

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 912 295**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61K 31/4162** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**G01N 33/50** (2006.01)  
**C12N 9/04** (2006.01)  
**C07K 14/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2017** **PCT/US2017/065368**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2018** **WO18107060**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2017** **E 17877524 (3)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.02.2022** **EP 3552017**

54 Título: **Compuestos útiles como inhibidores de RIPK1**

30 Prioridad:

**09.12.2016 US 201662432412 P**  
**29.06.2017 US 201762526942 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.05.2022**

73 Titular/es:

**DENALI THERAPEUTICS INC. (100.0%)**  
**151 Oyster Point Boulevard, 2nd Floor**  
**South San Francisco, California 94080, US**

72 Inventor/es:

**ESTRADA, ANTHONY A.;**  
**FENG, JIANWEN A.;**  
**FOX, BRIAN;**  
**HU, CHENG;**  
**OSIPOV, MAKSIM;**  
**SWEENEY, ZACHARY K.;**  
**DE VICENTE FIDALGO, JAVIER y**  
**THOTTUMKARA, ARUN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 912 295 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

Compuestos útiles como inhibidores de RIPK1

La presente solicitud reivindica prioridad bajo la sección 119(e) del título 35 del U.S.C. de las solicitudes provisionales de EE. UU. 62/432.412, presentada el 9 de diciembre de 2016, y 62/526.942, presentada el 29 de junio de 2017.

## 5 CAMPO

La presente divulgación se refiere, en general, a compuestos y composiciones que son útiles para prevenir o detener la muerte y/o la inflamación celular, y al uso de dichos compuestos y composiciones en terapia.

## ANTECEDENTES

10 La muerte celular necrótica programada, también denominada necroptosis, es una forma de muerte celular en la que diversos estímulos, tales como TNF $\alpha$ , ciertos agonistas de receptores del tipo toll (TLR) e isquemia, pueden inducir necrosis celular. La necroptosis es una forma altamente inflamatoria de la muerte celular y se cree que es un factor causante importante de la patología en múltiples enfermedades degenerativas e inflamatorias. Estas enfermedades incluyen enfermedades neurodegenerativas, accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca coronaria e infarto de miocardio, enfermedades degenerativas retinianas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad renal, enfermedad hepática y otras.

15 La necrosis se caracteriza por la alteración de la membrana celular y los orgánulos, inflamación celular y alteración mitocondrial, seguido por lisis celular. Por tanto, las lisis celulares van acompañadas normalmente de una respuesta inflamatoria. Ahora se han entendido algunos de los acontecimientos bioquímicos subyacentes en este proceso y se ha mostrado que la actividad de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor es importante para las células que experimentan necroptosis. Además, también se conoce que esta actividad promueve la liberación de mediadores inflamatorios, tales como TNF  $\alpha$ , de células que pueden inducir inflamación y también promueven necroptosis adicionales. Por lo tanto, la identificación y la preparación de moléculas de bajo peso molecular que previenen la muerte celular necrótica y/o la inflamación mediante la inhibición de este o por otros mecanismos puede proporcionar compuestos útiles para la intervención terapéutica en enfermedades caracterizadas por muerte celular necrótica y/o inflamación.

Aunque se ha hecho un progreso, sigue existiendo la necesidad en la técnica de compuestos mejorados para prevenir y tratar enfermedades que implican la muerte celular y/o la inflamación. La presente divulgación proporciona estos beneficios y beneficios relacionados.

## SUMARIO

30 En el presente documento se proporcionan compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor. La divulgación también proporciona composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos y métodos de preparación de los compuestos. La divulgación proporciona además compuestos o composiciones de los mismos para su uso en terapia, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada por la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor.

35 La invención es como se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. En ciertos aspectos, se proporciona un compuesto de la fórmula Ib como se define en el presente documento, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas I-XX, o subfórmulas de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo. En ciertos aspectos, se proporciona un compuesto como se muestra en la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo. En ciertos aspectos, se proporciona un compuesto como se muestra en la Tabla 2 o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo. En el presente documento también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, y un excipiente.

45 En el presente documento se proporcionan compuestos y composiciones para su uso en medicina. En ciertas realizaciones, los compuestos y las composiciones son para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor.

50 En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa, degeneración macular, pancreatitis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, espondiloartritis, gota, SoJIA, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípido, vasculitis, osteoartritis, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria, nefritis, celiaquía, ITP autoinmunitaria, rechazo de trasplante, lesión de órganos sólidos por isquemia-reperfusión, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades alérgicas,

asma, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de la interleucina-1, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, o peridontitis. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno es traumatismo, isquemia, accidente cerebrovascular, infarto cardíaco, infección, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Krabbe, septicemia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad degenerativa retiniana, glaucoma, degeneración macular senil, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad inflamatoria del intestino. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, enfermedad con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson o atrofia muscular espinal. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno es lesión cerebral, lesión de la médula espinal, demencia, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA/ enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades de la poliglutamina (poliQ), accidente cerebrovascular, enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral o un trastorno priónico.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción expone realizaciones a modo de ejemplo de la presente tecnología. Se deberá reconocer, sin embargo, que dicha descripción no está prevista como una limitación del alcance de la presente divulgación, sino que en su lugar proporciona una descripción de realizaciones a modo de ejemplo.

### 1. Definiciones

Como se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras, frases y símbolos pretenden tener, en general, los significados que se exponen a continuación, excepto hasta el punto que el contexto en que se usan indique de otro modo.

Se usa un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo,  $-C(O)NH_2$  se une mediante el átomo de carbono. Un guión en la parte delantera o extremo de un grupo químico es una cuestión de comodidad; los grupos químicos pueden ser representados con o sin uno o más guiones sin perder su significado habitual. Una línea ondulada o una línea discontinua dibujada a través de una línea en una fórmula indica un punto de unión especificado de un grupo. A menos que se requiera químicamente o estructuralmente, no se indica ni implica direccionalidad ni estereoquímica por el orden en que se escribe o nombra un grupo químico.

El sufijo "C<sub>u-v</sub>" indica que el grupo precedente tiene desde u hasta v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" indica que el grupo alquilo tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono.

Referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro en sí. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada  $\pm 10\%$ . En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada  $\pm 5\%$ . En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada  $\pm 1\%$ . Por tanto, al término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Por tanto, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias al plural, a menos que el contexto lo imponga claramente de otro modo. Por lo tanto, por ejemplo, referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y referencia a "el ensayo" incluye referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado sin ramificar o ramificado. Como se usa en el presente documento, alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-20</sub>), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-12</sub>), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-8</sub>), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-6</sub>) o 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-4</sub>). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo.

Cuando un resto alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por el nombre químico o se identifica por la fórmula molecular, todos los isómeros de posición que tienen ese número de carbonos pueden estar englobados; así, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo (es decir,  $-(CH_2)_3CH_3$ ), sec-butilo (es decir,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), isobutilo (es decir,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ) y terc-butilo (es decir,  $-C(CH_3)_3$ ); y "propilo" incluye n-propilo (es decir,  $-(CH_2)_2CH_3$ ) e isopropilo (es decir,  $-CH(CH_3)_2$ ).

Se pueden usar ciertos nombres químicos alternativos comúnmente usados. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también se puede denominar un grupo "alquilenilo" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arilenilo" o un grupo "arilenilo", respectivamente. Por tanto, a menos que se indique explícitamente de otro modo, donde las combinaciones de grupos se denominan en el presente documento como un resto, por ejemplo, arilalquilo o aralquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el que el resto está unido al resto de la molécula.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2-20</sub>), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2-8</sub>), 2 a 6 átomos

de carbono (es decir, alqueno  $C_{2-6}$ ) o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alqueno  $C_{2-4}$ ). Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

- 5 "Alquino" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono (es decir, alquino  $C_{2-20}$ ), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino  $C_{2-8}$ ), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquino  $C_{2-6}$ ) o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquino  $C_{2-4}$ ). El término "alquino" también incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace.

"Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

"Alcoxialquilo" se refiere al grupo "alquil-O-alquilo".

- 10 "Alquiltio" se refiere al grupo "alquil-S-".

"Acilo" se refiere a un grupo  $-C(O)R$ , en donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetil-carbonilo y benzoilo.

- 15 "Amido" se refiere a tanto un grupo "C-amido" que se refiere al grupo  $-C(O)NR^yR^z$  como a un grupo "N-amido" que se refiere al grupo  $-NR^yC(O)R^z$ , en donde  $R^y$  y  $R^z$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento.

- 20 "Amino" se refiere al grupo  $-NR^yR^z$  en donde  $R^y$  y  $R^z$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento.

"Amidino" se refiere a  $-C(NR)(NR_2)$ , en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento.

- 25 "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) que incluye sistemas condensados. Como se usa en el presente documento, arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono del anillo (es decir, arilo  $C_{6-20}$ ), 6 a 18 átomos del anillo de carbono (es decir, arilo  $C_{6-18}$ ), 6 a 12 átomos del anillo de carbono (es decir, arilo  $C_{6-12}$ ) o 6 a 10 átomos del anillo de carbono (es decir, arilo  $C_{6-10}$ ). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. Arilo, sin embargo, no engloba o solapa de ningún modo con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo están condensados con un heteroarilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo. Si uno o más grupos arilo están condensados con un heterociclilo, el sistema de anillos resultante es heterociclilo.

"Aralquilo" o "aralquilo" se refiere al grupo "aril-alquil-".

- 35 "Carbamoilo" se refiere a tanto un grupo "O-carbamoilo" que se refiere al grupo  $-O-C(O)NR^yR^z$  y como a un grupo "N-carbamoilo" que se refiere al grupo  $-NR^yC(O)OR^z$ , en donde  $R^y$  y  $R^z$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento.

- 40 "Carboxil éster" o "éster" se refieren a tanto  $-OC(O)R$  como a  $-C(O)OR$ , en donde R es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento.

- 45 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un único anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos condensados, puenteados y espiro. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalqueno (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace). Como se usa en el presente documento, cicloalquilo tiene desde 3 hasta 20 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-20}$ ), 3 a 15 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), 3 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-12}$ ), 3 a 10 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-10}$ ), 3 a 8 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-8}$ ) o 3 a 6 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-6}$ ). Cicloalquilo también incluye "espiro-cicloalquilo" cuando existen dos posiciones para sustitución en el mismo átomo de carbono. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. Además, el término cicloalquilo pretende englobar cualquier anillo no aromático que se pueda condensar con un anillo de arilo, independientemente de la unión al resto de la molécula.

"Cicloalquilalquilo" se refiere al grupo "cicloalquil-alquil-".

"Guanidino" se refiere a  $\text{-NRC(NR)(NR}_2\text{)}$ , en donde cada R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento.

5 "Imino" se refiere a un grupo  $\text{-C(NR)R}$ , en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento.

"Imido" se refiere a un grupo  $\text{-C(O)NRC(O)R}$ , en donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento.

10 "Halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sin ramificar o ramificado como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) están sustituidos con un halógeno. Por ejemplo, donde un resto está sustituido con más de un halógeno, se puede denominar usando un prefijo correspondiente al número de restos de halógeno unidos. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no son necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

"Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) están sustituidos con un halógeno.

20 "Hidroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) están sustituidos con un grupo hidroxilo.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen cada uno independientemente con el mismo grupo heteroatómico o diferente, siempre que el punto de unión con el resto de la molécula sea mediante un átomo de carbono. El término "heteroalquilo" incluye cadena saturada sin ramificar o ramificada que tiene carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden estar sustituidos independientemente con el mismo grupo heteroatómico o diferente. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan a,  $\text{-NR-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-S(O)-}$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{-}$  y similares, donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen  $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{SCH}_3$  y  $\text{-CH}_2\text{NRCH}_3$ , donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento. Como se usa en el presente documento, heteroalquilo incluye 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono; y 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo.

35 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático (por ejemplo, un sistema de anillos de 5-14 miembros) que tiene un único anillo, múltiples anillos o múltiples anillos condensados, con uno o más heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, heteroarilo incluye 1 a 20 átomos de carbono del anillo (es decir, heteroarilo  $\text{C}_{1-20}$ ), 1 a 13 átomos de carbono del anillo (es decir, heteroarilo  $\text{C}_{3-12}$ ), 3 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, heteroarilo  $\text{C}_{3-9}$ ) o 3 a 8 átomos del anillo de carbono (es decir, heteroarilo  $\text{C}_{3-8}$ ); y 1 a 6 heteroátomos, 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos de anillo, 1 a 2 heteroátomos de anillo o 1 heteroátomo de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). Los ejemplos de los anillos de heteroarilo condensados incluyen, pero no se limitan a, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo e imidazo[1,5-a]piridinilo, donde el heteroarilo se puede unir mediante cualquier anillo del sistema condensado. Cualquier anillo aromático, que tiene un único anillo condensado o múltiples anillos condensados, que contiene al menos un heteroátomo, se considera un heteroarilo independientemente de la unión con el resto de la molécula (es decir, mediante uno cualquiera de los anillos condensados). El heteroarilo no engloba ni se solapa con arilo como se ha definido anteriormente.

"Heteroarilalquilo" se refiere al grupo "heteroaril-alquil-".

"Heterociclilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o más heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterociclilo" incluye grupos heterocicloalqueno (es decir, grupo heterociclilo que tiene al menos un doble enlace), grupos heterociclilo puenteados, grupos heterociclilo condensados y grupos espiro-heterociclilo. Un heterociclilo puede ser un único anillo o múltiples anillos en donde los múltiples anillos se pueden condensar, puentear o ser espiro, y puede comprender uno o más restos oxo ( $C=O$ ) o N-óxido ( $N-O-$ ). Cualquier anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, independientemente de la unión (es decir, se puede unir mediante un átomo de carbono o un heteroátomo). Además, el término heterociclilo pretende englobar cualquier anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo, anillo que puede estar fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, independientemente de la unión con el resto de la molécula. Como se usa en el presente documento, heterociclilo tiene 2 a 20 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo  $C_{2-20}$ ), 2 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo  $C_{2-12}$ ), 2 a 10 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo  $C_{2-10}$ ), 2 a 8 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo  $C_{2-8}$ ), 3 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo  $C_{3-12}$ ), 3 a 8 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo  $C_{3-8}$ ) o 3 a 6 átomos de carbono del anillo (es decir, heterociclilo  $C_{3-6}$ ); que tiene 1 a 5 heteroátomos de anillo, 1 a 4 heteroátomos de anillo, 1 a 3 heteroátomos de anillo, 1 a 2 heteroátomos de anillo o 1 heteroátomo de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen dioxolano, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolino, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los ejemplos de los anillos espiro-heterociclilo incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo y 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptanilo. Los ejemplos de los anillos heterociclilo condensados incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolinilo e isoindolinilo, donde el heterociclilo se puede unir mediante cualquier anillo del sistema condensado.

"Heterociclilalquilo" se refiere al grupo "heterociclil-alquil-".

"Oxima" se refiere al grupo  $-CR(=NOH)$  en donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento.

"Sulfonilo" se refiere al grupo  $-S(O)_2R$ , donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento. Los ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

"Sulfinilo" se refiere al grupo  $-S(O)R$ , donde R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento. Los ejemplos de sulfinilo son metilsulfinilo, etilsulfinilo, fenilsulfinilo y toluenosulfinilo.

"Sulfonamido" se refiere a los grupos  $-SO_2NRR$  y  $-NRSO_2R$ , donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente, como se define en el presente documento.

"Alquilsulfonilo" se refiere al grupo  $-S(O)_2R$ , donde R es alquilo.

"Alquilsulfinilo" se refiere al grupo  $-S(O)R$ , donde R es alquilo.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el acontecimiento o circunstancia posteriormente descrito puede o puede no ocurrir y que la descripción incluye casos donde dicho acontecimiento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por tanto, el término "sustituido opcionalmente" se refiere a uno cualquiera o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) en el átomo designado o el grupo puede o puede no estar sustituido con un resto distinto de hidrógeno.

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alqueno, alquinilo, alquileo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y/o heteroalquilo) en donde al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un enlace con un átomo no de hidrógeno, tal como, pero no se limita a, alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, alquiltio, acilo, amido, amino, amidino, arilo, aralquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, carboxil éster, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, guanadino, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidracina, hidrazona, imino, imido, hidroxilo, oxo, oxima, nitro, sulfonilo, sulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tiocianato, ácido sulfínico, ácido sulfónico, sulfonamido, tiol, tioxo, N-óxido o  $-Si(R^{100})_3$ , en donde cada  $R^{100}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquileo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, hidroxialquilo y/o alcoxialquilo), en donde al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un enlace con un átomo no de hidrógeno, tal como, pero no se limita a: un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br y I; un alqueno, un grupo haloalqueno, un grupo alquinilo, un grupo haloalquinilo, un grupo cíclico, tal como un grupo arilo, heteroarilo,

cicloalquilo o heterociclilo, un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tior, grupos tioalquilo, grupos tiohaloalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) están sustituidos con un enlace de orden superior (por ejemplo, un doble o triple enlace) con un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, formilo, carboxilo, carbonato y éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos.

