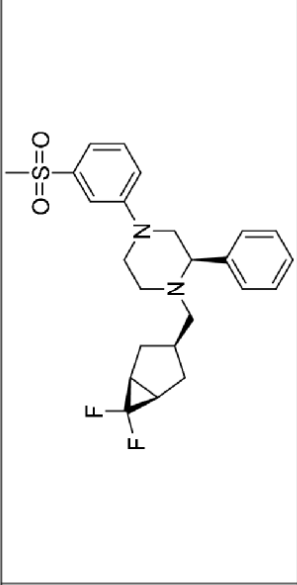
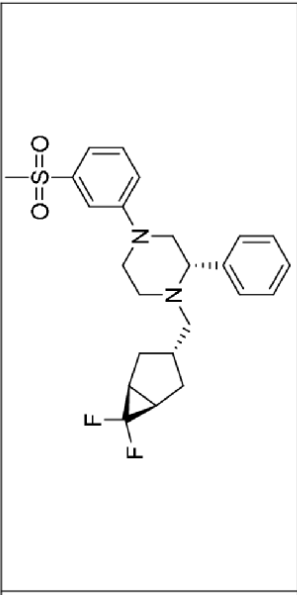
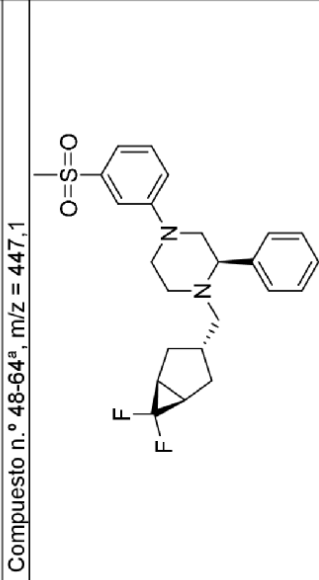
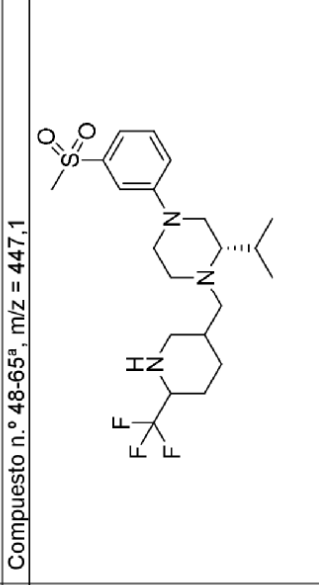
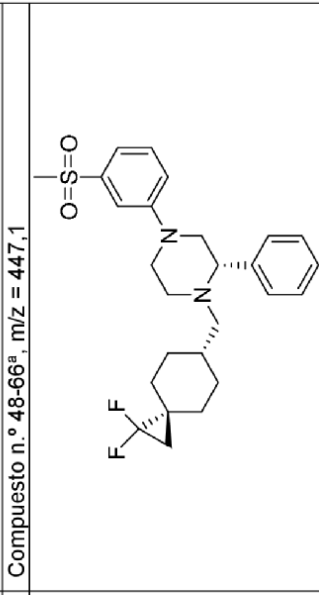
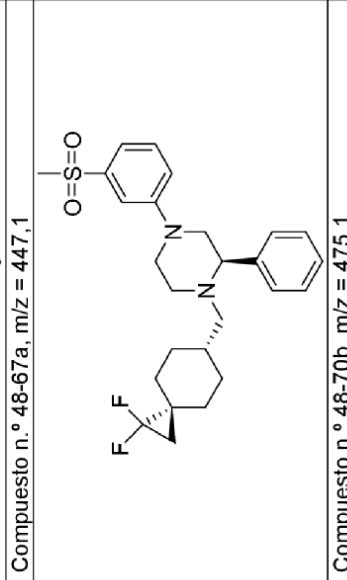
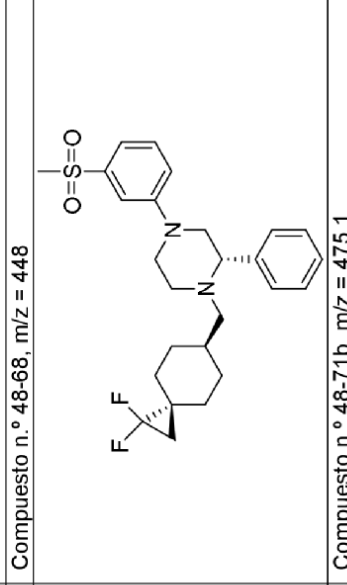
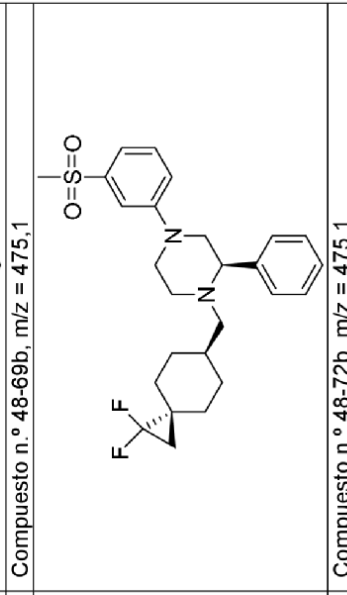
Los siguientes compuestos se preparan por un procedimiento similar:

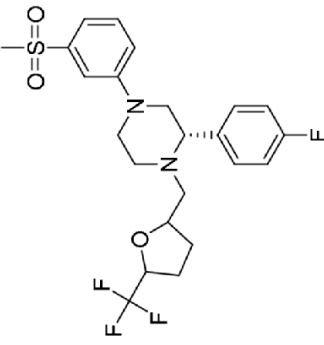
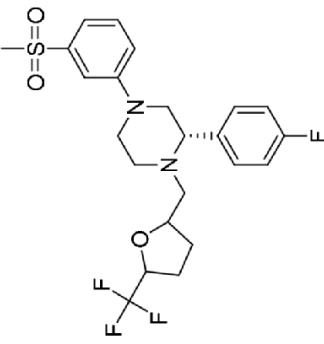
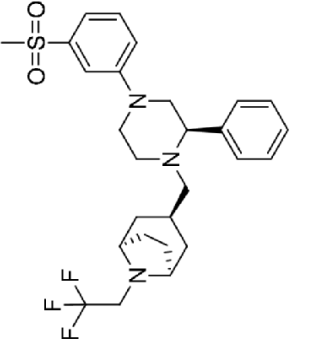
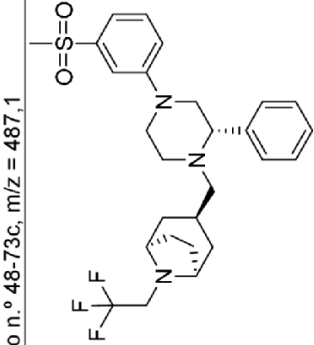


Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	**Estereoquímica	Masa observada
48-58 <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	S	R	478,0
48-59 <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	S	S	482,2
48-60 <sup>b</sup>	H	Ph	R	R	482,1
48-61 <sup>b</sup>	H	Ph	S	R	482,0
48-62 <sup>b</sup>	H	Ph	R	S	482,0
48-63 <sup>b</sup>	H	Ph	S	S	478,0

<sup>a, b</sup> Los isómeros se separan por CLAR en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.

Los siguientes compuestos se preparan por un procedimiento similar:

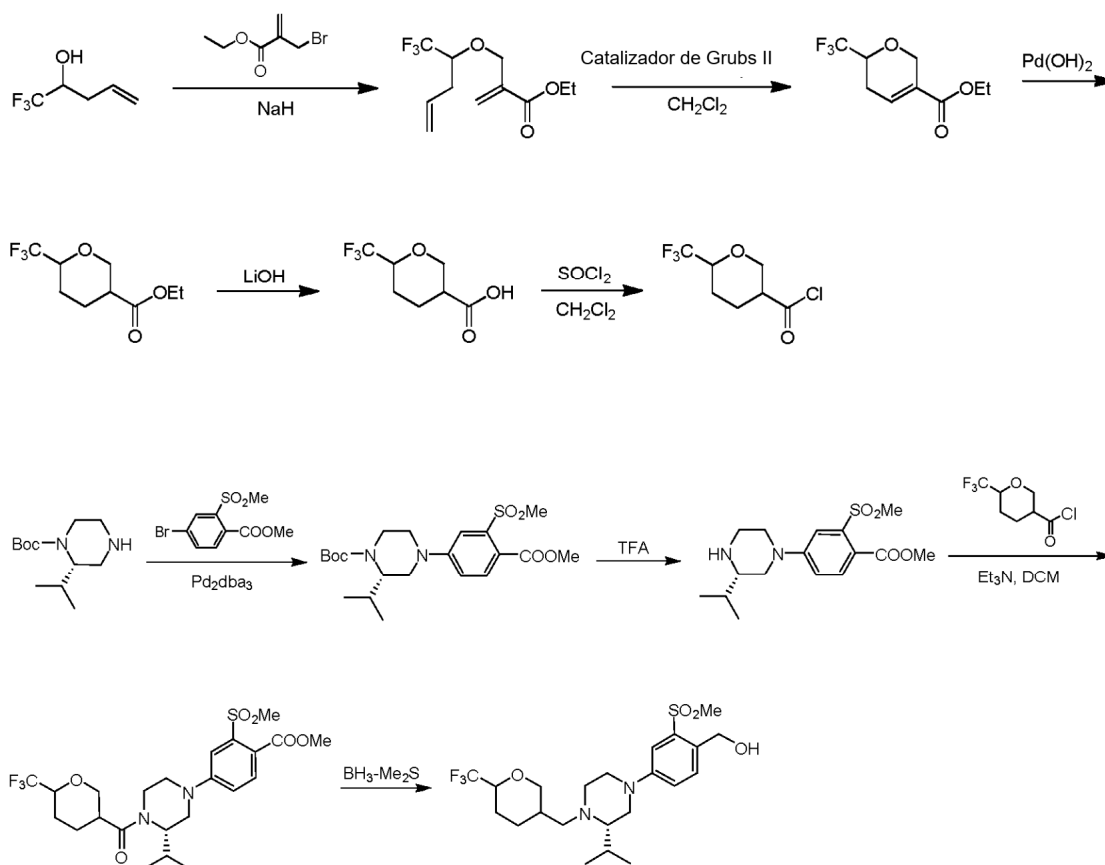
 <p>Compuesto n.º 48-64a, m/z = 447,1</p>	 <p>Compuesto n.º 48-65a, m/z = 447,1</p>	 <p>Compuesto n.º 48-66a, m/z = 447,1</p>
 <p>Compuesto n.º 48-67a, m/z = 447,1</p>	 <p>Compuesto n.º 48-68, m/z = 448</p>	 <p>Compuesto n.º 48-69b, m/z = 475,1</p>
 <p>Compuesto n.º 48-70b, m/z = 475,1</p>	 <p>Compuesto n.º 48-71b, m/z = 475,1</p>	 <p>Compuesto n.º 48-72b, m/z = 475,1</p>

 <p>Compuesto n.º 48-73c, m/z = 487,1</p>	 <p>Compuesto n.º 48-74c, m/z = 487,1</p>	 <p>Compuesto n.º 48-75d, m/z = 522,1</p>
 <p>Compuesto n.º 48-76d, m/z = 522,2</p>	<p>a, b, c, d Los isómeros se separan por CLAR en una columna quiral, estereoquímicamente asignada arbitrariamente.</p>	

## Ejemplo 49

**(4-((3S)-3-Isopropil-4-((6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)fenil)metanol (compuestos Nos. 49-1 y 49-2)**

5

Paso 1

- 10 A una solución de 1,1,1-trifluoropent-4-en-2-ol (500 mg, 3,57 mmol) en DMF anhidra (10 ml), se añadió NaH (171 mg, 4,29 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0 °C por 10 min, y entonces se añadió 2-(bromometil)acrilato de etilo (682 mg, 3,57 mmol). La mezcla de solución se agitó a temperatura ambiente por 3 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se añadió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 10/1, para dar 2-(((1,1,1-trifluoropent-4-en-2-il)oxi)metil)acrilato de etilo (322 mg, 36 %) como un sólido gris.
- 15

Paso 2

- 20 A una solución de 2-(((1,1,1-trifluoropent-4-en-2-il)oxi)metil)acrilato de etilo (350 mg, 1,39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml), se añadió catalizador II de Grubbs (118 mg, 0,14 mmol) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 10/1, para dar 6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (246 mg, 79 %) como un sólido gris.