En ciertas realizaciones, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) se sustituyen independientemente con deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo,  $-NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(=O)R^h$ ,  $-NR^gC(=O)NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(=O)OR^h$ ,  $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$ ,  $-C(=O)R^g$ ,  $-C(=O)OR^g$ ,  $-OC(=O)OR^g$ ,  $-OC(=O)R^g$ ,  $-C(=O)NR^gR^h$ ,  $-OC(=O)NR^gR^h$ ,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(=O)R^g$ ,  $-S(=O)_2R^g$ ,  $-OS(=O)_{1-2}R^g$ ,  $-S(=O)_{1-2}OR^g$ ,  $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $=NSO_2R^g$ ,  $=NOR^g$ ,  $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$  o  $-OCF_3$ . "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) están sustituidos con  $-C(=O)R^g$ ,  $-C(=O)OR^g$ ,  $-C(=O)NR^gR^h$ ,  $-CH_2SO_2R^g$ ,  $-CH_2SO_2NR^gR^h$ . "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) están sustituidos con  $-NR^gS(O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $-CH_2S(O)R^g$ ,  $-CH_2S(O)NR^gR^h$ ,  $-OC(=O)OR^g$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$  o  $-OCF_3$ . "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) están sustituidos con un enlace con un grupo amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tio, halógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo y/o heteroarilalquilo. En lo anterior,  $R^g$  y  $R^h$  y  $R^i$  son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo y/o heteroarilalquilo, o dos de  $R^g$  y  $R^h$  y  $R^i$  se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclilo sustituido opcionalmente con oxo, halo o alquilo sustituido opcionalmente con oxo, halógeno, amino, hidroxil o alcoxi. En una realización, cada uno de dicho hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo y/o heteroarilalquilo están sustituidos independientemente opcionalmente con uno o más (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) oxo, alquilo, halógeno, amino, hidroxilo o alcoxi. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar sustituido opcionalmente con uno o más (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) de los sustituyentes anteriores.

Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega definiendo los sustituyentes con sustituyentes adicionales añadidos hasta el infinito (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que está él mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, que está además sustituido con un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están previstos para inclusión en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, el máximo número de sustituciones en serie en los compuestos descritos en el presente documento es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con dos otros grupos arilo sustituidos están limitadas a ((aril sustituido)aril sustituido)arilo sustituido. Similarmente, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 flúor o grupos heteroarilo que tienen dos átomos de anillo de oxígeno adyacentes). Dichos patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos por el experto. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en el presente documento. A menos que se especifique lo contrario, donde un grupo se describe como sustituido opcionalmente, cualquier sustituyente del grupo está él mismo sin sustituir. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) que incluyen hidroxil, halógeno, alcoxi, acilo, oxo, amino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En ciertas realizaciones, el uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) pueden estar además sustituidos con halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxil, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En ciertas realizaciones, los sustituyentes pueden estar además sustituidos con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxil, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sin sustituir.

Cualquier compuesto o fórmula dado en el presente documento también pretende representar formas sin marcar, así como formas isotópicamente marcadas, de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos desvelados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tal como  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{13}N$ ,  $^{15}N$ ,  $^{15}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{18}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$ ,  $^{36}Cl$ ,  $^{123}I$  y  $^{125}I$ , respectivamente. Diversos compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3H$ ,  $^{13}C$  y  $^{14}C$ . Dichos compuestos isotópicamente marcados pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de la reacción, técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (TEP) o tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT) que incluyen ensayos de distribución en tejido del fármaco o sustrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

La divulgación también incluye "análogos deuterados" de los compuestos descritos en el presente documento en los que desde 1 hasta n hidrógenos unidos a un átomo de carbono está/n sustituidos con deuterio, en los que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos presentan elevada resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto cuando se administran a un mamífero, particularmente a un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos (por ejemplo, uno a cinco o uno a tres) se han sustituido por deuterio.

Los compuestos terapéuticos de la divulgación marcados o sustituidos con deuterio pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo y farmacocinética del fármaco), que se relacionan con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo elevada semivida *in vivo*, requisitos de dosis reducida y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  puede ser útil para PET o SPECT u otros estudios de obtención de imágenes. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación se pueden preparar, en general, llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado con un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en un compuesto descrito en el presente documento.

La concentración de dicho isótopo más pesado, en concreto deuterio, se puede definir por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente divulgación, cualquier átomo no específicamente designado como isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se establezca de otro modo, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de la presente divulgación, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.

En muchos casos, los compuestos de la presente divulgación son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a ellos.

También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautómeras y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas farmacéuticas y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado y que no son biológicamente o de otro modo no deseables. "Sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una disolución de la sal de ácido. En cambio, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, se pueden producir disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la disolución con un ácido, según procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos de base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que se pueden usar para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Asimismo, se pueden preparar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas (es decir,  $\text{NH}_2(\text{alquilo})$ ), dialquilaminas (es decir,  $\text{HN}(\text{alquilo})_2$ ), trialquilaminas (es decir,  $\text{N}(\text{alquilo})_3$ ), alquil sustituido-aminas (es decir,  $\text{NH}_2(\text{alquilo sustituido})$ ), di(alquil sustituido)-aminas (es decir,  $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})_2$ ), tri(alquil sustituido)-aminas (es decir,  $\text{N}(\text{alquilo sustituido})_3$ ), alquenilaminas (es decir,  $\text{NH}_2(\text{alquenilo})$ ), dialquenilaminas (es decir,  $\text{HN}(\text{alquenilo})_2$ ), trialquenilaminas (es decir,  $\text{N}(\text{alquenilo})_3$ ), alquenil sustituido-aminas (es decir,  $\text{NH}_2(\text{alquenilo sustituido})$ ), di(alquenil sustituido)-aminas (es decir,  $\text{HN}(\text{alquenilo sustituido})_2$ ), tri(alquenil sustituido)-aminas (es decir,  $\text{N}(\text{alquenilo sustituido})_3$ ), mono-, di- o tricicloalquilaminas (es decir,  $\text{NH}_2(\text{cicloalquilo})$ ,  $\text{HN}(\text{cicloalquilo})_2$ ,  $\text{N}(\text{cicloalquilo})_3$ ), mono-, di- o triarilaminas (es decir,  $\text{NH}_2(\text{arilo})$ ,  $\text{HN}(\text{arilo})_2$ ,  $\text{N}(\text{arilo})_3$ ) o aminas mixtas, etc. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto descrito en el presente documento y agua.



Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la divulgación. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, un experto habitual en la técnica entiende que los compuestos comprenden tanto los tautómeros de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

Los compuestos desvelados en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. La divulgación pretende incluir todos aquellos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*)-, ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. Asimismo, también se pretenden incluir todas las formas tautómeras.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente divulgación contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Los "diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

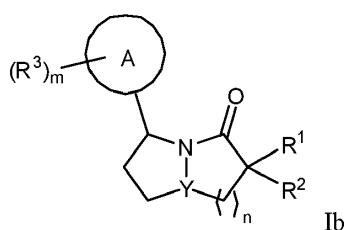
Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "excipiente" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y similares. Se conoce bien en la técnica el uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas. Excepto en la medida de que algún medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar principios activos suplementarios en las composiciones.

El término "enfermedad de células necróticas" se refiere a enfermedades asociadas a o provocadas por necrosis celular. Las enfermedades de células necróticas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, enfermedades agudas, tales como traumatismo, isquemia, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, choque séptico inducido por la toxina letal del carbunco, muerte celular inducida por LPS y muerte de linfocitos T inducida por el VIH que conduce a inmunodeficiencia. El término "enfermedad de células necróticas" también incluye, pero no se limita a, enfermedades neurodegenerativas crónicas, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, encefalopatías infecciosas, demencia, tal como demencia asociada al VIH. El término "enfermedad de células necróticas" también incluye, pero no se limita a, enfermedades tales como enfermedad inflamatoria del intestino y enfermedad renal aguda y crónica que se caracterizan por inflamación y muerte celular.

Los nombres químicos usados en el presente documento se generan usando los programas de nomenclatura del software MarvinSketch Versión 6.1.6 (ChemAxon) o ChemDraw Ultra Versión 13.0.

## 2. Compuestos

Se proporcionan compuestos de la fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros de los mismos para su uso en terapia, en donde:

Y es N o CH;

5 n es 1 o 2;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heterociclilo;

10 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>1</sup>; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;

en donde el cicloalquilo C<sub>3-10</sub> se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>2</sup>;

15 R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, -OR<sup>5</sup>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -OC(=O)OR<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OC(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>4</sup>, -OS(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup> o -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>3</sup>;

20 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> en cada caso son independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>4</sup>; o

25 dos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo; en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>5</sup>;

30 cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -OC(=O)OR<sup>11</sup>, -OC(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>12</sup> o -NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>12</sup>;

35 en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

40 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> en cada caso son independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>11</sup>; o

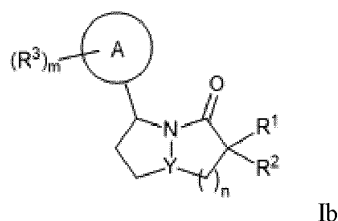
dos de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo; en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>12</sup>; y

cada uno de Z<sup>11</sup> y Z<sup>12</sup> es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o alquilo C<sub>1-12</sub>; en donde el alquilo C<sub>1-12</sub> se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres halógeno, hidroxilo, amino u oxo.

45 En ciertas realizaciones, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>1</sup>; o

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-10</sub> se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>2</sup>.

También se proporciona un compuesto de la fórmula Ib:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en donde:
- Y es N o CH;
- n es 1 o 2;
- m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heterociclilo;
- 10 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>1</sup>; o
- 15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-10</sub> se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>2</sup>;
- R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, -OR<sup>5</sup>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -OC(=O)OR<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OC(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>4</sup>, -OS(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup> o -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>3</sup>;
- 20
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> en cada caso son independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>4</sup>; o
- 25
- dos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo; en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>5</sup>;
- 30
- cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -OC(=O)OR<sup>11</sup>, -OC(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>12</sup> o -NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>12</sup>; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y
- 35
- R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> en cada caso son independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>11</sup>; o
- 40
- dos de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo; en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>12</sup>;

en donde cada uno de  $Z^{11}$  y  $Z^{12}$  es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o alquilo  $C_{1-12}$ ; en donde el alquilo  $C_{1-12}$  se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres halógeno, hidroxilo, amino u oxo, a condición de que

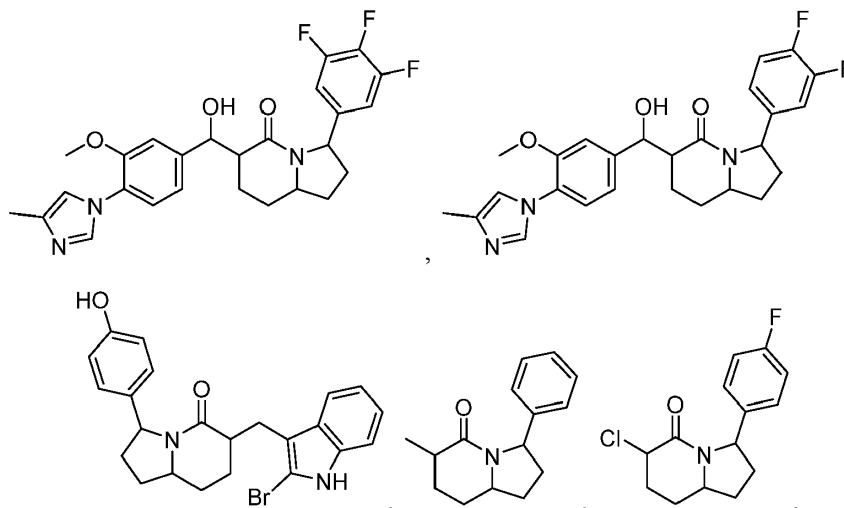
cuando  $n$  sea 1,  $Y$  sea  $CH$ , y ambos de  $R^1$  y  $R^2$  sean hidrógeno, entonces  $A$  no sea heterociclilo sustituido con oxo; y

cuando  $n$  sea 2,  $Y$  sea  $CH$  y uno de  $R^1$  o  $R^2$  sea yodo, o ambos de  $R^1$  o  $R^2$  sean hidrógeno, entonces  $A$  no sea 4-clorofenilo, 2,6-difluoropiridin-3-ilo, fenilo ni fenilo sustituido con 1, 2 o 3 flúor, y el compuesto no se elija de (3R,8aR)-6-cloro-3-(4-fluorofenil)hexahidroindolizina-5(1H)-ona; (3R,6S,8aS)-6-metil-3-fenilhexahidroindolizina-5(1H)-ona; hexahidro-6-metil-3-fenil-5(1H)-indolizina; y 6-[(2-bromo-1H-indol-3-il)metil]hexahidro-3-(4-hidroxifenil)-5(1H)-indolizina.

En ciertas realizaciones, el compuesto no es hexahidro-6-metil-3-fenil-5(1H)-indolizina, 6-[(2-bromo-1H-indol-3-il)metil]hexahidro-3-(4-hidroxifenil)-5(1H)-indolizina, ni un estereoisómero del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto no es hexahidro-6-[hidroxil[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metil]-3-(3,4,5-trifluorofenil)-5(1H)-indolizina, 3-(3,4-difluorofenil)hexahidro-6-[hidroxil[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]metil]-5(1H)-indolizina, ni un estereoisómero del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto no es



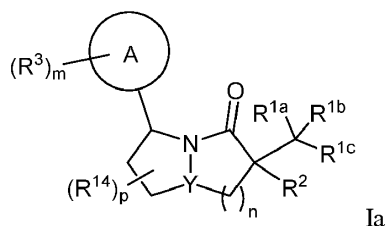
ni un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero del mismo.

En ciertas realizaciones,  $R^1$  es  $-C(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$ , en donde cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , alcoxi  $C_{1-12}$ , haloalquilo  $C_{1-12}$ , haloalcoxi  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, arilo, heteroarilo,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{11}$ ,  $-OC(=O)OR^{11}$ ,  $-OC(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-S(=O)_{1-2}R^{11}$ ,  $-S(=O)_{1-2}OR^{11}$ ,  $-S(=O)_{1-2}NR^{11}$ ,  $-NR^{11}S(=O)_{1-2}R^{12}$ ,  $-NR^{11}S(=O)_{1-2}NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}C(=O)R^{12}$  o  $-NR^{11}C(=O)OR^{12}$ ; en donde cada alquilo  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , alcoxi  $C_{1-12}$ , haloalquilo  $C_{1-12}$ , haloalcoxi  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres  $Z^7$ ;

$Z^7$  es deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, azido, oxo, alquilo  $C_{1-12}$ , alcoxi  $C_{1-12}$ , haloalquilo  $C_{1-12}$ , haloalcoxi  $C_{1-12}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, arilo o heteroarilo; y

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son como se definen en el presente documento.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos de la fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros de los mismos, en donde:

Y es N o CH;

5 n es 1 o 2;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

p es 0;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heterociclilo;

10 cada uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -OC(=O)R<sup>11</sup>, -OC(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>12</sup> o -NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>12</sup>; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye  
15 opcionalmente con uno, dos o tres Z<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>1</sup>; o

20 cualesquiera dos de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> o R<sup>1c</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heterociclilo; en donde el cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>2</sup>;

25 R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, -OR<sup>5</sup>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OC(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>4</sup>, -OS(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup> o -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>3</sup>;

30 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> en cada caso son independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>1-12</sub>, alquino C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>1-12</sub>, alquino C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>4</sup>; o

35 dos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo; en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>5</sup>;

40 cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -OC(=O)R<sup>11</sup>, -OC(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>12</sup> o -NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>12</sup>;

45 en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

$Z^7$  es deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, azido, oxo, alquilo  $C_{1-12}$ , alcoxi  $C_{1-12}$ , haloalquilo  $C_{1-12}$ , haloalcoxi  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{2-12}$ , alquinilo  $C_{2-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, arilo o heteroarilo;

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  en cada caso son independientemente alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{1-12}$ , alquinilo  $C_{1-12}$ , alcoxi  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo  $C_{1-12}$ , alquenilo  $C_{1-12}$ , alquinilo  $C_{1-12}$ , alcoxi  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco  $Z^{11}$ ; o

dos de  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo; en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco  $Z^{12}$ ; y

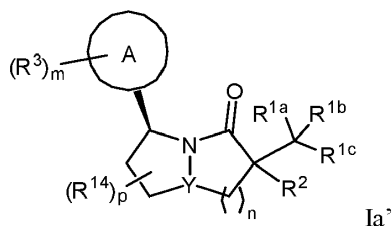
cada uno de  $Z^{11}$  y  $Z^{12}$  es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o alquilo  $C_{1-12}$ ; en donde el alquilo  $C_{1-12}$  se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres halógeno, hidroxilo, amino u oxo.

En ciertas realizaciones, el compuesto no es hexahidro-6-metil-3-fenil-5(1H)-indolizina, 6-[(2-bromo-1H-indol-3-il)metil]hexahidro-3-(4-hidroxifenil)-5(1H)-indolizina, ni un estereoisómero del mismo.

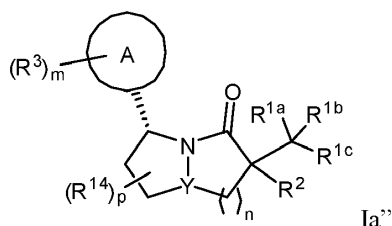
En ciertas realizaciones, cuando  $n$  es 1,  $Y$  es CH y uno de  $R^1$  y  $R^2$  es yodo, ambos de  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno, o uno de  $R^1$  y  $R^2$  es alquenilo, entonces  $A$  no es 3,4-difluorofenilo, y cuando  $n$  es 1,  $Y$  es CH, ambos de  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno, entonces  $A$  no es heterociclilo sustituido con oxo.

En ciertas realizaciones, cuando  $n$  es 2,  $Y$  es CH y uno de  $R^1$  o  $R^2$  es yodo, o ambos de  $R^1$  o  $R^2$  son hidrógeno, entonces  $A$  no es 4-clorofenilo, 2,6-difluoropiridin-3-ilo, fenilo ni fenilo sustituido con 1, 2 o 3 flúor, y el compuesto no es (3R,8aR)-6-cloro-3-(4-fluorofenil)hexahidroindolizina-5(1H)-ona; (3R,6S,8aS)-6-metil-3-fenilhexahidroindolizina-5(1H)-ona; ni (3R,6R,8aS)-6-[(2-bromo-1H-indol-3-il)metil]-3-(4-hidroxifenil)hexahidroindolizina-5(1H)-ona.

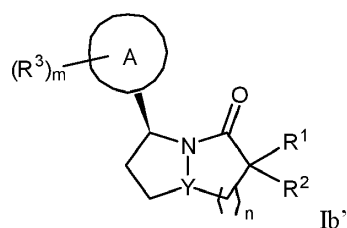
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ia':



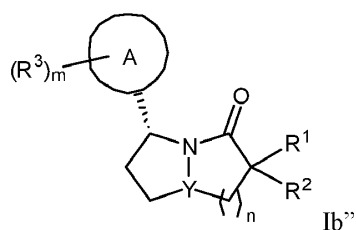
donde  $A$ ,  $Y$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento, y  $p$  es 0. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ia'':



donde  $A$ ,  $Y$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento, y  $p$  es 0. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ib':

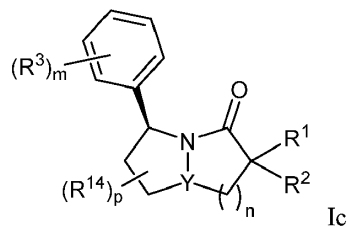


donde A, Y, n, m,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ib'':

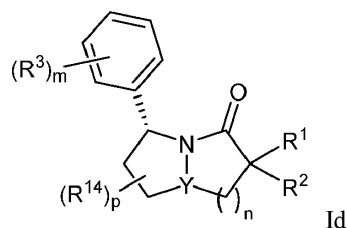


donde A, Y, n, m,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento.

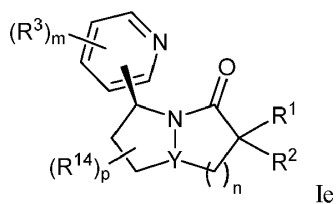
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ic:



donde Y, n, m,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento, y p es 0. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Id:

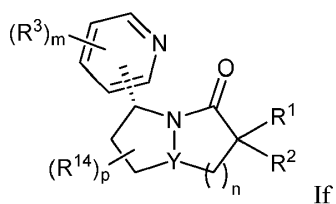


donde Y, n, m,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento, y p es 0. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ie:



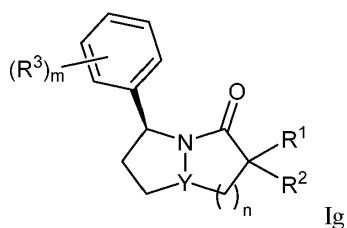
donde Y, n, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento, y p es 0. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula If:

5



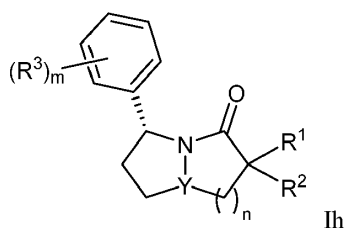
donde Y, n, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento, y p es 0. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ig:

10



donde Y, n, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ih:

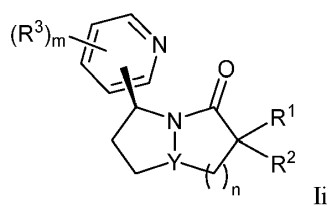
15



donde Y, n, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ii:

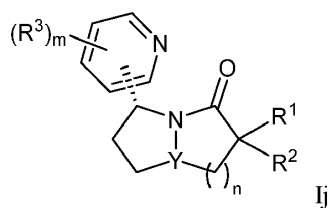
20





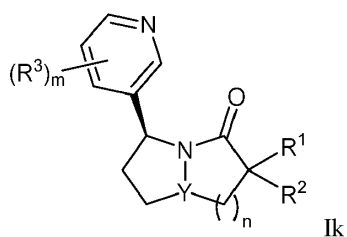
donde Y, n, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ij:

5



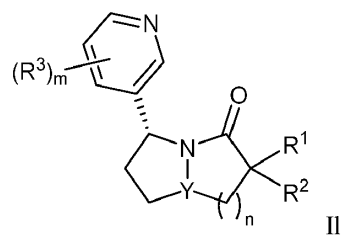
donde Y, n, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Ik:

10



donde Y, n, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula II:

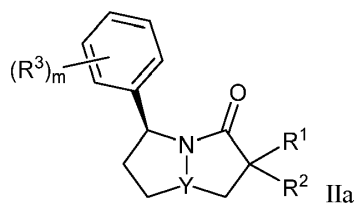
15



donde Y, n, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento.

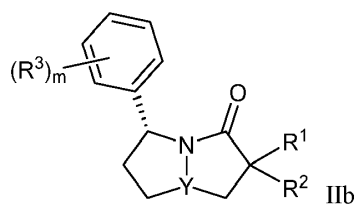
En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIa:

20



donde Y, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIb:

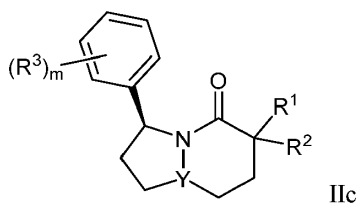
5



donde Y, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento.

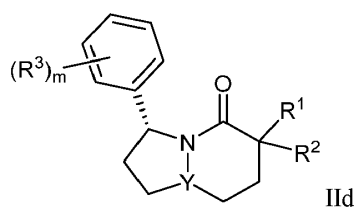
En ciertas realizaciones, n es 2. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIc:

10



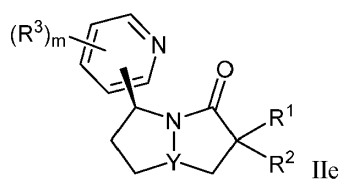
donde Y, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IId:

15



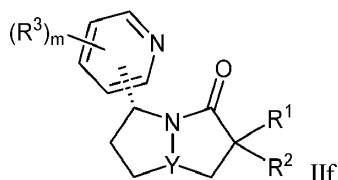
donde Y, m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIe:

20



donde Y, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula II<sub>f</sub>:

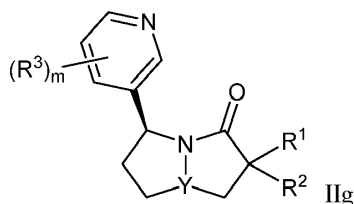
5



donde Y, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento.

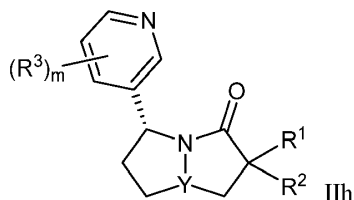
En ciertas realizaciones, n es 2. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula II<sub>g</sub>:

10



donde Y, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula II<sub>h</sub>:

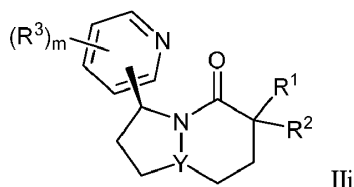
15



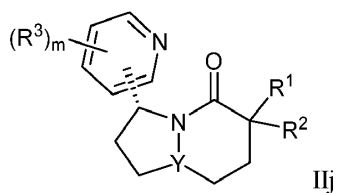
donde Y, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, n es 2. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula II<sub>i</sub>:

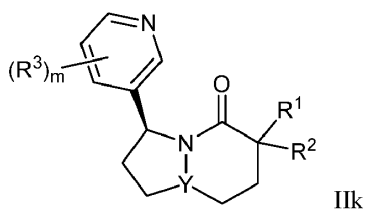
20



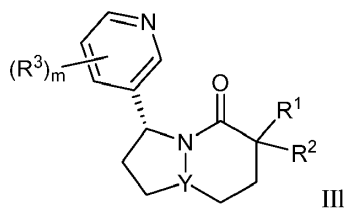
donde Y, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula II<sub>j</sub>:



donde Y, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIk:

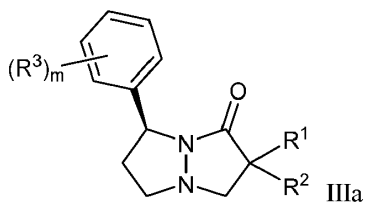


donde Y, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula III:

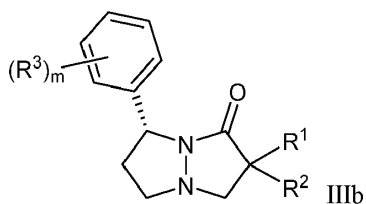


donde Y, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento.

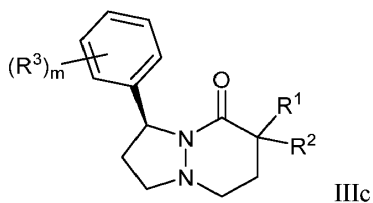
En ciertas realizaciones, Y es N. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIa:



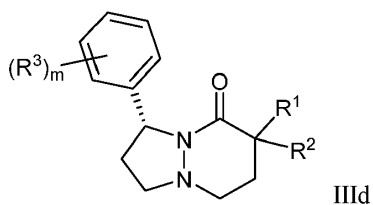
donde m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIb:



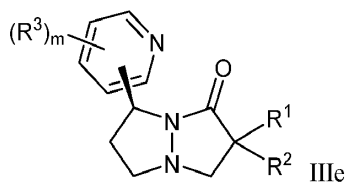
donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIc:



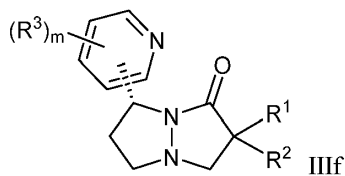
donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIId:



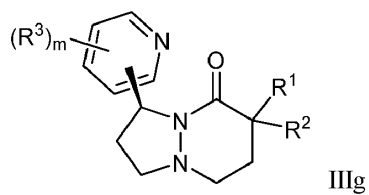
donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIe:



donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIf:

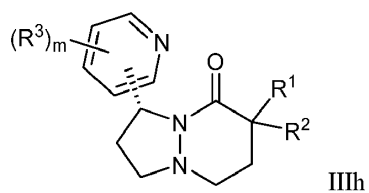


donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIg:



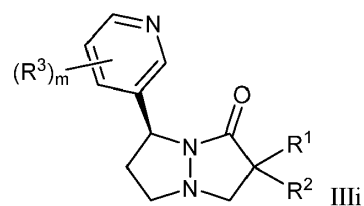
donde m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIh:

5



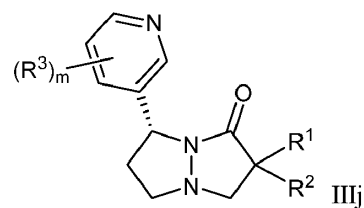
donde m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIi:

10



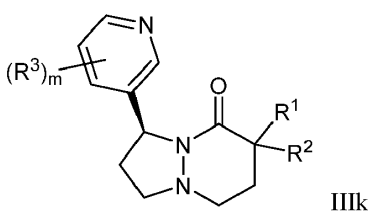
donde m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIj:

15

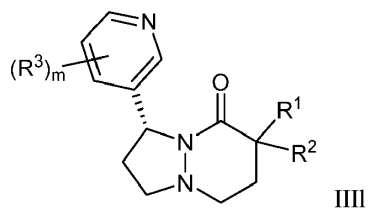


donde m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IIIk:

20



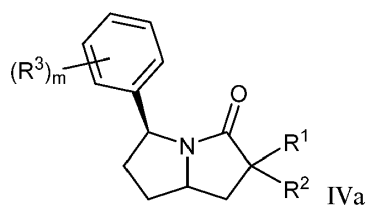
donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula III:



5

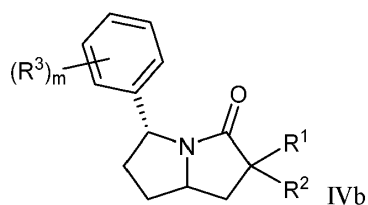
donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones,  $Y$  es CH. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVa:



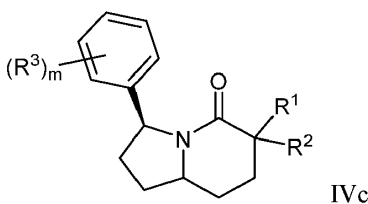
10

donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVb:



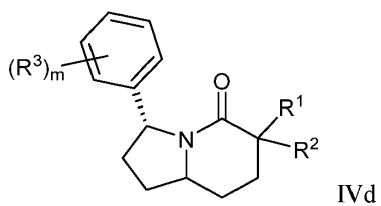
15

donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVc:



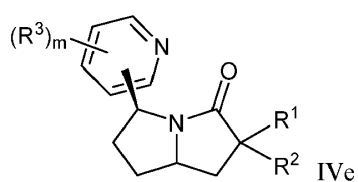
20

donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVd:



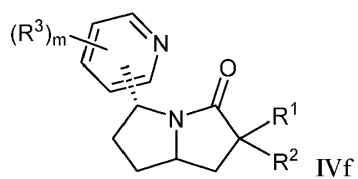
donde m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVe:

5



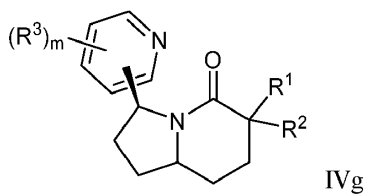
donde m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVf:

10



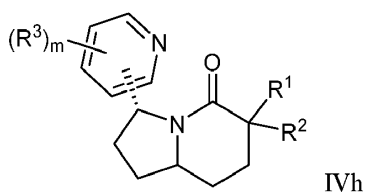
donde m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVg:

15



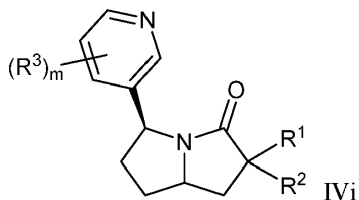
donde m, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVh:

20



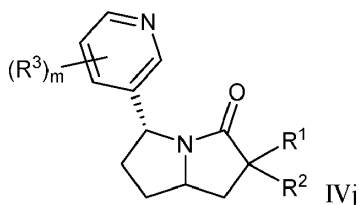


donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVi:



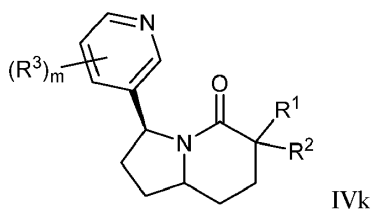
5

donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVj:



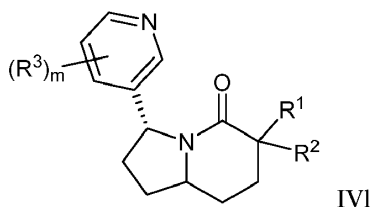
10

donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVk:



15

donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IVl:



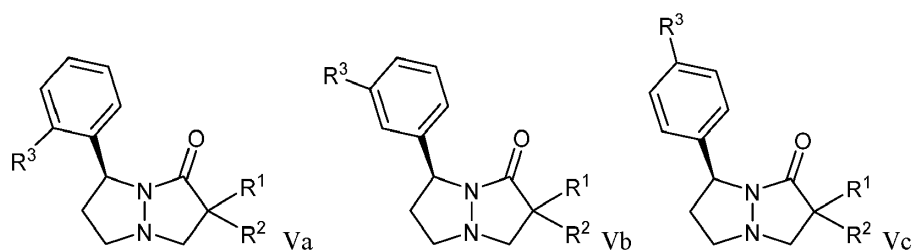
20

donde  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones,  $m$  es 0. En ciertas realizaciones,  $m$  es 1, 2 o 3. En ciertas realizaciones,  $m$  es 1. En ciertas realizaciones,  $m$  es 2. En ciertas realizaciones,  $m$  es 3.