Paso 3

- A una solución de 6-(trifluorometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (480 mg, 2,14 mmol) en MeOH anhidro (10 ml), se añadió Pd(OH)<sub>2</sub>/C (200 mg, 20 % en p/p). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo H<sub>2</sub> (206,82 kPa). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar 6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo crudo (365 mg, 75 %) como un sólido amarillo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.
- 30

Paso 4

- 35 A una solución de 6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (480 mg, 2,12 mmol) en MeOH (10 ml) y



H<sub>2</sub>O (3 ml), se añadió LiOH (446 mg, 10,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla se ajustó hasta pH = 6 con solución de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, para dar ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico crudo (350 mg, 83 %) como un sólido amarillo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

#### Paso 5

A una solución de ácido 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico (20 mg, 0,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2 ml), se añadió SOCl<sub>2</sub> (120 mg, 1,01 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 3 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró bajo presión reducida, para dar cloruro de 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carbonilo crudo (22 mg, 100 %) como un aceite amarillo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

#### Paso 6

A una solución de 2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (400 mg, 1,76 mmol) en tolueno anhidro (10 ml), se añadieron 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (1,03 g, 4,8 mmol), XPhos (80 mg, 0,17 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,50 g, 4,62 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (200 mg, 0,22 mmol) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se extinguió con agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (4 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron, y entonces se purificaron por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 5/1, para dar 2-isopropil-4-(4-(metoxycarbonil)-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (500 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido gris.

#### Paso 7

A una solución de 2-isopropil-4-(4-(metoxycarbonil)-3-(metilsulfonyl)fenil)piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (300 mg, 0,79 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (4 ml), se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se añadió con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, para dar 4-(3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzoato de (S)-metilo crudo (280 mg, 100 %) como un sólido amarillo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

#### Paso 8

A una solución de 4-(3-isopropilpiperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzoato de (S)-metilo (80 mg, 0,23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 ml), se añadieron Et<sub>3</sub>N (71 mg, 0,70 mmol) y cloruro de 6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carbonilo (50 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se añadió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 1/1, para dar 4-((3S)-3-isopropil-4-(6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (40 mg, 33 %) como un sólido gris. Este compuesto se separó en dos pares de isómeros (A y B) por TLC preparativa.

#### Paso 9

A una solución del isómero A de 4-((3S)-3-isopropil-4-(6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (20 mg, 0,04 mmol) en THF anhidro (2 ml), se añadió BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S (0,13 ml, 1,35 mmol, 10 M) gota a gota a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 70°C por 2 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se añadió con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 1/1 y separación por SFC, para dar el compuesto n.º 49-1 (4-((S)-3-isopropil-4-(((3R,6S)-6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)fenil)metanol (1,50 mg, 22 %) y el compuesto n.º 49-2 (4-((S)-3-isopropil-4-(((3R,6R)-6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)fenil)metanol (1,70 mg, 22 %) como sólidos blancos.

Compuesto n.º 49-1 (1,50 mg, 22 %) como un sólido blanco: LC-MS tR = 0,852 min en cromatografía de 2 min (Welch Xtimate C18, 2,1 \* 30 mm, 3 µm), MS (ESI) m/z 479,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,14-2,86 (m, 5H), 2,56 (dd, J = 8,0 Hz, 12,4 Hz, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 3H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Isómero SFC tR = 7,63 min en cromatografía de 15 min (columna: OJ-H; nombre del método: OJ-H\_3\_5\_40\_2,35ml.met, ee = 100 %).

Compuesto n.º 49-2 (1,70 mg, 22 %) como un sólido blanco: LC-MS tR = 0,859 min en cromatografía de 2 min (Welch Xtimate C18, 2,1 \* 30 mm, 3 µm), MS (ESI) m/z 479,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,38-4,29 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,14-3,08 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 3H), 2,01-1,87 (m, 3H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Isómero SFC tR = 9,85 min en cromatografía de 15 min (columna: OJ-H; nombre del método: OJ-H\_3\_5\_40\_2,35ml.met, ee = 100 %).

(4-((3S)-3-Isopropil-4-((6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)fenil)metanol (compuestos Nos. 49-3 y 49-4)

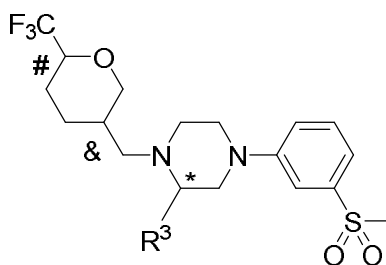
A una solución del isómero B de 4-((3S)-3-isopropil-4-(6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (20 mg, 0,04 mmol) en THF anhidro (2 ml), se añadió BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S (0,13 ml, 1,35 mmol, 10 M) gota a gota a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 70°C por 2 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se añadió con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 1/1 y separación por SFC, para dar el compuesto n.º 49-3 (4-((3S)-3-isopropil-4-(((3S,6S)-6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)fenil)metanol (1,60 mg, 21 %) y el compuesto n.º 49-4 (4-((S)-3-isopropil-4-(((3S,6R)-6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)fenil)metanol (1,70 mg, 22 %) como sólidos blancos.

Compuesto n.º 49-3 (1,60 mg, 21 %) como un sólido blanco. LC-MS tR = 0,743 min en cromatografía de 2 min (Welch Xtimate C18, 2,1 \* 30 mm, 3 µm), MS (ESI) m/z 479,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45-7,42 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,06-2,85 (m, 5H), 2,39-2,15 (m, 4H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,03-0,98 (m, 3H), 0,95-0,85 (m, 3H). Isómero SFC tR = 5,34 min en cromatografía de 15 min (columna: OJ-H; nombre del método: OJ-H\_3\_5\_40\_2,35ml.met, ee = 94,7 %).

Compuesto n.º 49-4 (1,70 mg, 22 %) como un sólido blanco. LC-MS tR = 0,747 min en cromatografía de 2 min (Welch Xtimate C18, 2,1 \* 30 mm, 3 µm), MS (ESI) m/z 479,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,92-2,78 (m, 3H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 3H), 1,62-1,60 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Isómero SFC tR = 5,71 min en cromatografía de 15 min (columna: OJ-H; nombre del método: OJ-H\_3\_5\_40\_2.35ml.met, ee = 89,3 %).

Los siguientes compuestos se preparan por procedimientos similares:

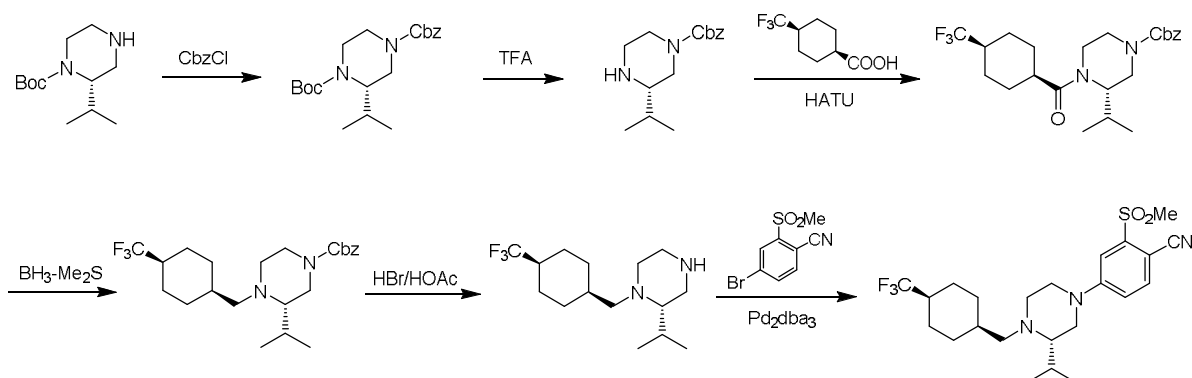


Compuesto n.º	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	&Estereoquímica	#Estereoquímica	Masa observada
49-5 <sup>a</sup>	i-Pr	S	R	S	449,2
49-6 <sup>a</sup>	i-Pr	S	R	R	449,2
49-7 <sup>a</sup>	i-Pr	S	S	S	449,2
49-8 <sup>a</sup>	i-Pr	S	S	R	449,2
49-9 <sup>b</sup>	4-F-Ph	S	R	S	523,1
49-10 <sup>b</sup>	4-F-Ph	S	R	R	501,1
49-11 <sup>b</sup>	4-F-Ph	S	S	S	523,1
49-12 <sup>b</sup>	4-F-Ph	S	S	R	501,1

<sup>a, b</sup> Los isómeros se separan por CLAR en una columna quiral, estereoquímicamente en los centros & y # asignados arbitrariamente.

### Ejemplo 50

4-((S)-3-Isopropil-4-(((1s,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl) benzonitrilo (compuesto n.º 50-1)



### Paso 1

- 5 Una mezcla de 2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (1 g, 4,4 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1,1 g, 13,2 mmol), CbzCl (1,1 g, 6,6 mmol) en agua (2 ml) y THF (6 ml), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 50/1, para dar 1-*tert*-butil-2-isopropilpiperazin-1,4-dicarboxilato de (S)-4-bencilo crudo (1,8 g, 90 %) como un aceite incoloro, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS tR = 1,276 min en cromatografía de min, m/z 263,2 [M+H-Boc]<sup>+</sup>.

### Paso 2

- 15 A una solución de 1-*tert*-butil-2-isopropilpiperazin-1,4-dicarboxilato de (S)-4-bencilo (1,8 g, 4,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 ml), se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después de concentrada, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), entonces la capa orgánica se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 X 10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida, para dar 3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo crudo (1,5 g, > 100 %) como un aceite incoloro, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

### Paso 3

- 25 Una mezcla de 3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo (200 mg, 0,76 mmol), ácido *cis*-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxílico (299,2 mg, 1,53 mmol), HATU (288,8 mg, 0,76 mmol) y Et<sub>3</sub>N (230,3 mg, 2,28 mmol) en DMF anhidra (2 ml), se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla se añadió con agua (5 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 3/1, para dar 3-isopropil-4-((*cis*)-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxil) piperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo (150 mg, 51 %) como un aceite amarillo.