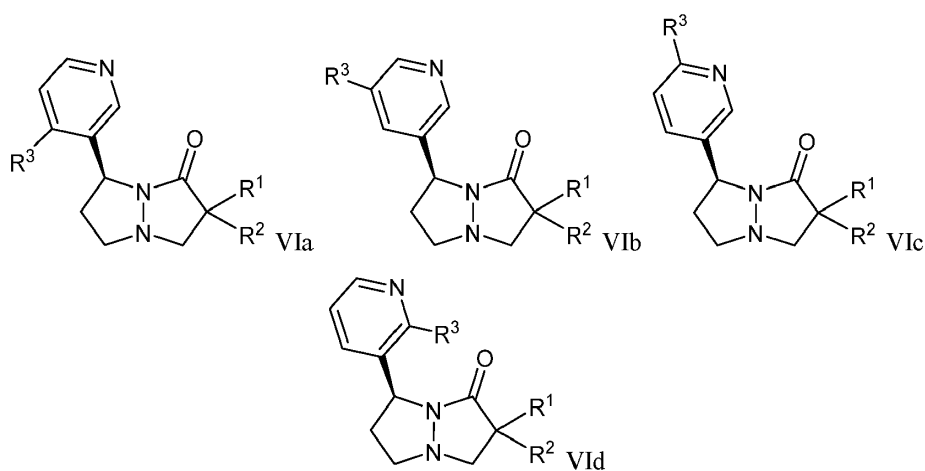
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Va, Vb o Vc:

25



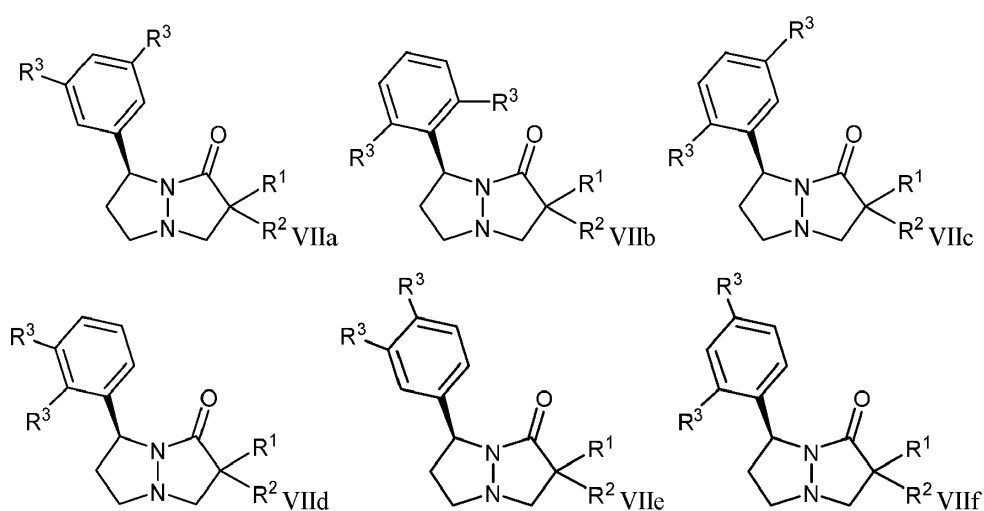
donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula VIa, VIb, VIc o VId:

5

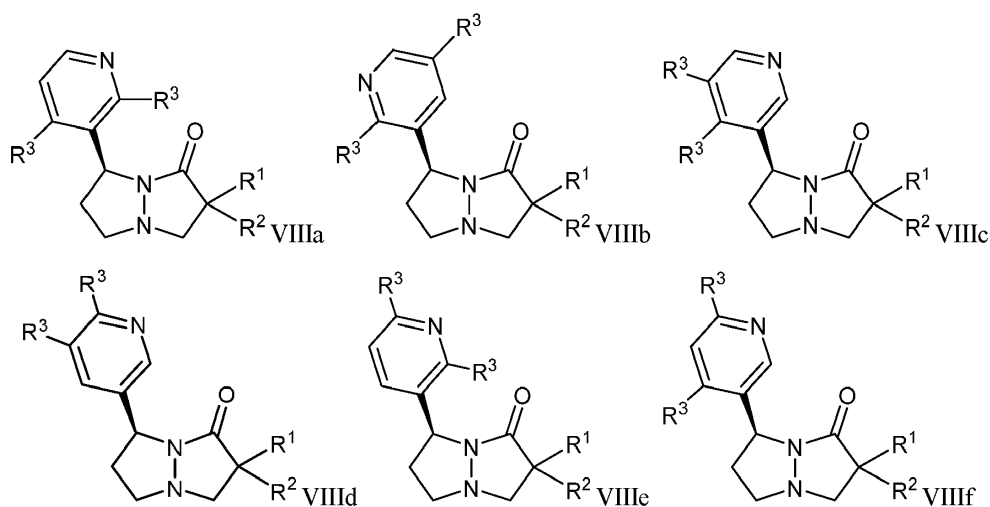


donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula VIIa, VIIb, VIIc, VId, VIIe o VIIf:

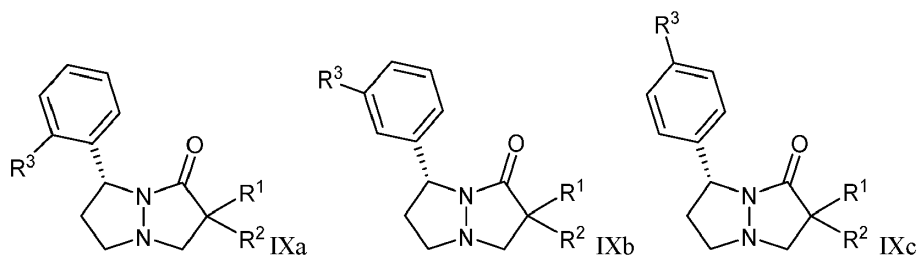
10



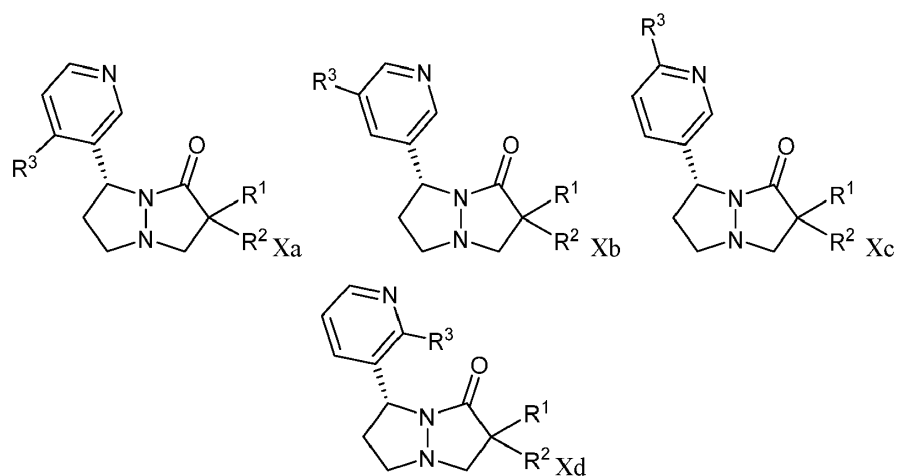
15 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIle o VIIf:



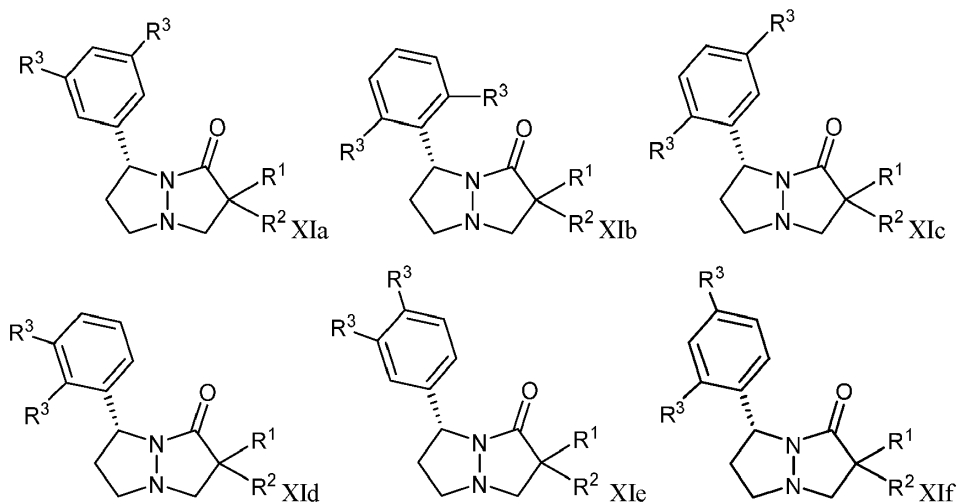
5 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula IXa, IXb o IXc:



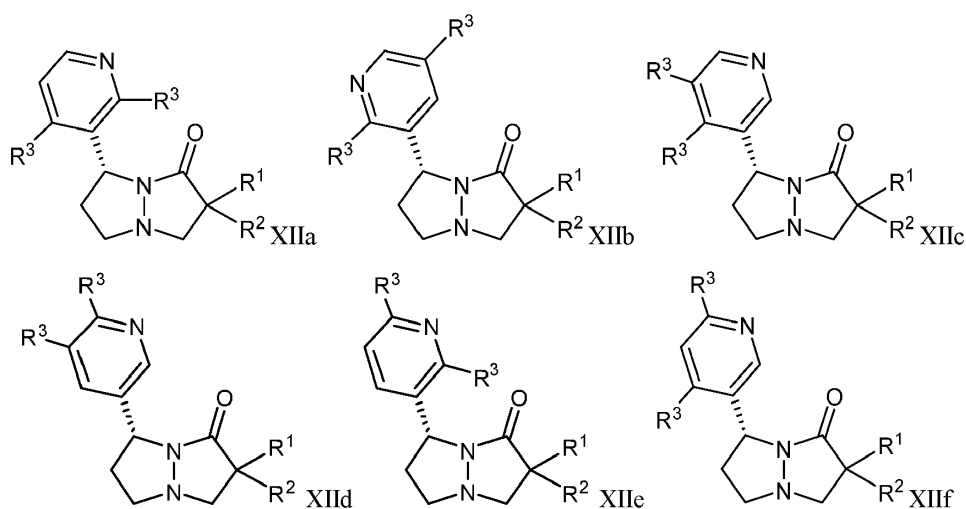
10 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula Xa, Xb, Xc o Xd:



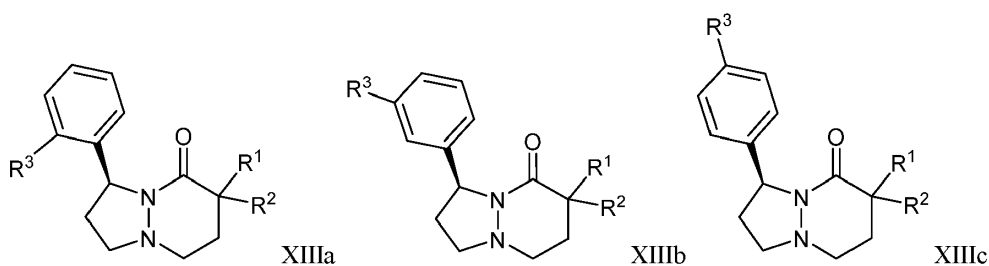
15 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula XIa, XIb, XIc, XId, XIe o XI f:



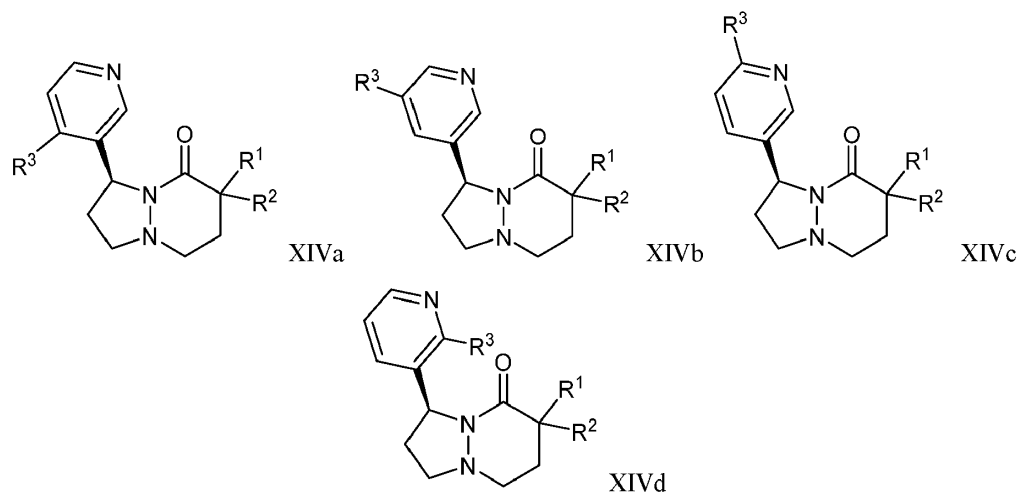
5 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula XIa, XIb, XIc, XIId, XIe o XIf:



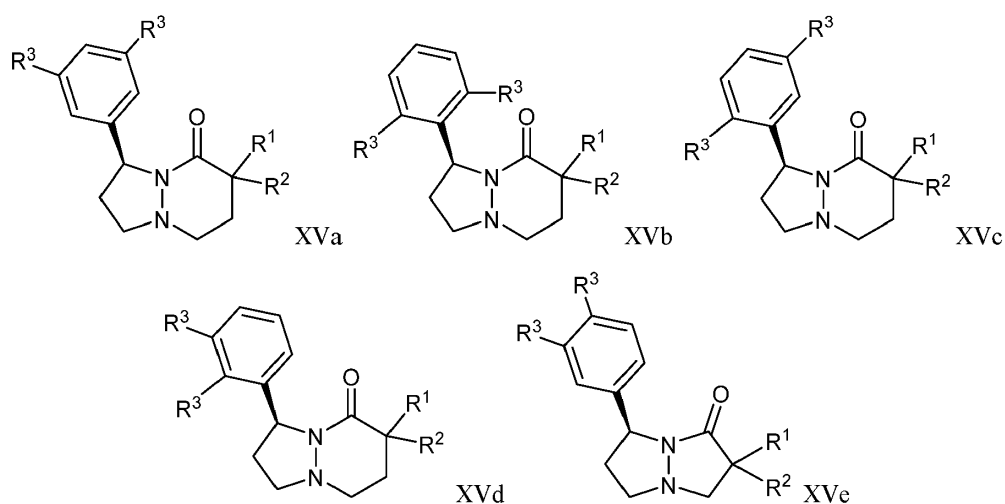
10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula XIIIa, XIIIb o XIIIc:



15 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula XIVa, XIVb, XIVc o XIVd:

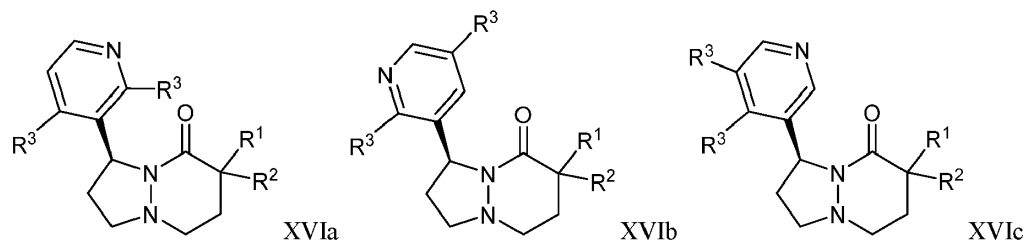


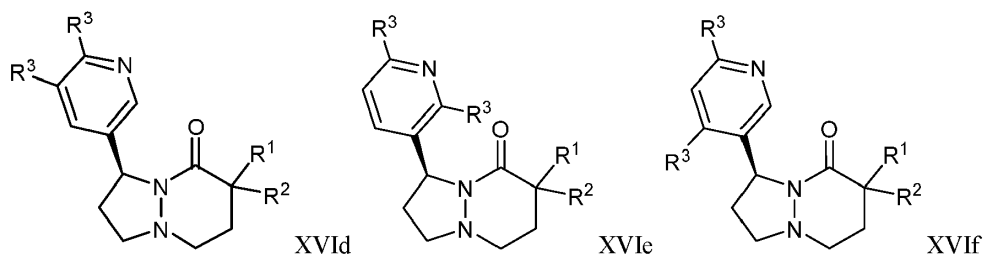
- 5 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula XVa, XVb, XVc, XIVd o XVe:



10

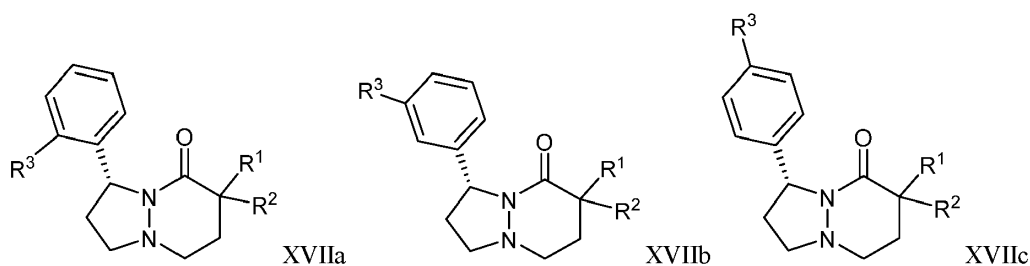
- donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula XVIa, XVIb, XVIc, XIVd, XVe o XVIc:





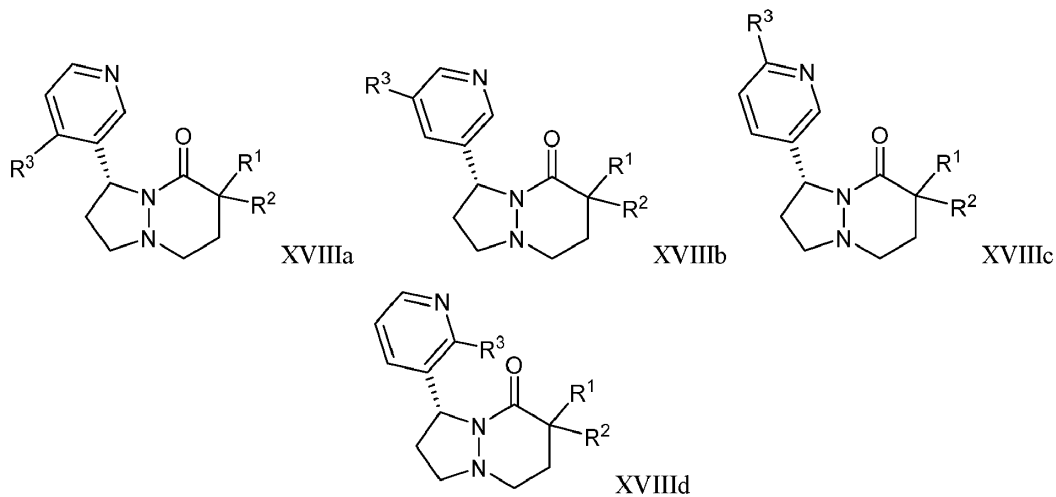
donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula XVIIa, XVIIb o XVIIc:

5



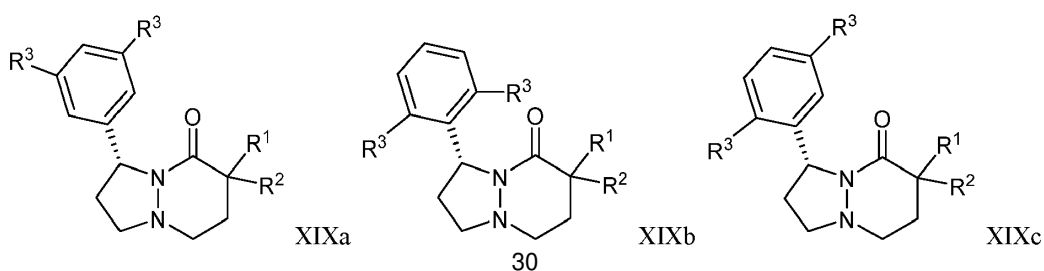
donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula XVIIIa, XVIIIb, XVIIIc o XVIIId:

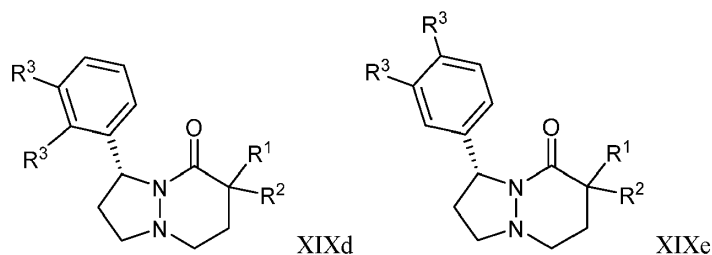
10



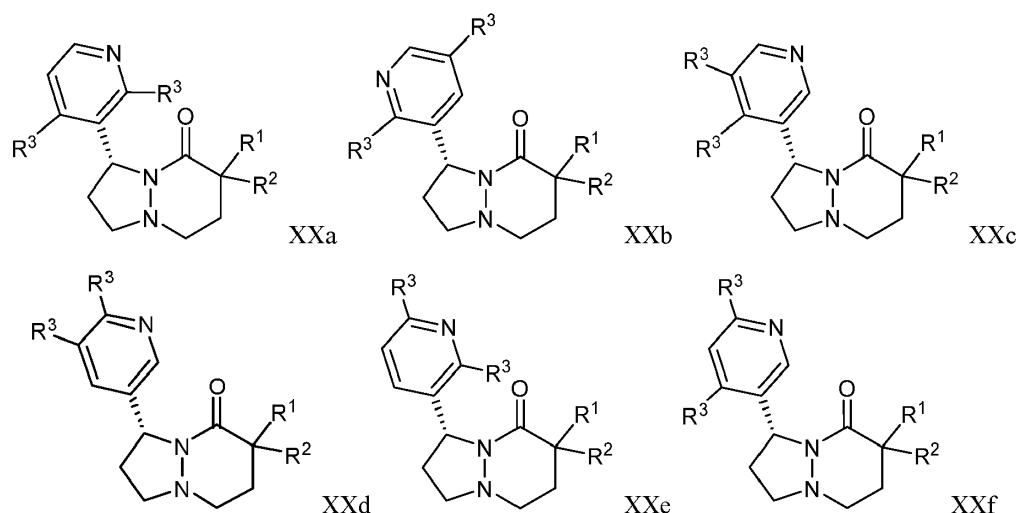
donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula XIXa, XIXb, XIXc, XIXd o XIXe:

15





donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula XXa, XXb, XXc, XXd, XXe o XXf:



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada grupo alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro  $Z^1$ .

En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo  $C_{1-12}$ , cuyo alquilo  $C_{1-12}$  se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro  $Z^1$ . En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno, deuterio, haloalquilo  $C_{1-12}$  o alquilo  $C_{1-12}$ . En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  es distinto de hidrógeno o deuterio. En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente haloalquilo  $C_{1-12}$  o alquilo  $C_{1-12}$ . En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente alquilo  $C_{1-12}$ . En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, uno de  $R^1$  y  $R^2$  es metilo y el otro de  $R^1$  y  $R^2$  es etilo. En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento,  $R^1$  y  $R^2$  son metilo.

En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento,  $R^1$  es  $-C(R^{1a})(R^{1b})(R^{1c})$ , en donde cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo  $C_{1-12}$ , alquenoilo  $C_{2-12}$ , alquinoilo  $C_{2-12}$ , alcoxi  $C_{1-12}$ , haloalquilo  $C_{1-12}$ , haloalcoxi  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, arilo, heteroarilo,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{11}$ ,  $-OC(=O)R^{11}$ ,  $-OC(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-S(=O)_{1-2}R^{11}$ ,  $-S(=O)_{1-2}OR^{11}$ ,  $-S(=O)_{1-2}NR^{11}$ ,  $-NR^{11}S(=O)_{1-2}R^{12}$ ,  $-NR^{11}S(=O)_{1-2}NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}C(=O)R^{12}$  o  $-NR^{11}C(=O)OR^{12}$ ; en donde cada alquilo  $C_{1-12}$ , alquenoilo  $C_{2-12}$ , alquinoilo  $C_{2-12}$ , alcoxi  $C_{1-12}$ , haloalquilo  $C_{1-12}$ , haloalcoxi  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres  $Z^7$ ;

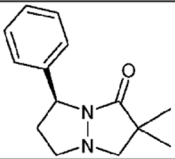
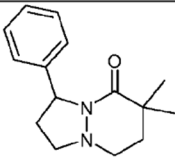
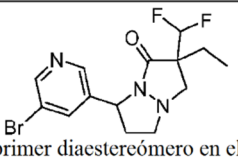
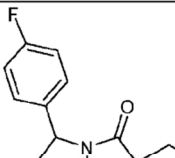
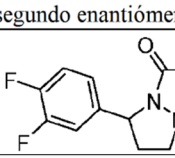
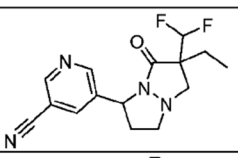
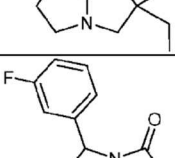
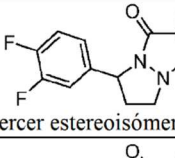
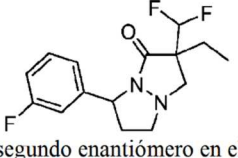
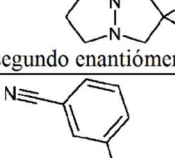
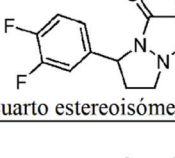
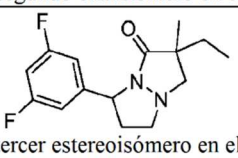
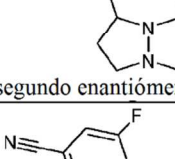
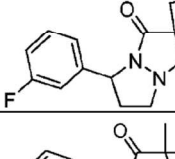
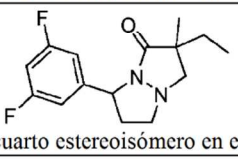
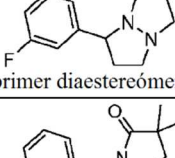
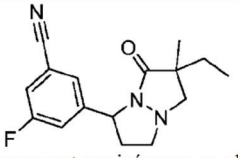
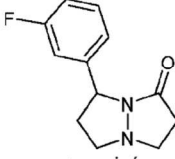
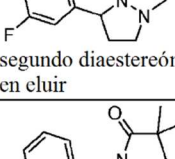
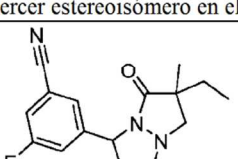
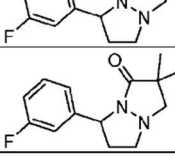
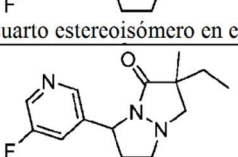
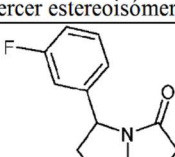
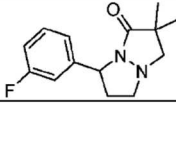

Z<sup>7</sup> es deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclo, arilo o heteroarilo; y

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son como se definen en el presente documento.

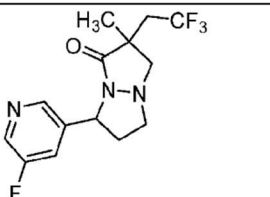
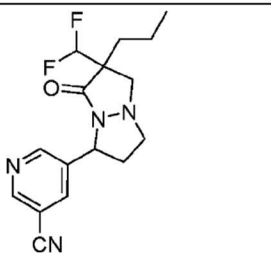
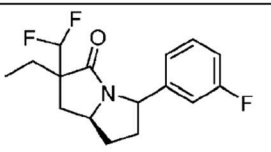
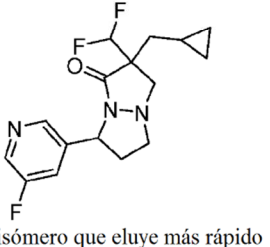
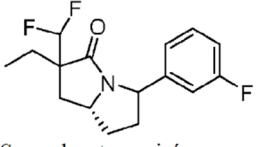
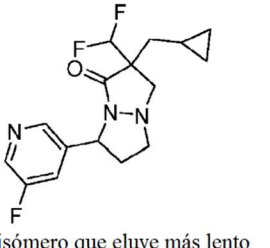
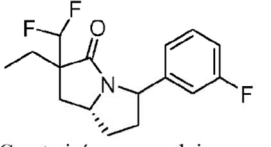
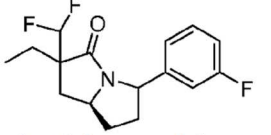
- 5 En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, m es 1 o 3. En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, m es 1 o 2. En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o alquilo C<sub>1-12</sub>, cuyo alquilo C<sub>1-12</sub> se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro Z<sup>3</sup>. En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, m es 1 o 2 y R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o alquilo C<sub>1-12</sub>.
- 10 En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente halógeno, hidroxilo o ciano. En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente halógeno o ciano. En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente flúor o ciano.
- 15 En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-12</sub>, cuyo alquilo C<sub>1-12</sub> se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro Z<sup>1</sup>; y R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente halógeno o ciano.
- En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>; y R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente halógeno o ciano.
- 20 En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo y el otro de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es etilo; y R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente halógeno o ciano. En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo y el otro de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es etilo; y R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente flúor o ciano.
- 25 En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metilo; y R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente halógeno o ciano. En ciertas realizaciones, en cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metilo; y R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente flúor o ciano.
- En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona de la Tabla 1. También están incluidos dentro de la divulgación los estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros del mismo.



Tabla 1

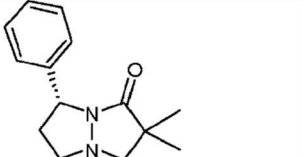
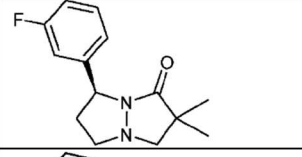
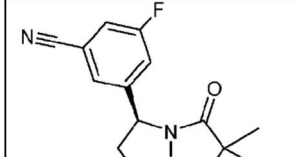
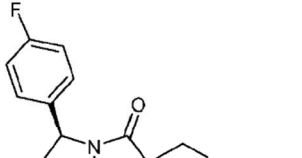
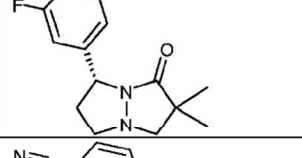
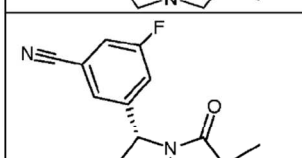
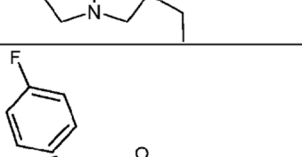
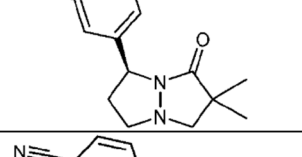
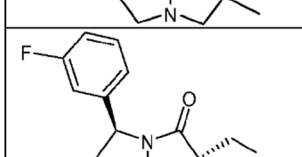
1		8		18	
2		9		19	
3		10		20	
segundo enantiómero en eluir		tercer estereoisómero en eluir		segundo enantiómero en eluir	
4		11		21	
segundo enantiómero en eluir		cuarto estereoisómero en eluir		tercer estereoisómero en eluir	
5		12		22	
segundo enantiómero en eluir		13		23	
6		14		24	
tercer estereoisómero en eluir		15		25	
7		16			
cuarto estereoisómero en eluir		17			