### Paso 4

- 35 A una solución de 3-isopropil-4-((*cis*)-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxil) piperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo (50 mg, 0,11 mmol) en THF anhidro (1 ml), se añadió BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S (0,11 ml, 1,1 mmol, 10 M) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 60°C por 2 h. La mezcla se añadió lentamente con MeOH (5 ml), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con éter de petróleo/EtOAc 5/1, para dar 3-isopropil-4-((*cis*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil) piperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo (35 mg, 74 %) como un aceite incoloro. LC-MS tR = 1,162 min en cromatografía de min, m/z 427,2 [M+H]<sup>+</sup>.

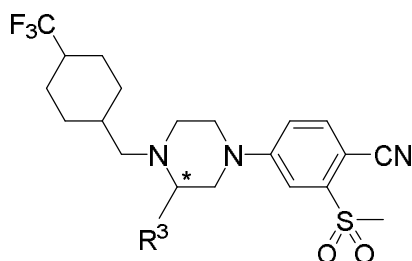
### Paso 5

- 45 Una solución de 3-isopropil-4-((*cis*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil) piperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo (35 mg, 0,08 mmol) en HBr/HOAc (0,5 ml, 37 %), se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se trató con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). La capa acuosa se ajustó a pH = 8-9 con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, para dar (S)-2-isopropil-1-((*cis*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil) piperazina cruda (24 mg, 100 %) como un aceite amarillo, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS tR = 0,742 min en cromatografía de 2 min, m/z 293,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Paso 6

Una mezcla de (S)-2-isopropil-1-(((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazina (20 mg, 0,07 mmol), 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzonitrilo (21,4 mg, 0,08 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66,7 mg, 0,21 mmol), XPhos (8,4 mg, 0,01 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (12,5 mg, 0,01 mmol) en tolueno anhidro (0,5 ml), se agitó a 100 °C por 6 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se añadió con agua (5 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por separación por CLAR preparativa básica, para dar 4-((S)-3-isopropil-4-(((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonyl)benzonitrilo (2,4 mg, 8 %) como un aceite incoloro. LC-MS tR = 0,954 min en cromatografía de 2 min, m/z 472,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,23 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,93-1,91 (m, 1H), 1,83-1,52 (m, 8H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan usando procedimientos similares:



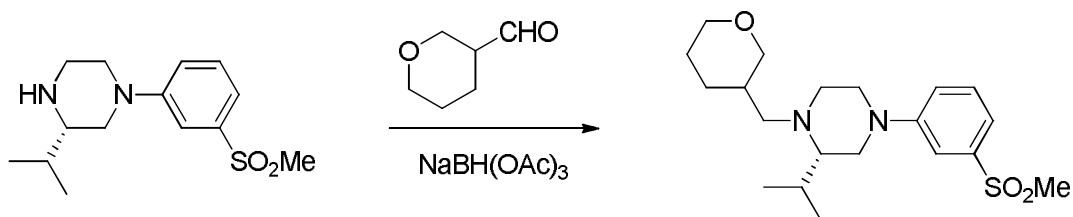
15

Compuesto n.º	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	Geometría del ciclohexano	Masa observada
50-2	i-Pr	S	<i>trans</i>	472,1
50-3 <sup>a</sup>	Ph	R	<i>trans</i>	506,2
50-4 <sup>a</sup>	Ph	S	<i>trans</i>	506,2
50-5 <sup>b</sup>	Ph	R	<i>cis</i>	506,2
50-6 <sup>b</sup>	Ph	S	<i>cis</i>	506,2

<sup>a, b</sup> Los isómeros se separan por CLAR en una columna quiral, estereoquímicamente en \* asignado arbitrariamente.

### Ejemplo 51

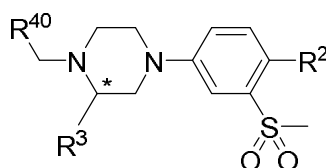
20 **(2S)-2-Isopropil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)piperazina (compuesto n.º 51-1)**



25 A una solución agitada de (S)-3-isopropil-1-(3-(metilsulfonyl)fenil)piperazina (10 mg, 0,035 mmol), tetrahydro-2H-piran-3-carbaldehído (8 mg, 0,070 mmol), ácido acético (4 µl, 0,070 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml), se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (37 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Después de concentración, el residuo se absorbió en MeOH y se purificó por CLAR preparativa, para dar el compuesto del título como su sal de TFA (19 mg, cuant). Método 4 de LC-MS tR = 0,56 min, m/z = 381. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,05-1,13 (m, 3H), 1,14-1,22 (m, 3H), 1,44-1,58 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,90-2,25 (m, 3H), 2,52-2,65 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 5H), 4,45-3,55 (m, 1H), 3,75-3,95 (m, 4H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,45-7,59 (m, 3H).

30

Los siguientes compuestos se preparan usando un procedimiento similar:

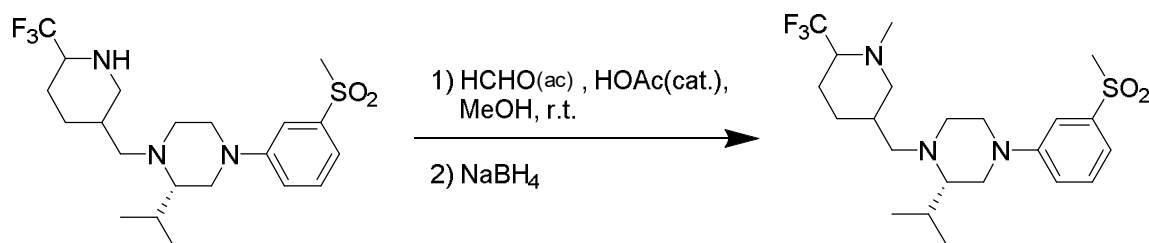


Compuesto n.º	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	*Estereoquímica	R <sup>40</sup>	Masa observada
51-2	H	i-Pr	S	4-tetrahidropiranilo	381
51-3	H	i-Pr	S	2,2-dimetil-5-tetrahidropiranilo	409
51-4	H	Ph	S	3-tetrahidropiranilo	415
51-5	H	Ph	S	4-tetrahidropiranilo	415
51-6 <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	S	<i>trans</i> -4-metoxiciclohexilo	439,4
51-7 <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> OH	i-Pr	S	<i>cis</i> -4-metoxiciclohexilo	439,4

<sup>a</sup> Los isómeros se separan por CLAR en una columna quiral, y geometría *cis* y *trans* a través del anillo de ciclohexano asignada arbitrariamente.

### Ejemplo 52

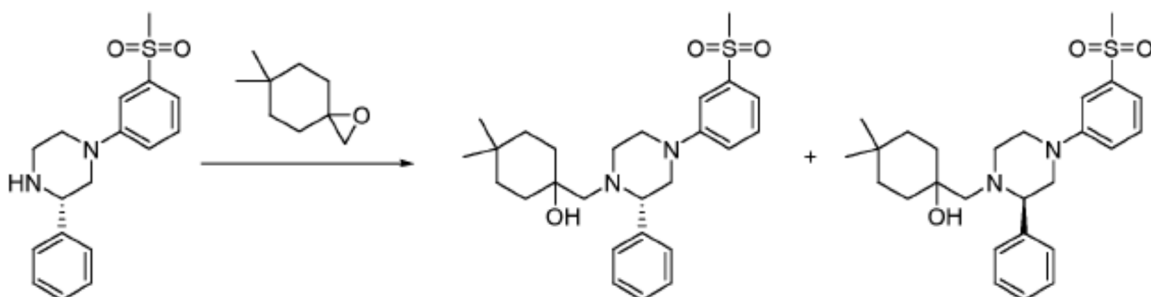
- 5 **(2S)-2-Isopropil-1-((1-metil-6-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)piperazina (compuesto n.º 52-1)**



- 10 Una mezcla de (2S)-2-isopropil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-((6-(trifluorometil)piperidin-3-il)metil)piperazina (12 mg, 0,027mmoles), formaldehído (solución acuosa a 37 %, 200 µl, exceso), metanol (1,5 ml) y ácido acético (3 gotas), se agitó por 1,5 h a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de sodio (~ 12 mg, exceso), y la mezcla se agitó por 30 min a temperatura ambiente hasta que la LC-MS encontrara que la reacción había concluido. La mezcla se extinguió con HCl a 1 % 1, se concentró y se purificó por Wilson, para dar 4,2 mg (34 %) del compuesto del título.
- 15 LC-MS (1 min, método): tR = 0. 58 min, m/z 462 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,58-7,46 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,48-3,32 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,59 (d, 3H), 2,32 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,21 (d, 3H), 1,11 (d, 3H).

### Ejemplo 53

- 20 **(S)-4,4-Dimetil-1-((4-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilpiperazin-1-il)metil)ciclohexan-1-ol (compuestos Nos. 53-1 y 53-2)**

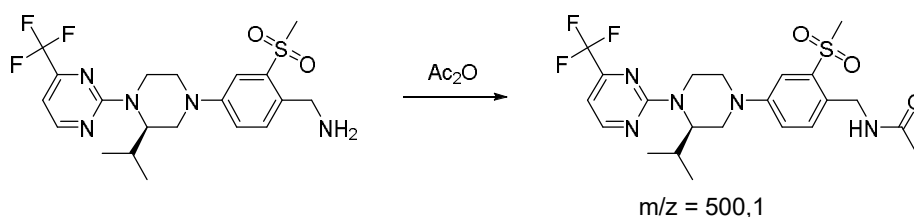


25 Compuesto n.º 53-1  
m/z = 457,2

Compuesto n.º 53-2  
m/z 457,2

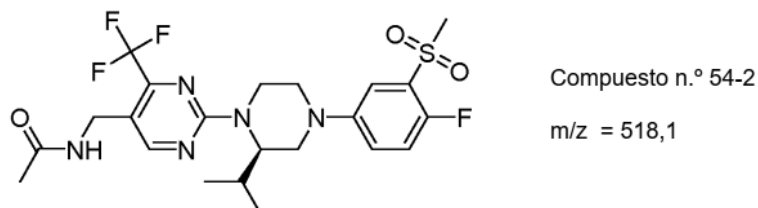
### Ejemplo 54

- 30 **(R)-N-(4-(3-isopropil-4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)encil)acetamida (compuesto n.º 54-1)**



El siguiente compuesto se prepara usando un procedimiento similar:

5



### Prueba biológica, Ejemplo 1

#### 10 Prueba de unión al radioligando de los LXR $\alpha$ /beta

Los compuestos de la invención se evaluaron en una prueba de unión competitiva en donde diferentes concentraciones de los compuestos se incubaron con el dominio de unión al ligando (LBD) de los LXR $\alpha$  o  $\beta$  en presencia del ligando radiomarcado de los LXR $\alpha$  [ $^3\text{H}$ ]TO901317. La cantidad del LXR-LBD que se combinó con [ $^3\text{H}$ ]TO901317 se midió con la prueba de proximidad de escintilación (SPA) que usa la unión no específica de LXR-LBD a perlas de silicato de itrio recubiertas de poli-lisina. La proteína de LXR  $\alpha$  o  $\beta$  LBD (15-45 nM) parcialmente purificada se incubó a temperatura ambiente por 30 min con [ $^3\text{H}$ ]TO901317 15 nM (25-40 Ci/mmoles) y diferentes concentraciones de los compuestos de prueba en 80  $\mu\text{l}$  de regulador de pH de solución salina regulada en su pH con fosfato (PBS) que contenía DMSO a 2,5 %, glicerol a 1 %, EDTA 2 mM, CHAPS 2 mM y DTT 5 mM en placas de 96 cavidades. Se añadieron perlas de SPA poli-lisina (50  $\mu\text{g}$ ) a cada cavidad, y el volumen total se ajustó a 120  $\mu\text{l}$ . Las placas se agitaban en un agitador orbital por 20 min, y entonces se dejó que se asentaran por 10 min más a temperatura ambiente antes de una breve centrifugación a 2000 rpm por 1 min. La señal de SPA se midió en un contador de escintilación de líquidos MicroBeta<sup>®</sup> (Perkin Elmer, Waltham, MA), y los resultados se usaron para calcular los valores de la IC<sub>50</sub> con base en los controles de unión total (control de DMSO) y unión no específica (5  $\mu\text{M}$  de TO901317 no marcado). Los valores de  $K_i$  se calcularon de acuerdo con la ecuación 1, en donde [RL] es la concentración final de [ $^3\text{H}$ ]TO901317 en la prueba, y los valores de  $K_d$  de 20 nM y 10 nM de TO901317 para los LBDs de LXR $\alpha$  y LXR $\beta$ , respectivamente, se determinaron por la titulación directa del radioligando con estas proteínas.