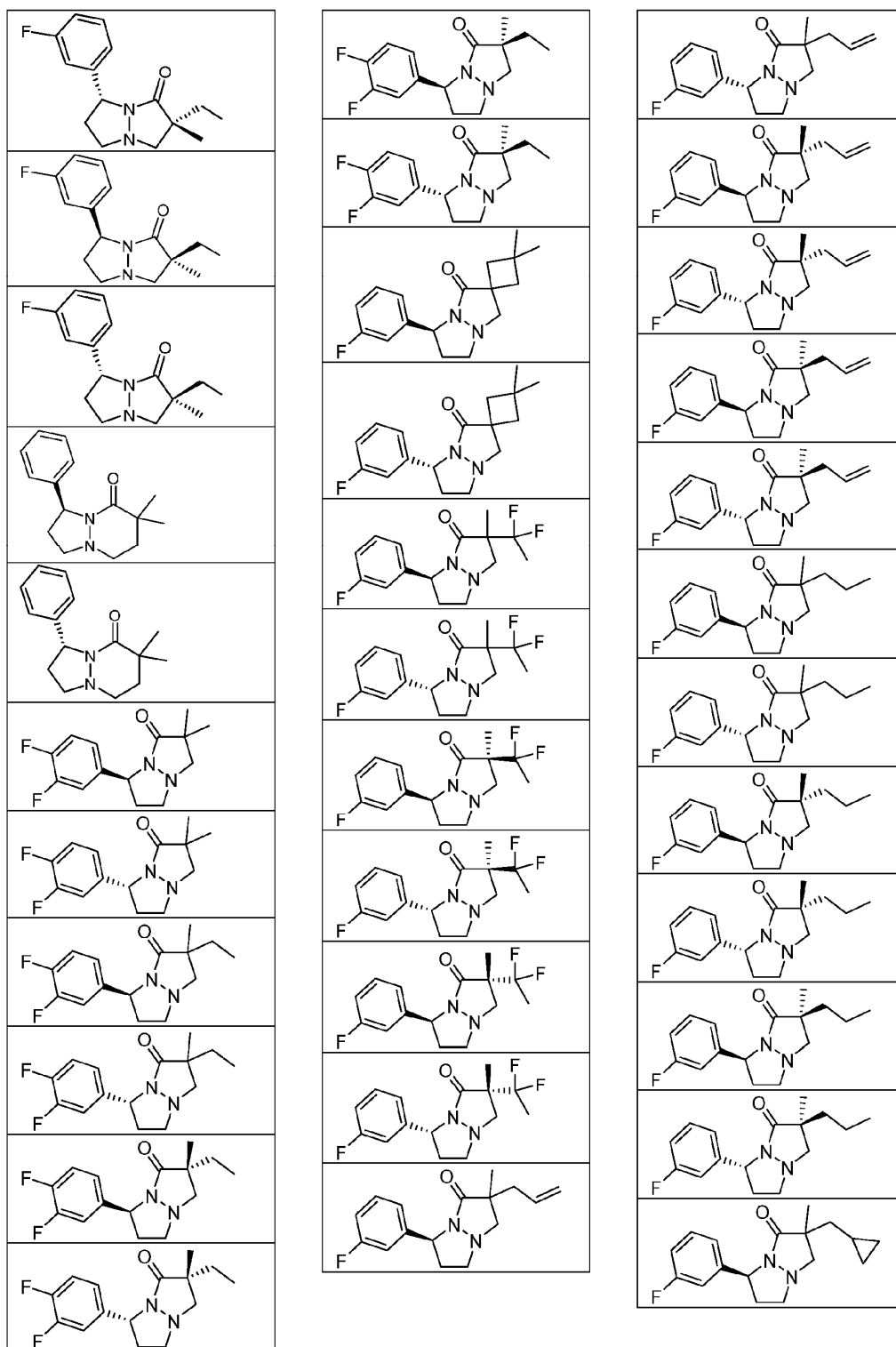
26		36		44	
	cuarto estereoisómero en eluir		segundo producto en eluir (primer isómero en eluir)		segundo enantiómero en eluir
27		37		45	
28			cuarto producto en eluir (segundo isómero en eluir)		segundo producto en eluir
	segundo enantiómero en eluir	38		46	
29			primer producto en eluir		tercer producto en eluir (primer isómero en eluir)
30		39		47	
31			tercer producto en eluir		cuarto producto en eluir (primer isómero en eluir)
	primer diaestereómero en eluir	40		48	
32			primer producto en eluir		cuarto producto en eluir
	segundo diaestereómero en eluir	41		49	
33			segundo producto en eluir		tercer producto en eluir
	segundo diaestereómero en eluir	42		50	
34			tercer producto en eluir (segundo isómero en eluir)		segundo producto en eluir
	primer diaestereómero en eluir	43			
35			cuarto producto en eluir (segundo isómero en eluir)		

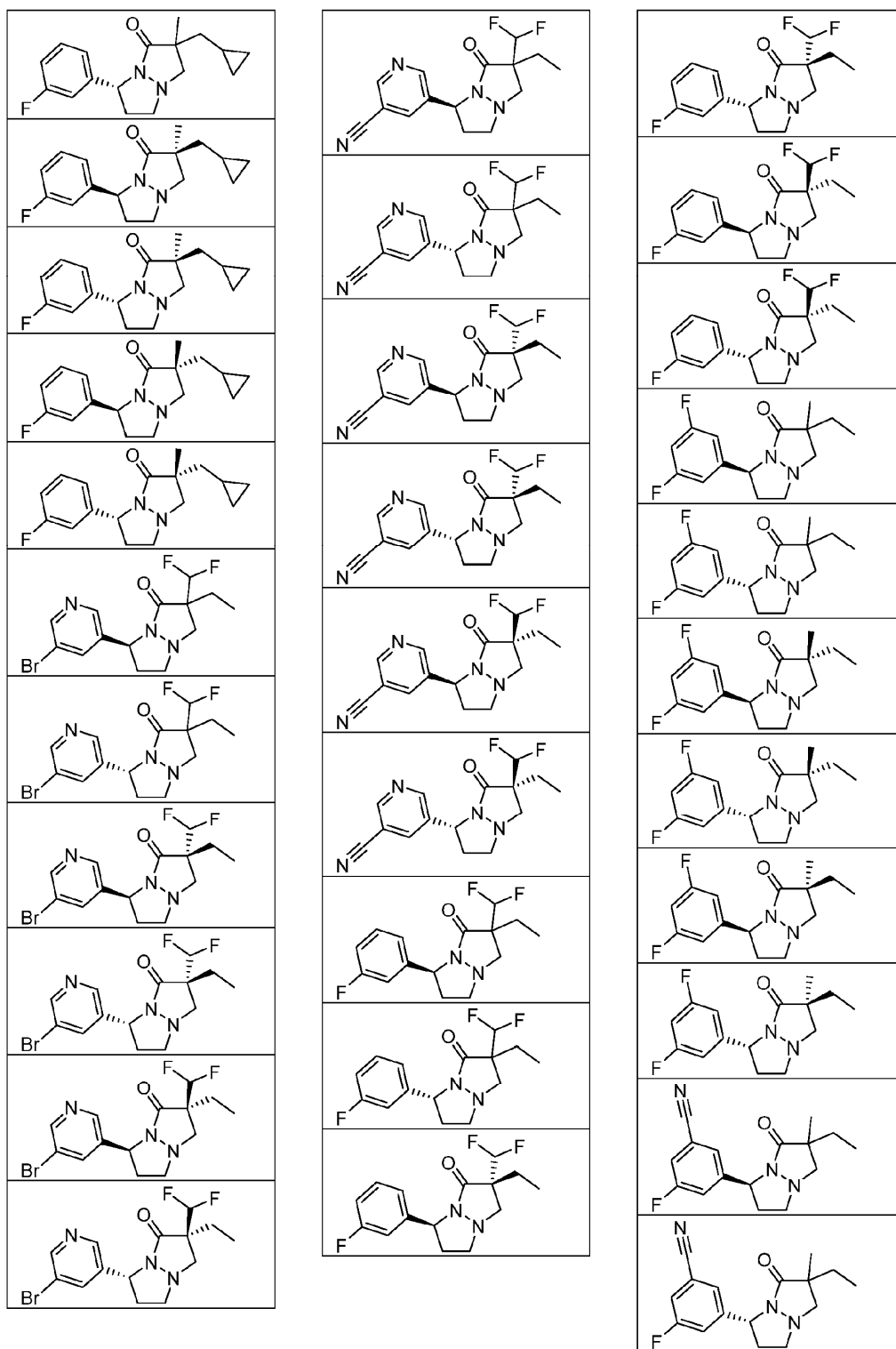
51	 primer producto en eluir	54		58	 Segundo y tercer isómeros en eluir
52	 isómero que eluye más rápido	55	 Segundo y tercer isómeros en eluir		
53	 isómero que eluye más lento	56	 Cuarto isómero en eluir		
		57	 primer isómero en eluir		

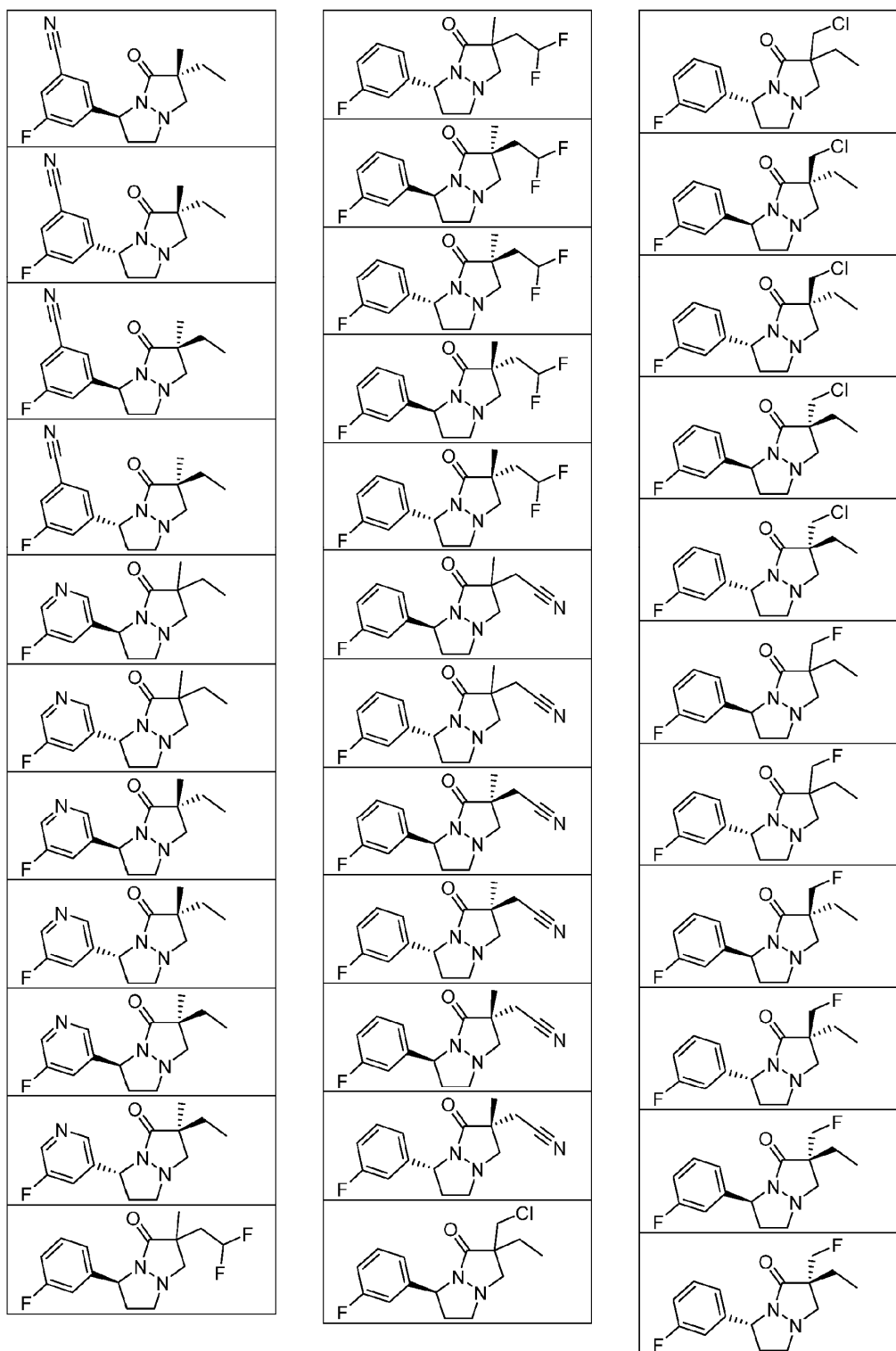
En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto seleccionado de la Tabla 2.

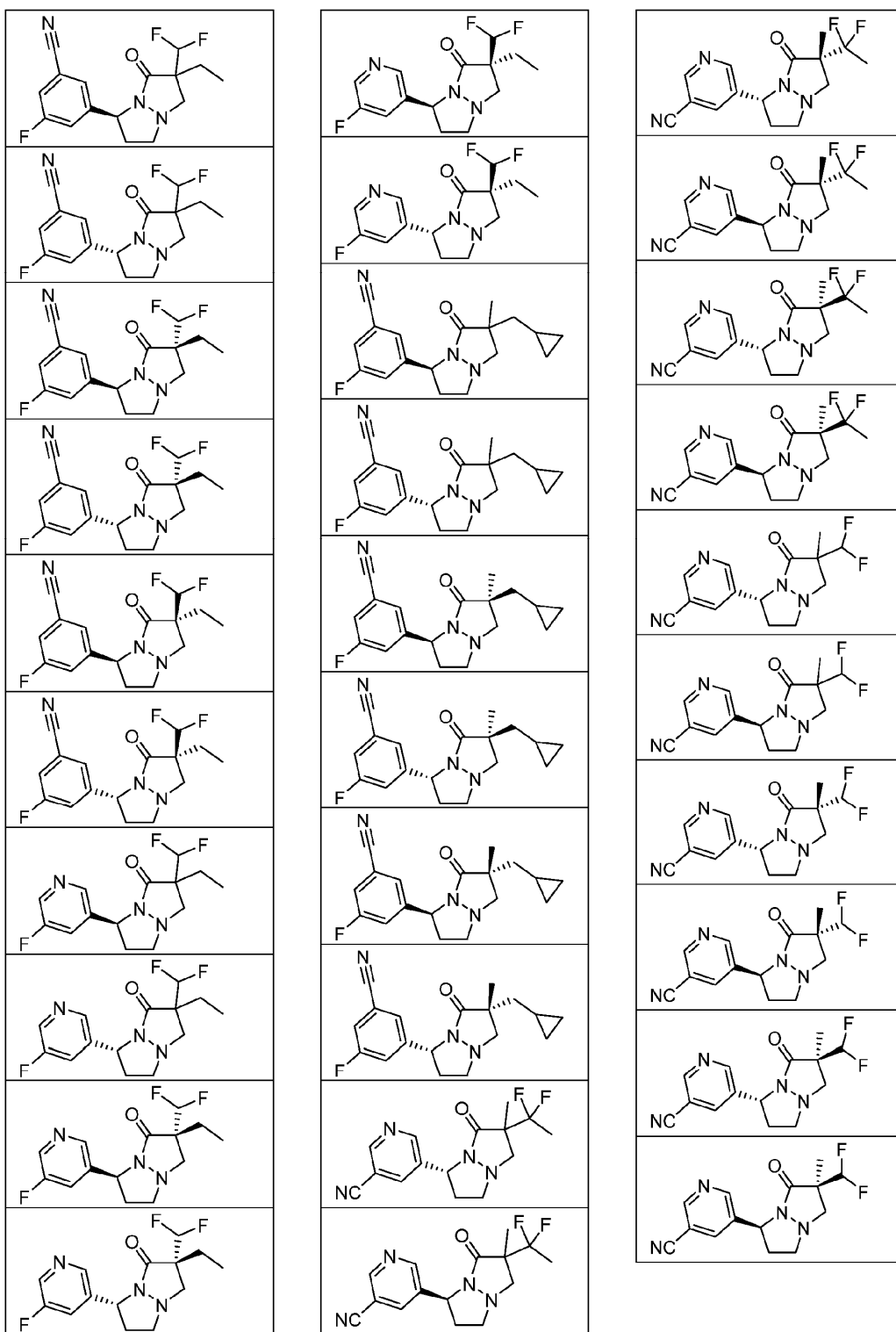
Tabla 2

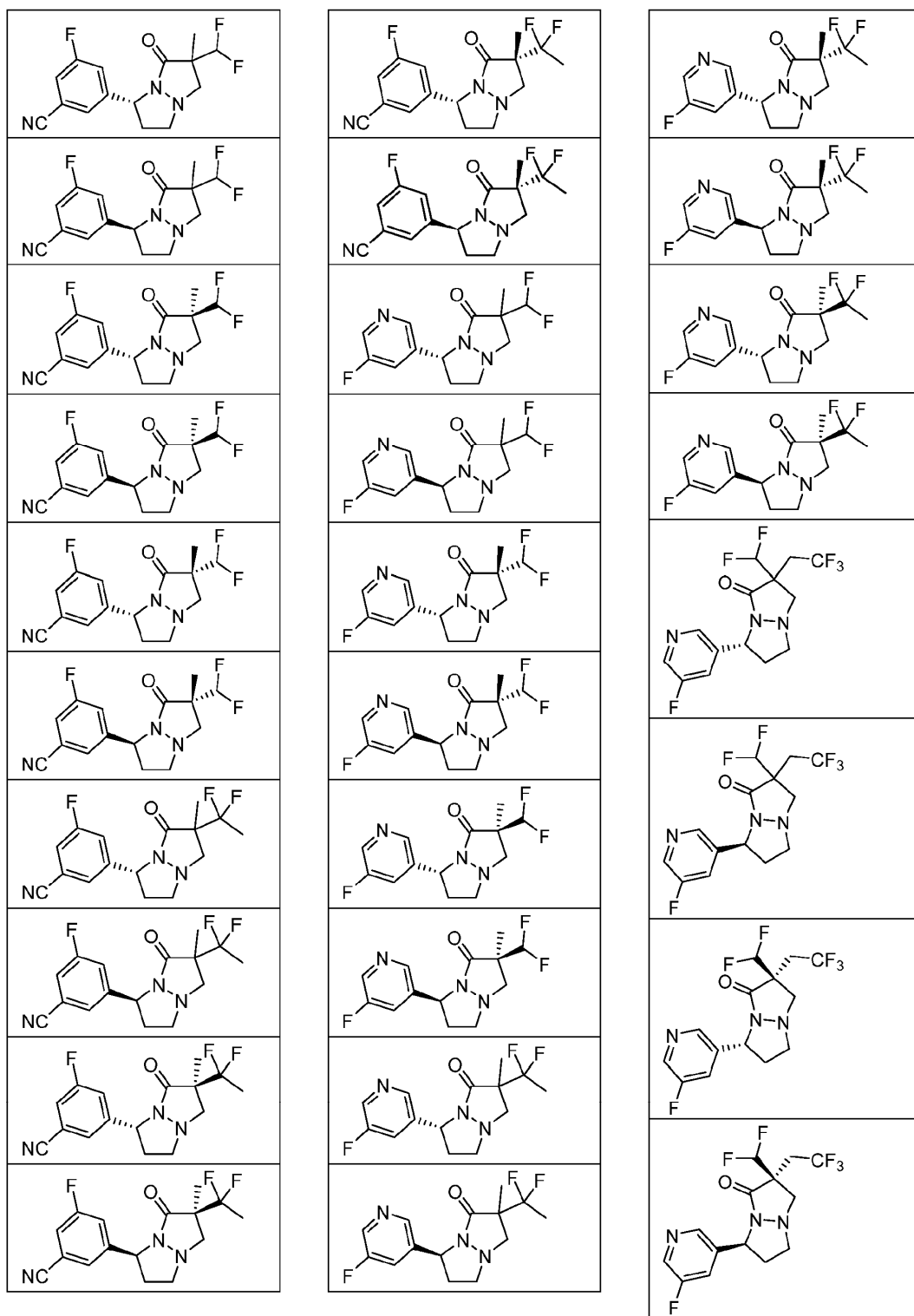
		
		
		