25

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{[RL]}{K_d}\right)} \quad (1)$$

30

### Prueba biológica, Ejemplo 2

#### 35 Prueba del gen reportero de la transcripción de LXR luciferasa

35

La prueba del gen reportero de la transcripción de LXR luciferasa mide la capacidad de los ligandos de los LXR $\alpha$  para promover la activación de la transcripción a través del dominio de unión al ligando (LBD) de los LXR $\alpha$ . La prueba puede ejecutarse en el modo "agonista" para demostrar la actividad agonista de los compuestos de la invención, y también puede ejecutarse en el modo "antagonista" con compuestos antagonistas de los LXR $\alpha$  de la invención. Se sembraron células HEK293 en placas de 100 mm, cultivadas hasta alcanzar 80 a 90 % de confluencia, y el lote fue transfectado con un plásmido de expresión que contiene el dominio de unión al ADN de Gal4 fusionado al LBD de LXR $\alpha$  o LXR $\beta$  y un plásmido reportero de luciferasa pG5-Luc (Promega, Madison, WI), el cual tiene elementos de respuesta a GAL4 hacia el extremo 5' del gen de luciferasa de luciérnaga (luc+). La transfección se llevó a cabo con Lipofectamine<sup>™</sup> 2000 (Life Technologies, Grand Island, NY) de acuerdo con el protocolo sugerido por el fabricante. Cinco horas después de la transfección, 15 ml de FBS tratado con carbón vegetal a 10 % (Hyclone, #SH30070,03) en DMEM se añadieron a las placas transfectadas sin que se removiera el medio de transfección, y las células se incubaron a 37 °C durante la noche. Al día siguiente, las células transfectadas fueron tripsinizadas, lavadas con PBS, resuspendidas en medio DMEM tratado con carbón vegetal a 10 %, y sembradas en placas de 96 cavidades con 60,000-80,000 células/100  $\mu\text{l}$  por cavidad. Las células se incubaron a 37 °C por ~ 4 h antes de la

45

adición de 100  $\mu$ l de compuesto de prueba o ligando control a diferentes concentraciones (concentración final de DMSO a 0,2 %). Después de la incubación de las células por 16 h con sustancias, el medio de cultivo se desechó, y se añadió reactivo de luciferasa Bright-Glo™ (n.º de catálogo E2610, Promega, Madison, WI) para lisar las células e iniciar la reacción de luciferasa. La luminiscencia, como una medida de la actividad de luciferasa, se detectó en un lector EnVision® de etiquetas múltiples (Perkin Elmer, Waltham, MA). La activación de la transcripción en presencia de un compuesto de prueba se expresó como el cambio en número de veces la luminiscencia, en comparación con el de las células incubadas en ausencia del compuesto. Los valores de EC<sub>50</sub> se calcularon usando el programa Xlfit™ (IDBS, Guilford, Reino Unido).

Para demostrar la capacidad de los compuestos para antagonizar la transcripción (modo "antagonista"), la prueba se llevó a cabo de forma idéntica, salvo que T0901317 (agonista completo de los LXR $\alpha$ ), a una concentración final de 200 nM, se incluyó con el compuesto de prueba o control, para inducir la activación casi máxima de la transcripción.

### Prueba biológica, Ejemplo 3

#### Prueba de FRET de reclutamiento del co-activador de LXR $\alpha$ y LXR $\beta$ humano

Esta prueba se basa en la capacidad de los LBDs de los LXR $\alpha$  y LXR $\beta$  para reclutar e interactuar con un péptido co-activador. Esta prueba se realizó en el modo "agonista", para caracterizar los compuestos de la invención que muestran actividad agonista de los LXR $\alpha$  y LXR $\beta$ , y en el modo "antagonista" para caracterizar los compuestos de la invención que tienen actividad antagonista de los LXR $\alpha$  y LXR $\beta$  y que causan una liberación dependiente de la concentración del péptido co-activador en presencia del agonista completo de los LXR $\alpha$  y LXR $\beta$  T0901317. La interacción entre el péptido co-activador SRC2-3 (n.º de catálogo PV4588, Life Technologies, Grand Island, NY) conjugado con fluoresceína y el LBD de LXR $\alpha$  o LBD de LXR $\beta$  humano recombinante marcado con glutatión S-transferasa (GST), se midió por medio de la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta con el tiempo (TR-FRET). La prueba se realizó en opti-placas de 96 cavidades de semi-área negra (n.º de catálogo 3686, Corning, Lowell, MA) en regulador de pH de TRIS-HCl 20 mM, pH 8, que contenían NaCl 150 mM y DDT 5 mM en un volumen total de 80  $\mu$ l. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO, y se prepararon también diluciones en serie semi-log (3,162x) en DMSO, como soluciones 40X.

Dos  $\mu$ l de las soluciones en DMSO se transfirieron a la placa, y se añadieron inmediatamente a las cavidades 38  $\mu$ l del LBD de LXR $\alpha$  o LBD de LXR $\beta$  (2X). La placa se agitó por 5 min a temperatura ambiente en un microagitador orbital (DPC MicroMix® 5), después de lo cual se añadieron a todo 40  $\mu$ l de solución (4 X) de péptido SRC2-3-fluoresceína 200 nM y anticuerpo anti-GST-terbio 20 nM (n.º de catálogo PV3550, Life Technologies, Grand Island, NY). La placa se selló y se agitó por 2 min a temperatura ambiente, y se incubó a temperatura ambiente por 2 h sin agitación. La placa se leyó en un lector de etiquetas múltiples EnVision® (Perkin Elmer, Waltham, MA) por medio de excitación a 340 nm (filtro de TRF UV2) y detección de la energía emitida a 520 nm (filtro de fluoresceína) y 495 nm (terbio) usando un espejo LANCE/DELPHIA. Los tiempos de retardo y de ventana se ajustaron a 100 y 200 microsegundos, respectivamente. Los valores de la relación TR-FRET se obtuvieron por la normalización de la señal de fluoresceína (520) a la señal de terbio (495). Los valores del por ciento de control/reclutamiento del co-activador se calcularon con base en los valores bajos de la relación TR-FRET obtenidos con el control de DMSO (reclutamiento mínimo de SRC2-3) y la alta señal observada con T0901317 5  $\mu$ M (reclutamiento completo de SRC2-3). Los datos de la concentración del compuesto vs. el por ciento de control se ajustaron en un modelo de cuatro parámetros, y los valores de EC<sub>50</sub> se calcularon a partir del ajuste como las concentraciones que corresponden a los puntos de inflexión de las curvas de respuesta a la concentración.

Cuando esta prueba se llevó a cabo en el modo "antagonista", se añadió T0901317 250 nM (agonista completo de los LXR $\alpha$ ) para inducir el reclutamiento casi máximo de SRC2-3. En resumen, se añadieron 5  $\mu$ l de una solución 17X de T0901317 (4,25  $\mu$ M) a todas las cavidades que contenían las diluciones en serie de los compuestos puestos a prueba.

Los valores del por ciento de inhibición/liberación del co-activador se calculan con base en los altos valores de la relación TR-FRET obtenidos con T0901317 250 nM (aproximadamente 75 % de reclutamiento de SRC2-3) y la baja señal observada con los compuestos antagonistas (liberación de SRC2-3).

Tabla 3 Actividades agonistas y de unión a los LXR $\alpha$  y LXR $\beta$

Compuesto n.º	Unión a LXR $\alpha$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	Unión a LXR $\beta$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)
1-1	1690	157	2778 (44)	467 (34)	409 (60)	15 (88)
1-2			9219 (6)	1425 (8)	6810 (55)	258 (65)
1-3			955 (34)	160 (25)	1682 (43)	
1-4			14195 (49)	4216 (35)	13535 (67)	2057 (99)
1-5			4297 (17)	898 (21)	4097 (63)	227 (78)

(continuación)

Compuesto n.º	Unión a LXR $\alpha$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	Unión a LXR $\beta$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)
1-6			>20000	>20000	8387 (14)	12472 (25)
1-7			2550 (8)	>20000	11886 (33)	>50000
1-8			1146 (34)	749 (18)	105 (18)	55 (20)
1-9			>20000	>20000	>50000	564 (32)
1-10			>20000	>20000	3529 (28)	500 (31)
1-11			16278 (16)	15706 (2)	19055 (27)	340 (25)
1-12			2631 (26)	948 (37)	856 (46)	81 (72)
1-13			2139 (16)	265 (7)	586 (37)	36 (52)
1-14			>20000	>20000	1544 (27)	192 (25)
2-1		209	5252 (61)	684 (36)	901 (48)	56 (74)
2-2	>3333	1926	>20000	>20000	23192 (82)	
2-3			>20000	1686 (6)	34889 (102)	1143 (76)
2-4	1075	197	4227 (62)	588 (48)		
3-1			12810 (20)	2307 (20)	17952 (76)	618 (75)
3-2			14412 (19)	2175 (14)	11963 (54)	931 (69)
3-3	>3333	288	9543 (37)	762 (27)		
4-1			15676 (21)	3010 (20)	14491 (68)	2410 (90)
4-2			1172 (71)	392 (54)	293 (87)	
4-3	>3333	>2500	>20000	1679 (12)		
4-4	>3333	1630	2852 (7)	1354 (12)		
4-5	3250	495	15117 (37)	1723 (24)		
4-6	>3333	936	9385 (44)	3617 (59)		
4-7	1682	173	2952 (73)	477 (61)		
4-8	443	80	782 (91)	545 (59)		
4-9	3654	926	15695 (21)	5047 (31)		
5-1	483	54	1055 (79)	272 (63)		
5-2	163	15	947 (73)	111 (49)		
5-3	474	38	1595 (86)	198 (58)		
5-4	2443	290	4910 (40)	732 (32)		
5-5			3049 (6)	593 (6)	2503 (33)	76 (35)
5-6			1424 (48)	392 (39)	234 (52)	14 (58)
5-7			1919 (44)	311 (32)	340 (58)	27 (85)
5-8			>20000	>20000	19759 (41)	732 (24)
6-1			>20000	4342 (40)	>50000	2648 (78)
7-1	25	1	255 (92)	53 (68)	107 (84)	6 (98)
7-2			>20000	>20000	1027 (23)	123 (31)
7-3			7923 (24)	1125 (20)	510 (36)	48 (51)
7-4			1219 (70)	185 (46)	281 (76)	17 (84)
7-5	346	26	501 (64)	93 (32)	313 (60)	
7-6	529	53	2059 (85)	423 (38)		
7-7	421	47	1467 (69)	404 (60)		
7-8	>3333	1012	17317 (26)	1521 (21)		
7-9			3532 (36)	640 (24)	480 (57)	56 (81)
7-10	236	13	586 (42)	95 (23)	292 (55)	
7-11	898	78	3658 (71)	1198 (48)		
7-12	105	9	997 (83)	177 (58)	677 (86)	
7-13	43	4	257 (85)	53 (68)	89 (103)	4 (125)
7-14	2869	285	7124 (30)	379 (17)		
7-15	213	20	1102 (85)	213 (65)		
7-16			1282 (85)	295 (62)		16 (92)
7-17			1115 (69)	316 (55)		
7-18	105	9	1110 (61)	161 (44)		
7-19	162	17	909 (40)	176 (32)		
7-20	101	8	787 (80)	142 (57)		
7-21		9	549 (86)	152 (65)		
7-22		17	1038 (43)	191 (31)		



(continuación)

Compuesto n.º	Unión a LXR $\alpha$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	Unión a LXR $\beta$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)
7-23			1531 (52)	325 (36)	1134 (73)	
7-24	1033	43	1586 (50)	275 (37)	457 (83)	14 (74)
7-25	4820	504	>20000	>20000		
7-26	193	29	1211 (37)	240 (24)		
7-27	7188	522	>20000	>20000		
7-28	422	40	2235 (40)	446 (27)		
7-29			150 (92)	52 (66)	161 (101)	
7-30			>20000	>20000	>50000	>50000
7-31	1097	94	3825 (35)	1289 (48)		
7-32	91	9	1026 (79)	201 (67)		
7-33			307 (115)	80 (87)		
7-34	3277	284	13999 (55)	1800 (29)		
7-35			138 (97)	39 (96)	13 (79)	4 (171)
7-36	30	4	333 (106)	121 (93)	415 (102)	
7-37			1702 (96)	517 (86)	2635 (220)	16 (89)
7-38			2960 (86)	573 (70)	3148 (204)	43 (109)
7-39			1502 (80)	544 (64)	1433 (191)	25 (115)
7-40			>20000	>20000	45137 (70)	4357 (48)
7-41	72	8	949 (84)	260 (81)		
7-42	623	67	3110 (46)	667 (45)		
7-43	130	17	649 (77)	158 (53)		
7-44	43	4	120 (97)	19 (118)		
7-45	115	12	377 (85)	136 (71)		
7-46	13567	2146	14681 (71)	3788 (65)		
7-47	3101	478	4921 (84)	1848 (48)		
7-48	877	116	2110 (98)	780 (97)		
7-49	508	82	1335 (112)	517 (100)		
7-50			2029 (50)	257 (37)	298 (59)	19 (84)
7-51			791 (99)	324 (92)	164 (112)	22 (129)
7-52	365	41	1018 (76)	192 (48)		
7-53	553	27	795 (40)	350 (26)	>50000	
7-54	68	9	371 (95)	77 (80)		
7-55	120	14	439 (68)	106 (55)		
7-56	146	15	770 (70)	99 (51)		
7-57	87	12	245 (87)	44 (90)		
7-58	2958	509	6486 (31)	1154 (31)		
7-59	281	39	827 (84)	289 (83)		
7-60	873	146	248 (95)	59 (75)	84 (97)	
8-1	454	36	2160 (16)	493 (31)	665 (41)	62 (75)
9-1	85	13	743 (55)	109 (31)		
9-2	95	10	543 (54)	86 (34)		9 (91)
9-3		16	951 (50)	280 (39)		
9-4		13	1415 (37)	318 (27)		
9-5	41	9	504 (46)	82 (21)		
9-6	101	8	503 (59)	74 (41)		
9-7	33	8	960 (34)	194 (28)		
9-8	2345	659	>20000	2469 (14)		
9-9		298	3041 (6)	780 (13)		
9-10	96	14	243 (59)	48 (36)		
9-11	2141	839	>20000	869 (9)		
9-12	2292	642	15144 (26)	5002 (31)		
9-13	703	171	2862 (21)	1204 (34)		
9-14	407	62	3003 (28)	1099 (38)		
10-1	157	8	763 (37)	80 (24)	213 (44)	
10-2	469	34	2692 (45)	475 (39)		
10-3	135	5	646 (35)	69 (24)		
10-4	59	6	1034 (28)	128 (13)		
10-5	1280	230	3627 (67)	980 (58)		

(continuación)

Compuesto n.º	Unión a LXR $\alpha$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	Unión a LXR $\beta$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)
10-6		862	9158 (22)	1306 (17)		
10-7	261	18	1520 (51)	235 (40)		
10-8	2188	132	4655 (96)	901 (76)		
10-9		2349	>20000	7383 (29)		
10-10		181	13605 (107)	1962 (73)		
10-11			>20000	>20000	>50000	>50000
10-12	>3333	>2500	>20000	>20000	1367 (18)	1141 (33)
10-13		226	>20000	>20000		
10-14	4556	1479	>20000	>20000		
11-1	146	9	590 (57)	68 (40)		
11-2	357	35	1336 (57)	243 (46)		
11-3	146	6	1014 (62)	95 (44)		
11-4	1889	159	3106 (30)	347 (24)		
11-5	>3333	414	4667 (21)	363 (16)		
11-6	71	2	216 (58)	16 (46)		
11-7	1160	85	2240 (13)	315 (14)		
11-8	1165	133	2934 (53)	405 (53)		
11-9	1971	247	3283 (31)	603 (39)		
11-10	>3333	773	6291 (28)	2253 (36)		
11-11	2047	246	3508 (31)	1539 (48)		
11-12	194	8	488 (67)	41 (73)		
11-13	706	65	2145 (52)	374 (53)		
11-14	>3333	515	>20000	>20000		
11-15	>3333	930	15615 (33)	2479 (33)		
11-16	1278	95	2528 (91)	467 (76)		
11-17	686	53	1514 (108)	292 (89)		
12-1	230	23	969 (46)	154 (37)		
12-2	233	11	746 (41)	117 (36)		
12-3	168	6	769 (43)	84 (29)		
12-4	1449	111	4457 (58)	652 (50)		
12-5	1184	80	1481 (22)	521 (40)		
12-6	266	22	2429 (43)	289 (29)		
12-7	82	9	862 (25)	49 (15)		
12-8	126	4	503 (56)	59 (46)		
12-9	896	132	4884 (19)	548 (15)		
13-1	62	3	253 (63)	49 (51)		
13-2		3	290 (73)	33 (58)		
13-3		88	2458 (21)	360 (18)		
14-1	487	14	576 (58)	90 (31)		
14-2		1	186 (63)	28 (42)		
15-1	255	16	1501 (18)	116 (10)		
15-2	>3333	1320	>20000	3001 (13)		
15-3		47	1144 (25)	74 (17)		
15-4		100	2838 (20)	182 (13)		
15-5		36	2592 (12)	36 (3)		
15-6	>3333	360	>20000	>20000		
15-7	512	40	2315 (23)	198 (18)		
15-8		1	219 (44)	34 (35)		
15-9	2064	146	4170 (10)	>20000		
15-10	948	70	5353 (16)	>20000		
15-11	2179	228	4307 (42)	1025 (51)		
16-1	20173	1856	>20000	>20000		
16-2			>20000	>20000		
17-1	1115	123	6350 (18)	244 (8)		
17-2	876	58	1789 (17)	91 (10)		
17-3	2691	188	5514 (29)	448 (18)		
17-4		512	>20000	833 (6)		
17-5		396	>20000	>20000		

(continuación)

Compuesto n.º	Unión a LXR $\alpha$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	Unión a LXR $\beta$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)
17-6	>3333	532	>20000	>20000		
17-7	>3333	507	>20000	>20000		
17-8		311	>20000	>20000		
17-9	>3333	410	>20000	>20000		
17-10	558	65	>20000	>20000		
17-11	4876	548	>20000	>20000		
17-12		210	>20000	>20000		
17-13	2882	253	>20000	>20000		
17-14	915	113	>20000	>20000		
17-15	>3333	360	>20000	>20000		
17-16	2172	194	>20000	>20000		
17-17	>3333	618	>20000	>20000		
17-18		129	>20000	>20000		
17-19	>3333	584	>20000	>20000		
17-20		330	>20000	>20000		
17-21		111	>20000	>20000		
17-22	670	116	>20000	>20000		
17-23	1422	257	>20000	>20000		
17-24	>3333	611	>20000	>20000		
17-25	1145	50	1127 (18)	46 (13)		
17-26	>3333	2334	>20000	>20000		
17-27	>3333	>2500	>20000	>20000		
17-28	886	34	913 (9)	20 (9)		
17-29	1266	191	1950 (15)	142 (17)		
17-30	>3333	1804	>20000	>20000		
17-31	>3333	2448	>20000	>20000		
17-32		435	>20000	>20000		
17-33	10568	1224	>20000	>20000		
17-34	152	23	465 (98)	105 (94)		
17-35	1663	111	1738 (19)	161 (23)		
17-36			>20000	>20000	808 (46)	1179 (79)
17-37	3213	1007	16011 (50)	3529 (24)	605 (53)	355 (85)
17-38	3128	753	4828 (13)	1790 (18)	3368 (34)	561 (71)
17-39		107	1648 (67)	630 (26)	267 (55)	63 (61)
18-1	73	12	591 (104)	217 (93)		
19-1	81	3	244 (60)	21 (56)		
19-2	1072	160	1735 (95)	503 (73)		
20-1	166	24	678 (90)	141 (75)		
20-2	631	73	3397 (64)	706 (43)		
20-3	762	52	1905 (67)	443 (48)		
20-4	41	20	139 (96)	28 (105)		
21-1	608	31	3767 (74)	562 (66)		
22-1			1482 (31)	139 (14)		
22-2		172	1227 (7)	750 (10)	271 (12)	
22-3	3	1	92 (113)	21 (114)		
22-4	4		158 (115)	33 (98)		
23-1	1181	212	>20000	>20000		
24-1	>3333	944	>20000	5604 (21)		
25-1	32	4	174 (44)	22 (31)		
26-1	111	5	584 (102)	185 (98)		
26-2	1183	72	2233 (99)	329 (74)		
27-1	27	10	225 (97)	44 (98)		
28-1	29	3	66 (80)	11 (79)		
29-1	9	3	266 (104)	66 (71)		
30-1	169	24	3121 (100)	729 (98)		
31-1	159	18	2718 (7)	>20000		
32-1	197	22	4667 (6)	>20000		
33-1	1316	114	3532 (17)	>20000		

(continuación)