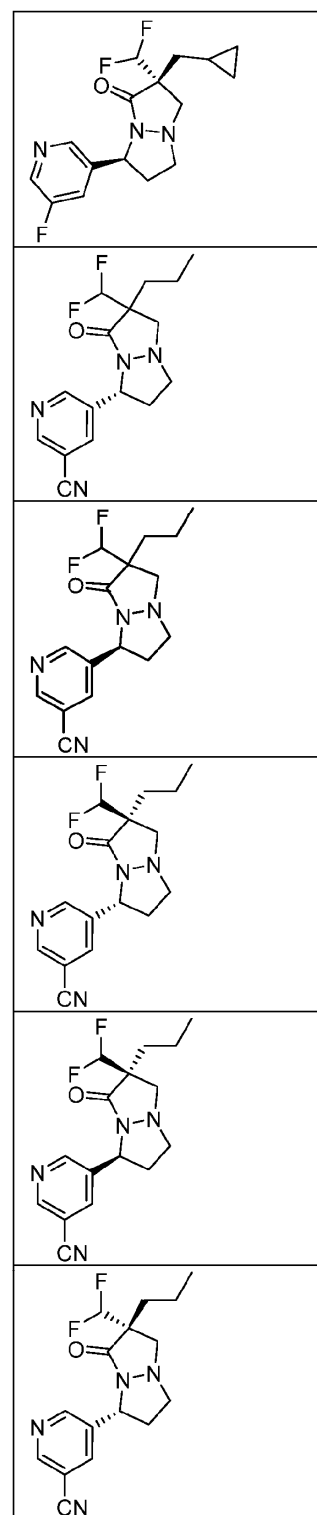
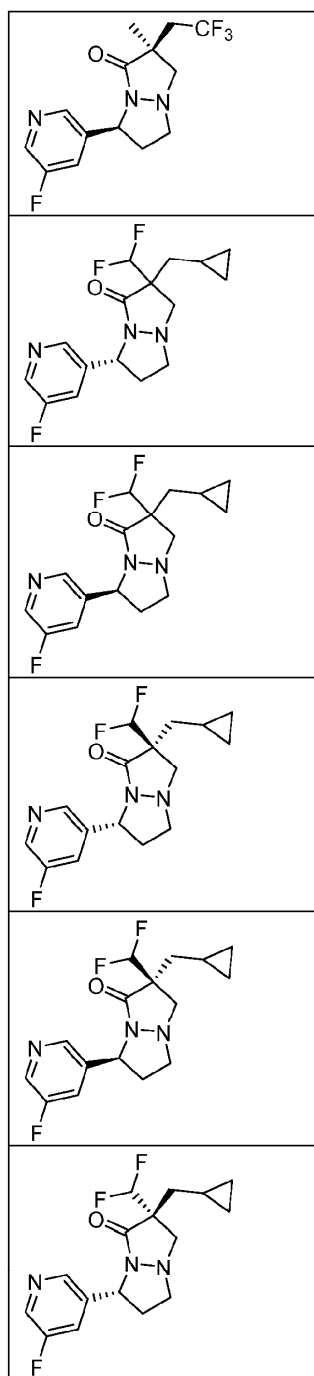
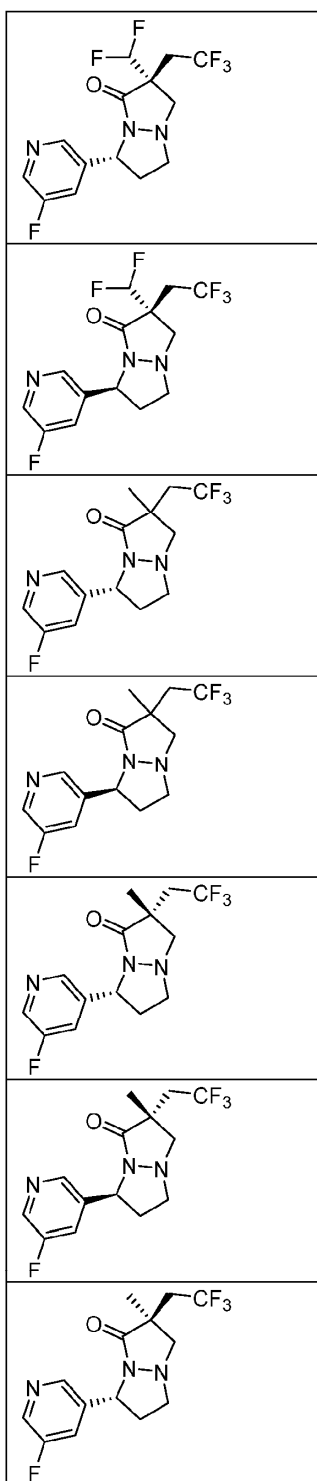