Compuesto n.º	Unión a LXR $\alpha$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	Unión a LXR $\beta$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)
33-1	222	16	761 (54)	53 (24)		
34-1	1242	151	2456 (78)	670 (83)		
35-1	272	38	1522 (97)	499 (88)		
36-1	30	4	305 (100)	89 (86)		
37-1		3	262 (91)	41 (81)		
37-2	9	2	149 (114)	49 (98)		
37-3			60 (102)	11 (96)		
38-1	67	3	165 (89)	44 (101)		
39-1	53	2	327 (96)	86 (62)		
40-1		1	269 (72)	57 (48)		
40-2	173	14	3505 (14)	>20000		
40-3	724	61	>20000	>20000		
40-4	14	7	1057 (80)	214 (58)		
41-1	1115	92	3334 (36)	305 (19)		
42-1	366	33	763 (48)	124 (20)		
43-1	26	4	136 (101)	31 (95)		
44-1	45	7	258 (99)	70 (83)		
44-2	520	35	2594 (24)	205 (10)		
44-3	809	67	3520 (6)	>20000		
45-1			3618 (61)	1175 (42)	627 (39)	68 (61)
46-1			1228 (47)	692 (69)	542 (75)	156 (82)
46-2			>20000	1398 (10)	3943 (35)	1048 (57)
46-3	91	15	1573 (64)	603 (69)	479 (70)	86 (87)
46-4			>20000	>20000	875 (41)	>50000
46-5			>20000	>20000	>50000	7159 (57)
46-6	519	63	>20000	>20000	>50000	>50000
46-7	>3333	>2500	>20000	>20000	>50000	>50000
46-8	1720	227	3200 (22)	1358 (18)	468 (15)	>50000
46-9	>3333	231	2479 (57)	1078 (49)		
46-10			>20000	>20000	40680 (55)	24999 (94)
46-11	3288	445	3753 (7)	>20000	17300 (33)	600 (20)
46-12			>20000	>20000	>50000	>50000
46-13			>20000	>20000	1903 (28)	547 (21)
46-14			>20000	>20000	14159 (37)	2742 (49)
46-15		158	2993 (28)	720 (26)	1523 (28)	418 (45)
46-16		503	>20000	>20000		
46-17	>3333	>2500	>20000	>20000		
46-18		35	4598 (45)	1434 (31)		
46-19	>3333	1903	>20000	4348 (6)		
46-20			>20000	>20000	>50000	>50000
46-21		85	2026 (20)	541 (12)	3003 (24)	>50000
46-22			>20000	2095 (9)	4620 (42)	1273 (73)
46-23	1043	112	4367 (45)	1432 (29)	7039 (47)	710 (57)
46-24		359	2711 (31)	636 (27)	2704 (39)	347 (45)
46-25			>20000	2557 (13)	>50000	17972 (116)
46-26		58	1479 (62)	676 (62)	2855 (59)	411 (73)
46-27			1100 (77)	645 (83)	157 (79)	28 (88)
46-28	3653	501	4974 (24)	1885 (16)		
46-29	6315	1858	>20000	>20000		
46-30	1667	216	1787 (28)	532 (12)		
46-31	6563	2166	>20000	>20000		
46-33			2354 (44)	1678 (36)	2541 (37)	649 (54)
46-34		32	2082 (24)	587 (10)	862 (40)	257 (38)
46-35			>20000	>20000	>50000	>50000
46-36		244	11251 (20)	4759 (14)		
46-37		30	3451 (52)	1194 (55)		
46-38			1088 (25)	608 (26)		
46-39			>20000	>20000	>50000	>50000

(continuación)

Compuesto n.º	Unión a LXR $\alpha$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	Unión a LXR $\beta$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)
46-40			>20000	>20000	4119 (38)	17703 (23)
46-41	1309	161	2425 (60)	559 (68)		
46-42	>3333	>2500	>20000	5895 (9)	984 (53)	1048 (53)
46-43	>3333	837	6210 (35)	1701 (32)	1324 (37)	267 (54)
46-44			>20000	9199 (12)	29585 (71)	3963 (57)
46-45			>20000	7516 (44)	6571 (43)	1524 (74)
46-46	>3333	1983	>20000	1989 (4)	6694 (30)	1214 (51)
46-47			9863 (11)	4077 (16)	4523 (51)	817 (54)
46-48			3403 (25)	957 (34)	3011 (47)	443 (55)
46-49			3237 (12)	1630 (8)	264 (10)	218 (15)
46-50			10148 (7)	7970 (17)	>50000	1907 (67)
46-51			3658 (17)	1312 (28)	2299 (41)	450 (51)
46-52			11699 (17)	2113 (20)	5198 (20)	1228 (42)
46-53	>3333	1520	11138 (23)	3280 (28)	2589 (46)	924 (50)
46-54			>20000	2322 (7)	1351 (49)	1236 (52)
46-55			2773 (7)	>20000	6541 (25)	794 (27)
46-56			>20000	>20000	26968 (47)	2252 (40)
46-57	188	61	1244 (42)	383 (38)	499 (41)	55 (56)
46-58			6986 (8)	3444 (15)	>50000	2769 (36)
46-59			4920 (6)	3083 (8)	19423 (109)	3105 (70)
46-60			4383 (33)	1274 (25)	6326 (39)	949 (74)
46-61			>20000	>20000		1350 (44)
46-62			>20000	1716 (6)	7774 (32)	657 (27)
46-63			>20000	>20000	12408 (30)	7099 (50)
46-64	>3333	>2500	>20000	5804 (13)	10360 (23)	1864 (34)
46-65			>20000	>20000	>50000	5770 (25)
46-66	1413	207	4577 (13)	>20000	1664 (20)	>50000
47-1			8405 (46)	5144 (39)	2019 (76)	259 (63)
47-2	119	27	455 (70)	159 (65)		
47-3	422	39	1280 (60)	363 (57)		
47-4			914 (96)	515 (98)	224 (109)	22 (91)
47-5	1091	109	1187 (62)	248 (50)		
48-1			760 (31)	158 (19)	1517 (19)	
48-2	81	9	175 (81)	74 (91)		
48-3	2341	221	4273 (20)	1748 (38)	5191 (31)	1321 (77)
48-4	39	10	279 (61)	68 (37)	301 (39)	18 (30)
48-5	1270	123	>20000	>20000		
48-6	30940	>2500	>20000	>20000		
48-7	4526	465	4661 (6)	>20000		
48-8	>3333	>2500	>20000	>20000		
48-9	490	128	3201 (94)	1538 (79)		
48-10	1680	243	9657 (80)	3031 (66)		
48-11		2	53 (101)	19 (111)		
48-12	245	25	363 (66)	165 (77)		
48-13	867	126	2624 (20)	6308 (13)	632 (23)	119 (21)
48-14			>20000	>20000	>50000	12255 (67)
48-15		44	1658 (31)	564 (21)	2311 (40)	197 (32)
48-16			2437 (10)	941 (16)	2449 (17)	454 (47)
48-17	60	5	127 (39)	21 (23)	287 (36)	
48-18			18796 (7)	5216 (15)	>50000	6083 (22)
48-19	313	56	712 (25)	232 (20)	1877 (13)	25048 (13)
48-20	4673	1551	>20000	2271 (6)		
48-21	517	175	2703 (20)	933 (10)		
48-22	1501	918	9061 (8)	1191 (8)		
48-23	94	11	319 (43)	97 (14)		
48-24	765	55	1347 (88)	563 (63)		
48-25	1243	178	>20000	>20000		
48-26	39	8	364 (73)	91 (45)		

(continuación)

Compuesto n.º	Unión a LXR $\alpha$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	Unión a LXR $\beta$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)
48-27	2865	595	18123 (60)	5288 (53)		
48-28		1341	>20000	6484 (12)		
48-29		378	6290 (43)	1505 (20)		
48-30	2544	632	4509 (17)	1630 (28)	12862 (55)	
48-31	42	5	254 (61)	95 (35)	401 (56)	22 (37)
48-32			19000 (4)	3338 (15)	15299 (59)	3798 (97)
48-33		41	1245 (49)	466 (32)	4869 (74)	375 (82)
48-34			9858 (48)	3822 (32)	2311 (25)	704 (39)
48-35			351 (62)	120 (27)	416 (52)	46 (22)
48-36			>20000	>20000	>50000	16356 (25)
48-37			2829 (39)	1177 (19)	2352 (33)	1294 (30)
48-38	244	27	106 (86)	30 (81)		
48-39	32	7	>20000	>20000		
48-40	2475	156	>20000	>20000		
48-41	196	27	1459 (7)	>20000		
48-42		207	>20000	>20000		
48-43		15	240 (54)	47 (32)	207 (48)	27 (43)
48-44	10769	972	11556 (50)	3096 (34)		
48-45	75	21	431 (65)	140 (33)		
48-46		27	1908 (35)	910 (35)		
48-47			>20000	1385 (26)		
48-48	156	23	460 (53)	112 (31)	1321 (42)	142 (40)
48-49	13790	1490	9842 (9)	1348 (12)		
48-50	587	89	386 (77)	104 (61)		
48-51			>20000	>20000	9405 (37)	4851 (65)
48-52			736 (30)	129 (13)	1063 (32)	68 (30)
48-53	2176	259	2169 (43)	711 (20)		
48-54	>3333	2386	>20000	>20000		
48-55	277	67	2129 (42)	547 (19)		
48-56		1672	>20000	4014 (16)		
48-57		492	4500 (37)	1272 (13)		
48-58	>3333	680	3252 (56)	1205 (47)		
48-59	3163	415	1189 (54)	223 (37)		
48-60			18622 (13)	6832 (7)	16082 (27)	1032 (33)
48-61	1415	417	2312 (23)	467 (5)	347 (26)	112 (23)
48-62			>20000	4682 (8)	9984 (39)	2100 (89)
48-63	>3333	>2500	>20000	>20000	11662 (14)	1553 (30)
48-64	397	38	1817 (38)	411 (11)		
48-65			>20000	7046 (48)		
48-66	804	103	2518 (40)	716 (20)		
48-67			7547 (30)	2398 (47)		
48-68		179	1224 (75)	436 (64)		
48-69	111	14	425 (69)	151 (43)		
48-70		750	9091 (26)	3726 (58)		
48-71	50	10	236 (57)	75 (25)		
48-72		825	7222 (11)	2879 (31)		
48-73	2249	283	>20000	>20000		
48-74	11432	2011	>20000	>20000		
48-75		940	>20000	2400 (21)		
48-76		67	1394 (54)	374 (27)		
48-77	131	23	789 (53)	360 (23)		
48-78	30736	2461	10997 (14)	8336 (10)		
48-79	5	2	6 (58)	1 (115)		
48-80	30	3	27 (73)	18 (99)		
48-81	2299	479	1964 (37)	822 (9)		
48-82	7398	2487	>20000	>20000		
49-1	356	37	195 (64)	110 (94)		
49-2	194	23	122 (63)	78 (83)		

(continuación)

Compuesto n.º	Unión a LXR $\alpha$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	Unión a LXR $\beta$ <sup>a</sup> K <sub>i</sub> ; nM	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)	EC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>c</sup> ; nM (eficacia; %)
49-3	166	17	178 (75)	58 (78)		
49-4	44	7	27 (80)	20 (101)		
49-5	421	70	578 (64)	266 (77)		
49-6	216	46	442 (56)	114 (67)		
49-7	333	45	523 (82)	132 (76)		
49-8	84	11	103 (79)	36 (93)		
49-9	1215	150	1643 (32)	575 (23)		
49-10	438	53	1575 (67)	376 (37)		
49-11	1870	214	2460 (42)	887 (21)		
49-12	1774	184	2637 (51)	522 (25)		
50-1	107	6	181 (100)	76 (88)		
50-2	358	51	721 (72)	542 (85)		
50-3			>20000	>20000	12884 (71)	1663 (52)
50-4	2716	516	3065 (19)	1278 (23)	9561 (69)	1630 (82)
50-5	6547	688	10000 (7)	997 (11)		
50-6	241	58	429 (81)	226 (53)		
51-1	>3333	1533	7863 (36)	673 (32)		
51-2	>3333	>2500	>20000	1362 (7)		
51-3	3173	482	3460 (51)	590 (50)		
51-4	>3333	546	>20000	>20000	>50000	>50000
51-5	>3333	1017	>20000	>20000	>50000	>50000
51-6	2795	543	1772 (45)	400 (45)		
51-7	303	51	154 (80)	42 (84)		
52-1	144	19	137 (95)	46 (74)		
53-1	971	121	3035 (70)	1030 (53)		
53-2	1757	609	6741 (54)	2082 (56)		
54-1	716	51	2197 (72)	342 (61)		
54-2	863	81	3064 (29)	812 (27)		

<sup>a</sup> Medida usando el procedimiento de la prueba biológica, ejemplo 1; <sup>b</sup> Medida usando el procedimiento de la prueba biológica, ejemplo 2 en el modo agonista; <sup>c</sup> Medida usando el procedimiento de la prueba biológica, ejemplo 3 en el modo agonista; % de eficacia indicado en donde fuese determinable.

Tabla 4. Actividades antagonistas de los LXRs

Compuesto n.º	IC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>a</sup> ; nM (eficacia; %)	IC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>a</sup> ; nM (eficacia; %)	IC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	IC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)
1-1	>10000	1996 (45)		
1-2				199 (43)
1-3	2871 (91)	798 (106)		
1-5			>50000	>50000
1-6				
1-7			>50000	7325 (82)
1-8	4712 (96)	805 (105)		
1-12			>50000	>50000
1-13	4105 (131)	756 (132)		
2-2				>50000
4-2	>10000	>10000		
5-6	9461 (96)	2963 (83)		
5-7	5116 (58)	1674 (72)		
7-1	>10000	6473 (118)		
7-2	5504 (58)	1624 (88)		
7-4	>10000	6576 (14)		
7-12	>10000	>10000		
7-13	6827 (100)	5287 (2)		
7-17	6031 (91)	5205 (87)		
7-23	>10000	>10000		
7-24		9 (64)		
7-35	>10000	>10000		

(continuación)

Compuesto n.º	IC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>a</sup> ; nM (eficacia; %)	IC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>a</sup> ; nM (eficacia; %)	IC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	IC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)
7-36	>10000	>10000		
7-50	4587 (78)	3741 (92)		
7-51	5324 (-12)	>10000		
10-1	1102 (81)	377 (78)		
10-3	2003 (83)	242 (81)		
11-1	>10000			
11-6	3864 (93)	1355 (65)		
12-1	8047 (105)	252 (65)		
12-7	686 (101)	104 (87)		
15-1	902 (101)	121 (95)		
15-3		900 (93)		
15-4		1438 (104)		
15-5	1163 (101)	221 (105)		
15-6	6215 (98)	1325 (91)		
15-7		1773 (113)		
15-10	1625 (100)	216 (98)		
17-1	2349 (91)	667 (84)		
17-2	3715 (97)	439 (97)		
17-8	2280 (93)	538 (91)		
17-10	501 (94)	100 (89)		
17-11	3463 (100)	875 (90)		
17-12	1141 (96)	295 (88)		
17-16	1530 (99)	361 (86)		
17-17	2611 (91)	684 (93)		
17-18	1159 (92)	186 (98)		
17-25	3652 (98)	359 (99)		
17-28	2554 (102)	182 (98)		
17-39	9842 (125)	2658 (135)		
19-1	>10000			
22-2	3610 (83)	2144 (96)		
22-3	>10000			
31-1	443 (98)	115 (124)		
32-1	544 (101)	77 (110)		
33-1	2985 (92)	510 (98)		
40-2	792 (80)	146 (93)		
40-3	2454 (90)	288 (88)		
44-2	1475 (105)	177 (103)		
44-3	875 (102)	91 (93)		
46-1			27500 (104)	27500 (105)
46-2			>50000	>50000
46-3	>10000	>10000	30000 (102)	30000 (103)
46-6	957 (105)	148 (106)		
46-8	8904 (282)	1421 (96)		
46-14			>50000	>50000
46-21	>10000	537 (75)		
46-24	3139 (51)	5823 (95)		
46-26	7585 (36)	6798 (54)		
46-27	>10000	>10000		
46-34	7451 (87)	688 (70)		
46-44			>50000	>50000
46-47			>50000	>50000
46-48			>50000	>50000
46-50			48765 (102)	>50000
46-54			>50000	10532 (55)
46-55			>50000	11009 (66)
46-59			>50000	>50000
46-62			>50000	6760 (64)



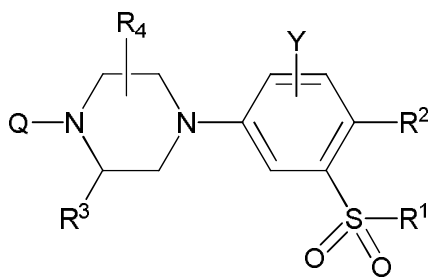
(continuación)

Compuesto n.º	IC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la célula <sup>a</sup> ; nM (eficacia; %)	IC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la célula <sup>a</sup> ; nM (eficacia; %)	IC <sub>50</sub> de LXR $\alpha$ en la FRET <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)	IC <sub>50</sub> de LXR $\beta$ en la FRET <sup>b</sup> ; nM (eficacia; %)
47-1			>50000	>50000
48-1	3946 (105)	639 (96)		
48-4	6447 (79)	1027 (61)		
48-5	1169 (61)	118 (93)		
48-15	>10000	455 (60)		
48-17	1347 (102)	485 (99)		
48-19	1630 (67)	278 (66)		
48-23	4955 (123)	408 (91)		
48-31	6705 (128)	436 (96)		
48-33	5224 (46)	583 (52)		
48-35	7574 (100)	317 (38)		
48-39	78 (86)	9 (112)		
48-40	>10000	495 (89)		
48-41	421 (83)	62 (95)		
48-48	>10000	2695 (52)		
48-52	4773 (89)	843 (82)		
48-61	870 (56)	118 (72)		
48-64	4272 (104)	288 (85)		
48-66	7360 (100)	824 (81)		
48-69	>10000			
48-71	>10000	163 (54)		

<sup>a</sup> Medida usando el procedimiento de la prueba biológica, ejemplo 2 en el modo agonista; <sup>b</sup> Medida usando el procedimiento de la prueba biológica, ejemplo 3 en el modo antagonista; % de eficacia indicado en donde fuese determinable.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

Q es:

10

- 1) R<sup>10</sup>OC(=O)-;
- 2) un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>21</sup>;
- 3) un grupo de fórmula R<sup>30</sup>-L, en donde R<sup>30</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>31</sup>; o
- 4) un grupo de fórmula R<sup>40</sup>-L, en donde R<sup>40</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R<sup>41</sup>;

15

20

R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dialquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y {arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)} {alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)}amino, en donde los grupos arilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, CONH<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

25

R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, CONH<sub>2</sub>, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alquilcarbonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, metilo, CF<sub>3</sub>, metoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y CONH<sub>2</sub>;

30

R<sup>3</sup> es (1) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o (2) arilo, heteroarilo, arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), CF<sub>3</sub>, metoxi y CONH<sub>2</sub>;

35

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>10</sup> se selecciona de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y halocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

40

R<sup>30</sup> es un arilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;

R<sup>40</sup> es cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>) o heterociclilo;

45

R<sup>21</sup>, R<sup>31</sup> y R<sup>41</sup> se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cianoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO<sub>2</sub>H, alcocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), heterociclilo, R<sup>22</sup>R<sup>23</sup>NCO, R<sup>22</sup>R<sup>23</sup>NCOalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>22</sup>CONH, R<sup>22</sup>CONHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>22</sup>SO<sub>2</sub>NH, R<sup>22</sup>SO<sub>2</sub>NHalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>22</sup>R<sup>23</sup>N, R<sup>22</sup>R<sup>23</sup>Nalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde el arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) está opcionalmente sustituido con R<sup>25</sup>;

50

R<sup>22</sup> se selecciona de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcocarbonilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>24</sup>;

55

R<sup>23</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de R<sup>24</sup>;

R<sup>24</sup> se selecciona de halógeno, hidroxilo, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>25</sup> es hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o CO<sub>2</sub>H;

L es CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; e

Y es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), metilo, haloalquilo o metoxi.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Q es

1) R<sup>10</sup>OC(=O)-;

2) 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-piridon-4-ilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo o tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de R<sup>21</sup>;

3) fenilCH<sub>2</sub>, fenilCHMe, piridilCH<sub>2</sub>, furanilCH<sub>2</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>31</sup>; o

4) ciclohexilCH<sub>2</sub>, biciclo[3.1.0]hexilCH<sub>2</sub>, espiro[2,5]octilCH<sub>2</sub>, piperidinilCH<sub>2</sub>, pirrolidinilCH<sub>2</sub> y tetrahidropiranilCH<sub>2</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>41</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona de Me, -NH<sub>2</sub>, -NHMe y -NMe-4-metoxibencilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de (1) H, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OAc, CH<sub>2</sub>OMe y CH<sub>2</sub>NHAc o (2) 2-oxazolilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 2-tiazolilo y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de metilo, ciano, etoxicarbonilo y CONH<sub>2</sub>;

Y es H, F o Cl;

R<sup>3</sup> se selecciona de i-Pr, i-Bu, t-Bu, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(OMe)Me, c-Pr, c-hexilo, fenilo, 2-Cl-fenilo, 2-Br-fenilo, 2-Me-fenilo, 3-Cl-fenilo, 3-Me-fenilo, 4-F-fenilo, 4-Cl-fenilo, 4-Br-fenilo, bencilo, 4-metil-2-tiazolilo, CO<sub>2</sub>Me, CMe<sub>2</sub>OH y CH<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>OH;

R<sup>4</sup> es H o metilo;

R<sup>10</sup> se selecciona de i-Pr, t-Bu, i-Bu, t-BuCH<sub>2</sub>, bencilo, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CHMe, CF<sub>3</sub>CMe<sub>2</sub> y 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo;

R<sup>21</sup> se selecciona de F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, Me, i-Pr, c-Pr, C(=CH<sub>2</sub>)Me, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>Me, OMe, Oi-Pr, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)Me, CH(OH)Et, CH(OH)CF<sub>3</sub>, CMe<sub>2</sub>OH, CMe(OH)CF<sub>3</sub>, CH(OMe)CF<sub>3</sub>, CMe<sub>2</sub>CN, C(=O)H, C(=O)Me, SO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CONR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, CH<sub>2</sub>NHAc, CH<sub>2</sub>SMe, CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R<sup>25</sup> y 4,4-dimetil-2-oxazolidinilo;

R<sup>22</sup> se selecciona de H, Me, Et, n-Bu, t-Bu, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>t-Bu y N-t-BuOC(=O)-3-azetidino;

R<sup>23</sup> es hidrógeno, metilo, etilo o metoxi; o R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de azetidina o morfolina, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente de R<sup>24</sup>;

R<sup>24</sup> es F, OH, OMe o NH<sub>2</sub>;

R<sup>25</sup> es CO<sub>2</sub>H o CMe<sub>2</sub>OH;

R<sup>31</sup> se selecciona de F, Cl, Br, Me, i-Pr, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CMe(OH)CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Me y CMe<sub>2</sub>OH; y

R<sup>41</sup> se selecciona de F, OH, OMe, Me, i-Pr, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CMe<sub>2</sub>OH.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde

Q es piridilo o pirimidinilo, estando cada uno sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de R<sup>21</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona de metilo, NH<sub>2</sub> y NHMe;

R<sup>2</sup> es H, F o CH<sub>2</sub>OH; Y es H;

R<sup>3</sup> es i-Pr; y

R<sup>4</sup> es H.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

Q es 2-piridilo o 2-pirimidinilo, estando cada uno sustituido con un grupo CF<sub>3</sub> y opcionalmente sustituido con un segundo grupo seleccionado de R<sup>21</sup>; y

R<sup>1</sup> es metilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde al menos un R<sup>21</sup> es un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

6. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde

Q es fenilCH<sub>2</sub> o piridilCH<sub>2</sub>, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>31</sup>;

R<sup>1</sup> es metilo, NH<sub>2</sub> o NHMe;

R<sup>2</sup> es H, F o CH<sub>2</sub>OH;

Y es H;

R<sup>3</sup> se selecciona de i-Pr, fenilo y halofenilo; y

R<sup>4</sup> es H.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 6, en donde

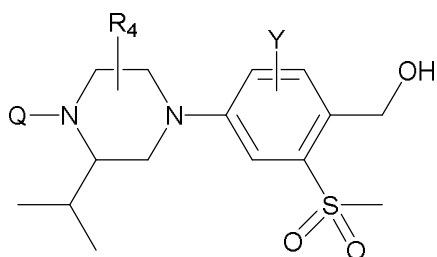
Q es fenilCH<sub>2</sub> o 3-piridilCH<sub>2</sub>, estando cada uno sustituido con un grupo CF<sub>3</sub> y opcionalmente sustituido con otro grupo seleccionado de R<sup>31</sup>;

R<sup>1</sup> es metilo; y  
R<sup>3</sup> es isopropilo.

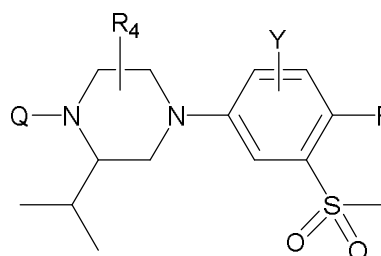
8. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde  
5 Q es ciclohexilCH<sub>2</sub>, piperidinilCH<sub>2</sub> o tetrahidropiranilCH<sub>2</sub>, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R<sup>41</sup>;  
R<sup>1</sup> es metilo, NH<sub>2</sub> o NHMe;  
R<sup>2</sup> es H, F o CH<sub>2</sub>OH;  
Y es H;  
10 R<sup>3</sup> es isopropilo, fenilo o halofenilo; y  
R<sup>4</sup> es H.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 u 8, en donde  
15 Q es ciclohexilCH<sub>2</sub>, 3-piperidinilCH<sub>2</sub> o 3-tetrahidropiranilCH<sub>2</sub>, estando cada uno sustituido con un grupo CF<sub>3</sub> y opcionalmente sustituido con otro grupo seleccionado de R<sup>41</sup>;  
R<sup>1</sup> es metilo; y  
R<sup>3</sup> es isopropilo.

- 20 10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de las fórmulas Ia o Ib:



Ia

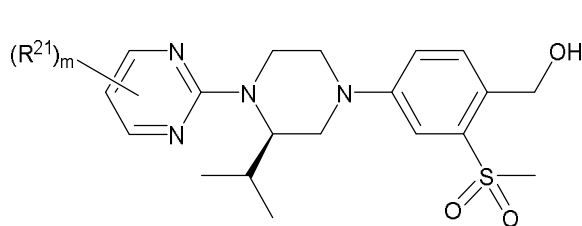


Ib

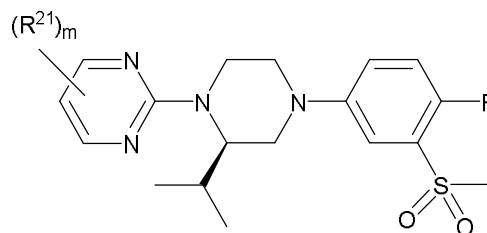
;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

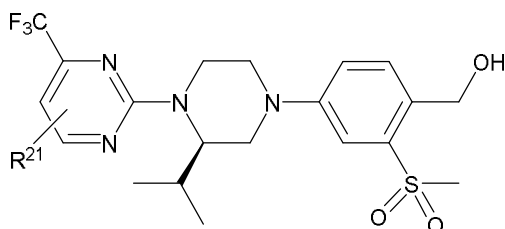
- 25 11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por las fórmulas estructurales Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii o Ij:



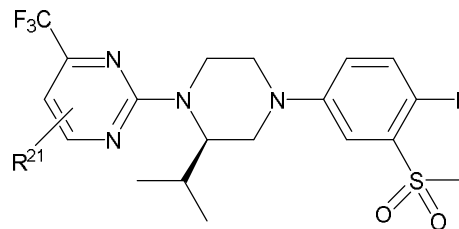
Ic



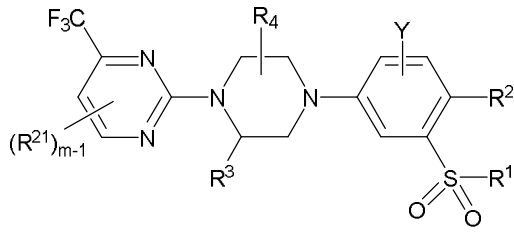
Id



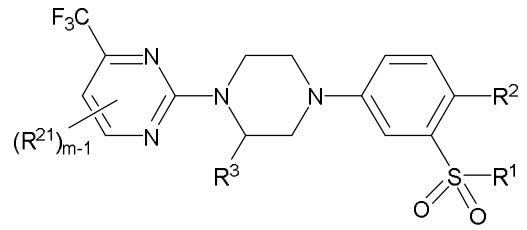
Ie



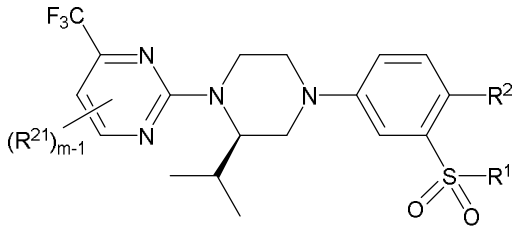
If



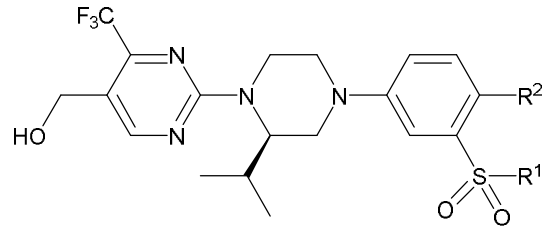
Ig



Ih



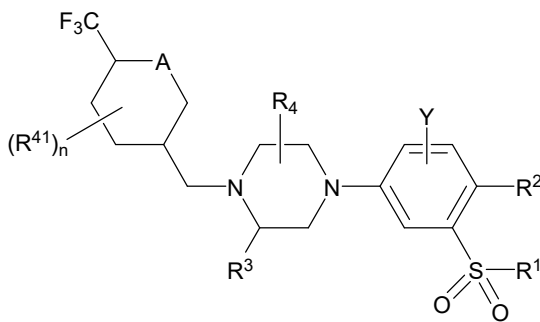
Ii



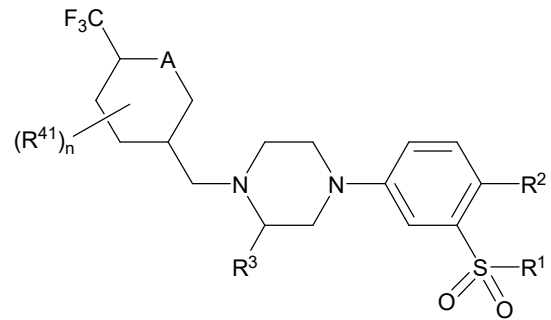
Ij

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1, 2 o 3.

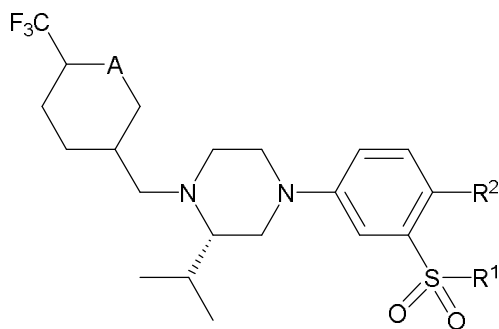
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por las fórmulas estructurales Ik, Il, Im, In, lo o Ip:



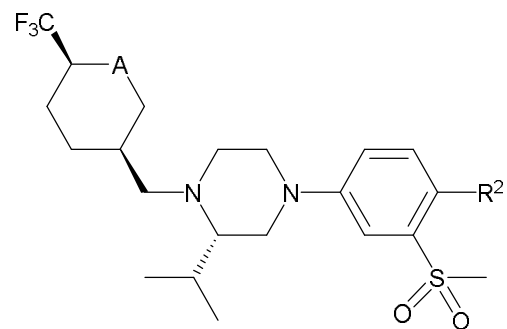
Ik



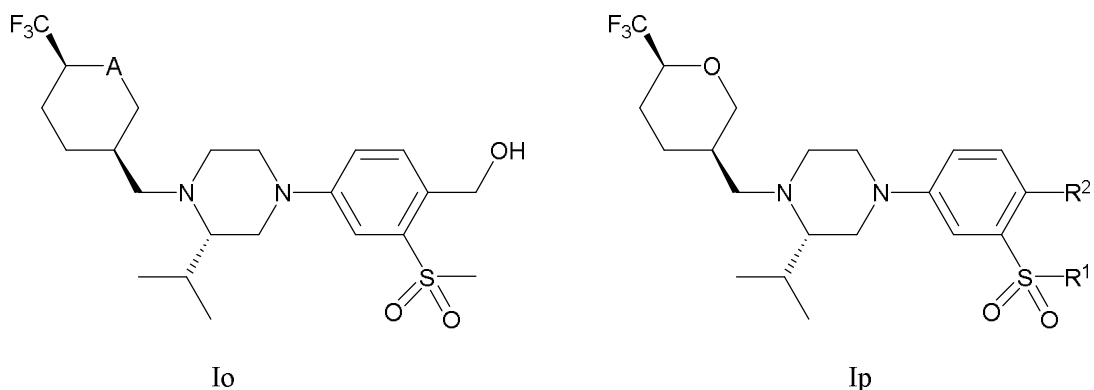
Il



Im



In



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0, 1 o 2; y A es CH<sub>2</sub>, NH, NMe u O.

- 5 13. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables y el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de acuerdo con la reivindicación 13, para usar en el tratamiento de un
- 10 sujeto con una enfermedad o un trastorno que se pueden tratar mediante la regulación positiva de la actividad de LXRs.
15. El compuesto o la composición para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad o el trastorno son un trastorno de los lípidos; cáncer; condición acneiforme de la piel; enfermedad inflamatoria de la piel; trastorno inmunológico; condición caracterizada por una función de barrera epidérmica perturbada; condición de diferenciación alterada o proliferación excesiva de la epidermis o de la membrana mucosa; enfermedad cardiovascular; patología de la retina y del nervio óptico; neuropatía degenerativa que ocurre en una enfermedad; enfermedad autoinmune; daño traumático a los sistemas nerviosos central o periférico; enfermedad neurodegenerativa; un proceso degenerativo debido al envejecimiento; o enfermedades o trastornos del riñón.