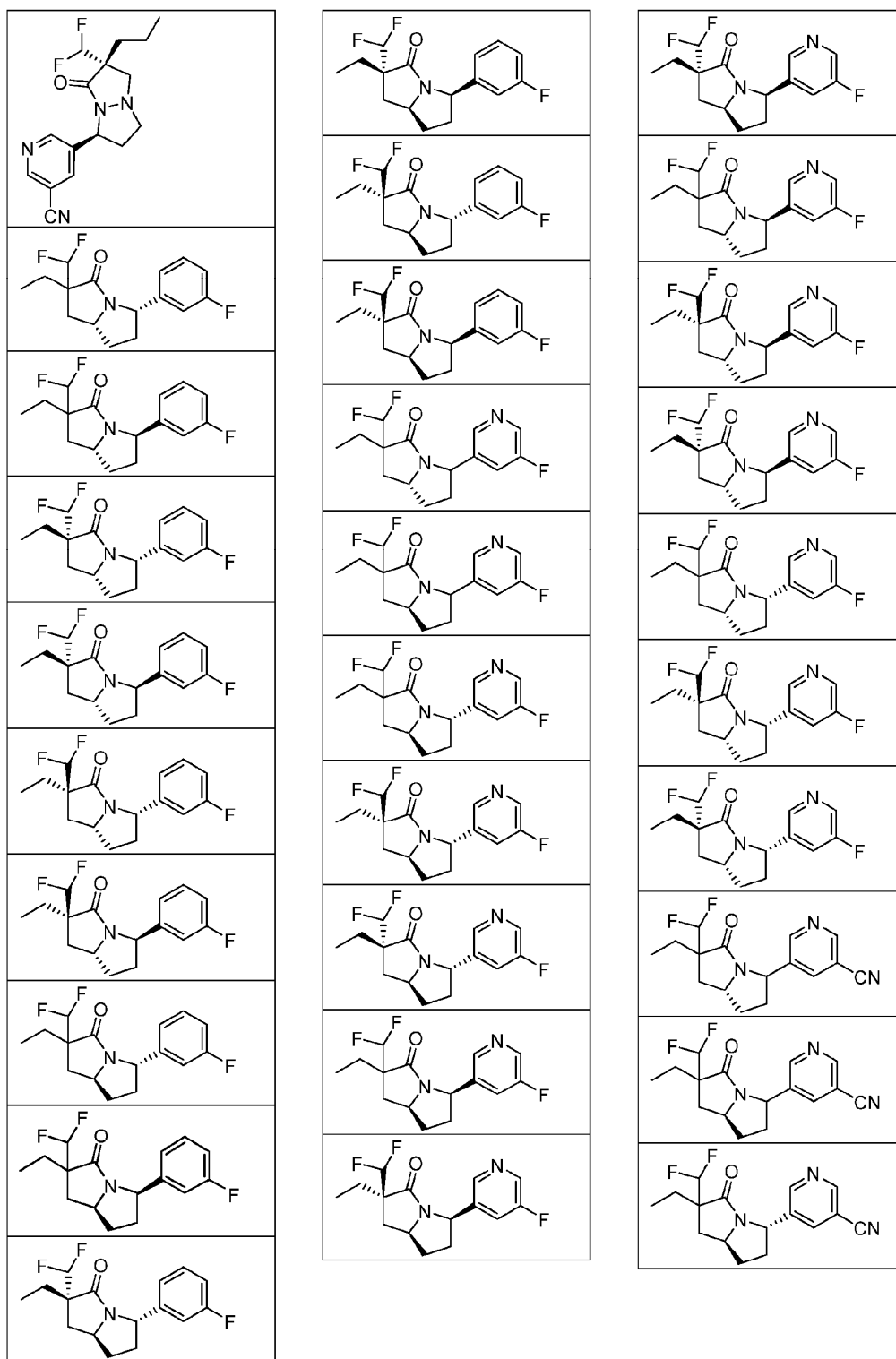


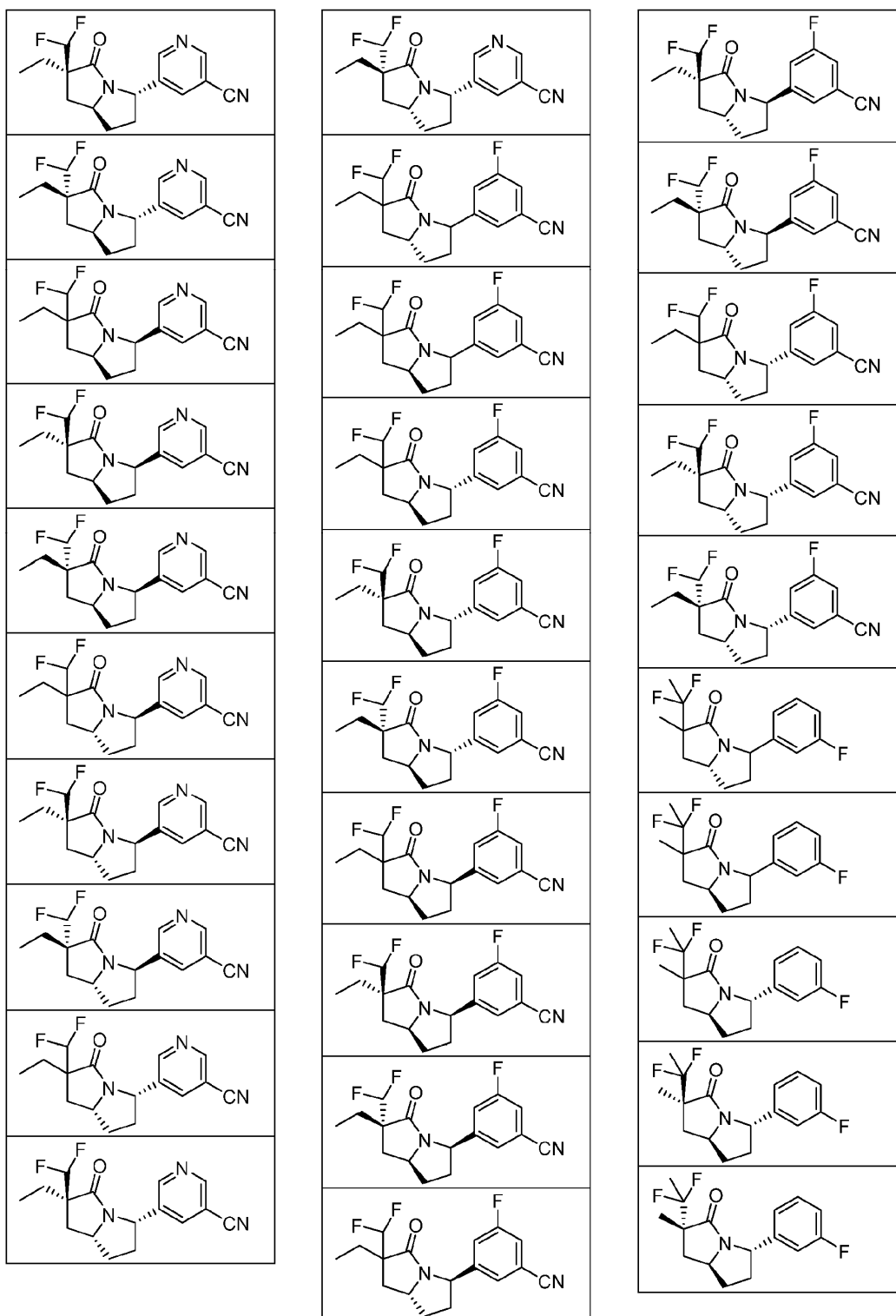


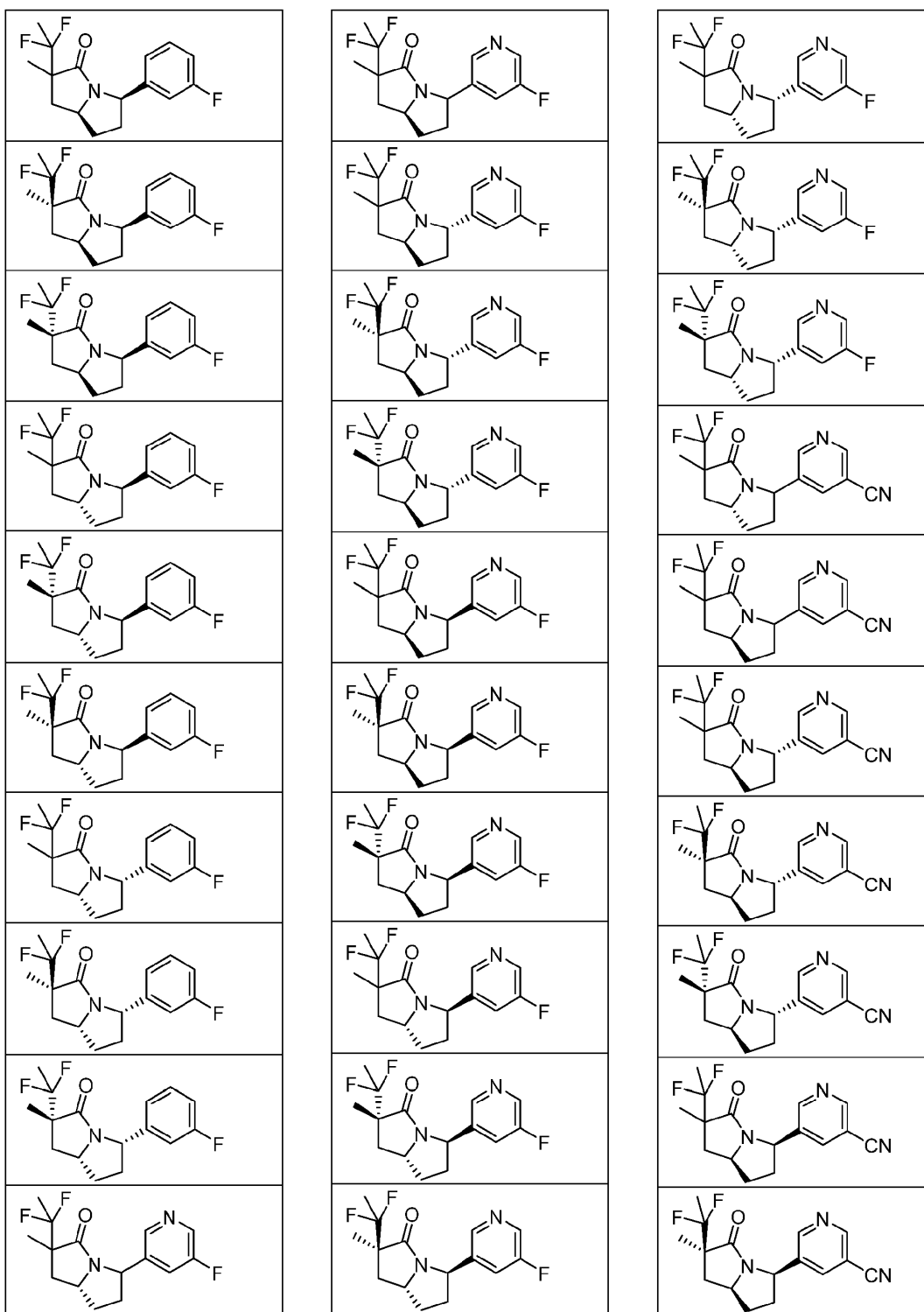


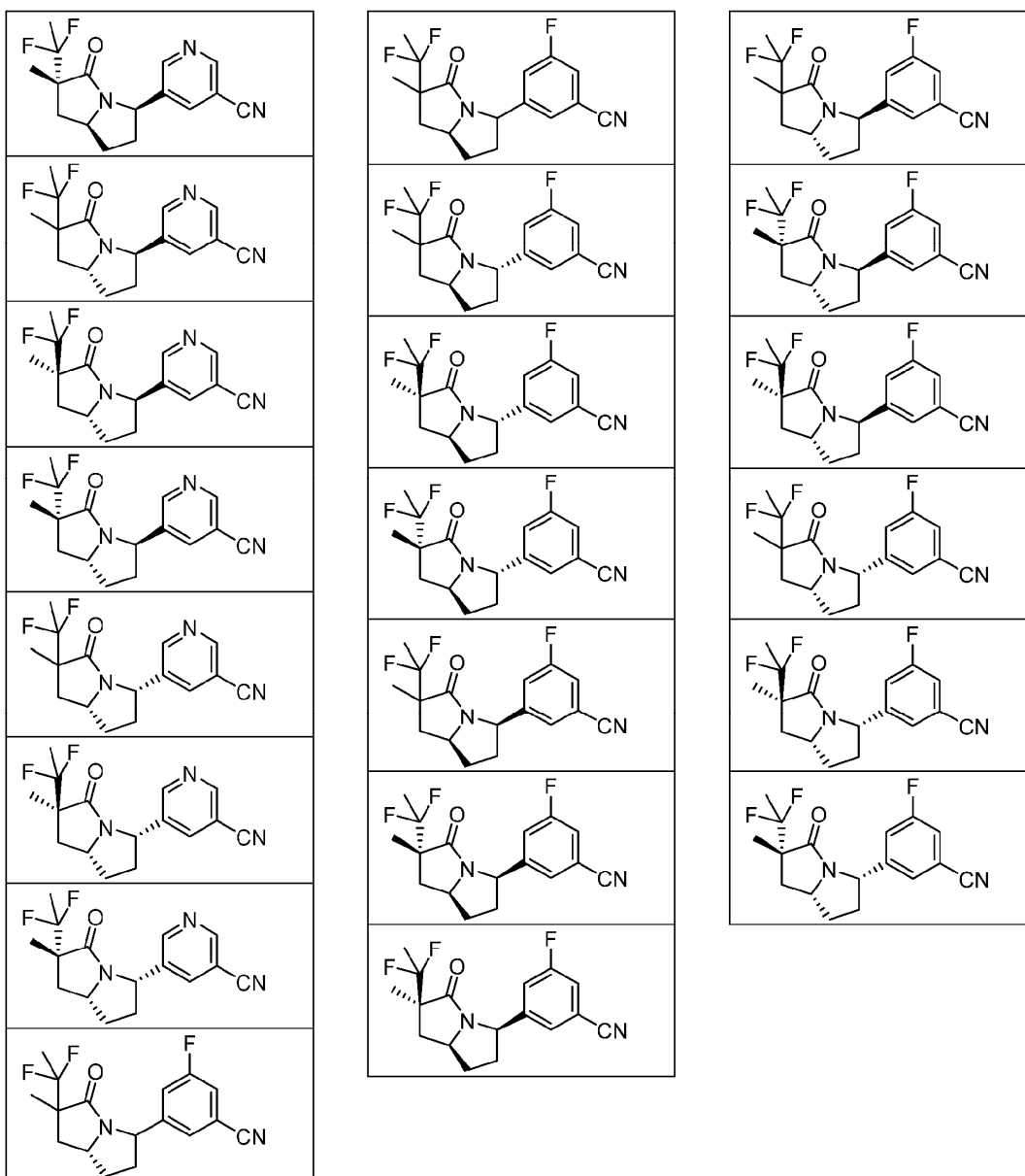












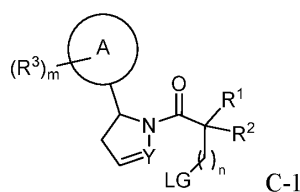
En ciertas realizaciones, el compuesto de cualquier fórmula proporcionada en el presente documento se proporciona en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales a modo de ejemplo para este fin se describen en el presente documento.

También se proporcionan las composiciones enantioméricamente enriquecidas de los compuestos desvelados en el presente documento. En ciertas realizaciones, la relación enantiomérica de la composición es superior a 50:50. En ciertas realizaciones, la relación enantiomérica se calcula solo con respecto a un único estereocentro (por ejemplo, el resto fenilo sustituido opcionalmente) sin considerar otros estereocentros que puedan estar presentes en la molécula.

En ciertas realizaciones, la composición comprende un enantiómero individual del compuesto y está sustancialmente libre (es decir, tiene menos de o aproximadamente 40 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 1 %, 0,05 %, o 0,01 %) del otro enantiómero (o diaestereómeros).

### 3. Síntesis general

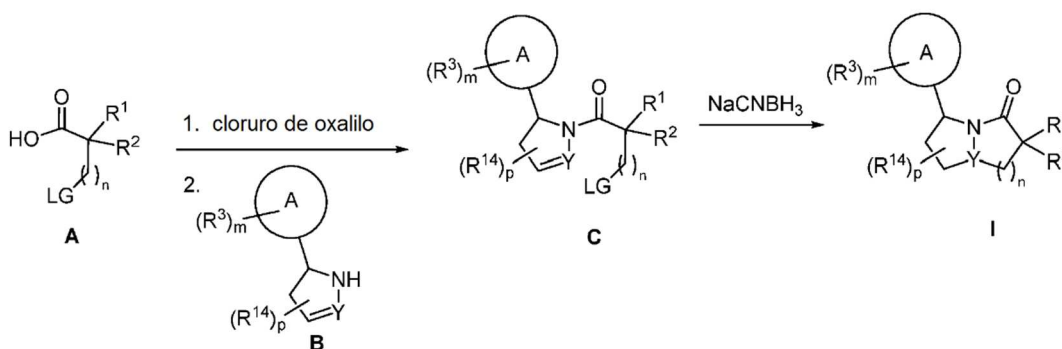
En el presente documento también se proporcionan métodos de preparación de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XX, o subfórmulas de las mismas. En ciertas realizaciones se proporciona un método de preparación de un compuesto de la fórmula Ib, que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula C-1:



con un reactivo de hidruro adecuado, en condiciones para proporcionar el compuesto de la fórmula Ib (por ejemplo, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-XX), en donde A, Y, n, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento y LG es un grupo saliente.

El siguiente Esquema I de reacción general ilustra además un método de preparación de los compuestos de la fórmula Ib, en donde la identidad de p en cada fórmula es 0. Otros métodos de preparación de los compuestos de la fórmula Ib y productos intermedios relacionados se proporcionan en los ejemplos y/o son conocidos en la técnica. Se entiende que un experto en la técnica puede ser capaz de preparar estos compuestos por métodos similares o combinando otros métodos conocidos por un experto en la técnica. En general, los componentes y reactivos de partida se pueden obtener a partir de fuentes, tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc., o se sintetizan según fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o preparan como se describe en la presente divulgación.

Esquema I



Con referencia al Esquema I, se pueden preparar los compuestos de la fórmula I, en donde A, Y, n, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento, p es 0 y LG es un grupo saliente (por ejemplo, halógeno), poniendo en contacto el compuesto C (en donde A, Y, m, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento, p es 0 y LG es un grupo saliente) con un reactivo de hidruro adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, trietilborohidruro de litio, etc.). El compuesto C se puede preparar haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto A con cloruro de oxalilo, y luego añadiendo la disolución resultante al compuesto B (en donde A, Y, m y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento y p es 0).

Los compuestos A o B apropiados se pueden preparar según métodos más específicos descritos en los ejemplos que siguen o por métodos conocidos por un experto en la técnica.

Quando se desean compuestos enantioméricamente puros o enriquecidos, se puede usar cromatografía quiral y/o materiales de partida enantioméricamente puros o enriquecidos (por ejemplo, el compuesto B) como se describe en los ejemplos. También se apreciará por los expertos en la técnica que en el proceso descrito en el presente documento, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres alquílicos, arílicos o arilalquílicos. Los grupos protectores se pueden añadir o retirar según técnicas convencionales, que son conocidas por un experto en la técnica y son como se describen en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª Ed., Wiley. Como apreciaría un experto en la técnica, el grupo protector también puede ser una resina de polímero, tal como una resina de Wang, resina de Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Además, todos los compuestos de la fórmula Ib o cualquier otra fórmula o compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquiera de las fórmulas I-XX, o subfórmulas de las mismas) que existen en forma de base o ácido libre se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado por métodos conocidos por un experto en la técnica. Las sales de los compuestos de la divulgación se pueden convertir en su forma de base o ácido libre por técnicas convencionales.

#### 4. Tratamiento de pacientes

"Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) la inhibición de la enfermedad o afección (por ejemplo, la disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección y/o la reducción del grado de enfermedad o afección); b) la ralentización o la detención del desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados a la enfermedad o afección (por ejemplo, la estabilización de la enfermedad o afección, la prevención o el retraso del empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección y/o la prevención o el retraso de la diseminación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) el alivio de la enfermedad, es decir, que causa la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejora del estado de enfermedad, proporcionando la remisión parcial o total de la enfermedad o afección, el potenciamiento del efecto de otra medicación, el retraso de la progresión de la enfermedad, el aumento de la calidad de vida y/o la prolongación de la supervivencia).

"Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que hace que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. Los compuestos se pueden administrar, en ciertas realizaciones, a un sujeto (incluyendo un ser humano) que está en riesgo de o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

"Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero (incluyendo un ser humano), que ha sido o será el objeto del tratamiento, la observación o el experimento. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico, tal como mejora de los síntomas o ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para reducir un síntoma de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo del sujeto y la enfermedad o afección que está tratándose, el peso y la edad del sujeto, la intensidad de la enfermedad o afección y el modo de administración, que puede ser fácilmente determinado por un experto habitual en la técnica.

El término "traumatismo", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier daño físico al cuerpo causado por violencia, accidente, fractura, etc. El término "isquemia" se refiere a un trastorno cardiovascular caracterizado por un estado de bajo oxígeno debido normalmente a la obstrucción del riego sanguíneo arterial o a la insuficiente circulación sanguínea que conduce a hipoxia en el tejido. El término "accidente cerebrovascular" se refiere a trastornos cardiovasculares causados por un coágulo de sangre o sangrado en el cerebro, lo más comúnmente causados por una interrupción en el flujo de sangre en el cerebro como consecuencia de un coágulo que bloquea un vaso sanguíneo y en ciertas realizaciones de la divulgación el término accidente cerebrovascular se refiere a accidente cerebrovascular isquémico o accidente cerebrovascular hemorrágico. El término "infarto de miocardio" se refiere a un trastorno cardiovascular caracterizado por necrosis localizada resultante de la obstrucción del riego sanguíneo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser para su uso en la aplicación a poblaciones de células *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o ser humano. En este contexto, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser para su uso en la terapia de un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones *ex vivo* de células incluyen cultivos celulares *in vitro* y muestras biológicas que incluyen muestras de líquido o de tejido obtenidas de individuos. Dichas muestras se pueden obtener por métodos bien conocidos en la técnica. Las muestras de líquido biológico a modo de ejemplo incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. En este contexto, los compuestos y las composiciones descritas en el presente documento pueden ser para su uso en una variedad de fines, que incluyen fines terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento se pueden usar *ex vivo* para determinar el programa óptimo y/o la dosis de administración de un compuesto de la presente divulgación para una indicación dada, tipo de célula, individuo y otros parámetros. La información recopilada de dicho uso se puede usar para fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento *in vivo*. Otros usos *ex vivo* para los que pueden ser aptos los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos seleccionados se pueden caracterizar aún más para examinar la seguridad o la dosis de tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades se pueden examinar usando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

Los experimentos con modelos animales con genes inactivados y necrostatina 1, un inhibidor de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor, han mostrado la eficacia de la inhibición de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor en la protección de tejidos de enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), psoriasis, necrosis de fotorreceptores inducida por desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa, pancreatitis aguda inducida por ceruleína y septicemia/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y el alivio de la lesión cerebral isquémica, lesión por isquemia/reperfusión retiniana, enfermedad de Huntington, lesión por isquemia-reperfusión renal, lesión renal inducida por cisplatino, lesión cerebral traumática, tumores malignos hematológicos y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (por ejemplo, tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosómico.

Los inhibidores de proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor de la presente divulgación son, por lo tanto, en algunas realizaciones para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor, que incluyen, pero no se limita a, enfermedades o trastornos inflamatorios, enfermedades de células necróticas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del sistema nervioso central (SNC), enfermedades oculares, infecciones y tumores malignos. En ciertas realizaciones, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento pueden inhibir la inflamación, proteger el tejido o la célula del daño o la muerte celular no deseada (por ejemplo, necrosis o apoptosis), mejorar los síntomas y mejorar la respuesta inmunitaria en un paciente que padece cualquiera de las enfermedades o afecciones establecidas. Además, los compuestos pueden ser para su uso en el tratamiento de enfermedad inmunomediada, tal como, pero no se limita a, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y prevención del rechazo de trasplante.

#### *Enfermedades de células necróticas*

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para el tratamiento de enfermedades/trastornos causados o de otro modo asociados a la necrosis celular. En particular, la divulgación proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno asociado a la necrosis celular en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o composición. El término "enfermedad de células necróticas" se refiere a enfermedades asociadas a o causadas por la necrosis celular, por ejemplo traumatismo, isquemia, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infección, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Krabbe, septicemia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad degenerativa retiniana, glaucoma, degeneración macular senil, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad inflamatoria del intestino.

Las enfermedades de células necróticas pueden ser enfermedades agudas, tales como traumatismo, isquemia, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, choque séptico inducido por la toxina letal del carbunco, septicemia, muerte celular inducida por LPS y muerte de linfocitos T inducida por el VIH que conduce a inmunodeficiencia. En ciertas realizaciones, el trastorno es una enfermedad isquémica de órganos que incluyen, pero no se limitan, a cerebro, corazón, riñón e hígado.

Las enfermedades de células necróticas también incluyen enfermedades neurodegenerativas crónicas, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, encefalopatía infecciosa, demencia, tal como demencia asociada al VIH.

En algunas realizaciones diferentes, el trastorno es un trastorno ocular, tal como enfermedad degenerativa retiniana, glaucoma o degeneración macular senil. En algunas realizaciones diferentes, el trastorno es un trastorno del sistema nervioso central (SNC).

#### *Enfermedades o trastornos inflamatorios*

Los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento se pueden usar para tratar enfermedades y trastornos inflamatorios. Las enfermedades y trastornos inflamatorios normalmente presentan altos niveles de inflamación en los tejidos conjuntivos o degeneración de estos tejidos.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades y trastornos inflamatorios incluyen enfermedad de Alzheimer, espondilitis anquilosante, artritis que incluyen osteoartritis, artritis reumatoide (AR), psoriasis, asma, aterosclerosis, enfermedad de Crohn, colitis, dermatitis, diverticulitis, fibromialgia, hepatitis, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis, enfermedad de Parkinson y colitis ulcerosa. En ciertas realizaciones, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son útiles para tratar un trastorno autoinmunitario, tal como artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, encefalitis, rechazo de aloinjerto, enfermedades autoinmunitarias tiroideas (tales como enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto), uveorretinitis autoinmunitaria, arteritis de células gigantes, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enteritis regional, enteritis granulomatosa, ileítis distal, ileítis regional e ileítis terminal), diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, sarcoidosis, esclerodermia y lupus eritematoso sistémico. En una realización, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor en el presente documento se describen para su uso en el tratamiento de encefalitis autoinmunitaria.



En ciertas realizaciones, los compuestos y las composiciones son para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide (AR). En ciertas realizaciones, los compuestos y las composiciones son para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa. En ciertas realizaciones, los compuestos y las composiciones son para su uso en el tratamiento de psoriasis.

En ciertas realizaciones, el trastorno es una enfermedad inflamatoria de los intestinos, tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (ambas generalmente conocidas juntas como la enfermedad inflamatoria del intestino). En ciertas realizaciones, el mamífero es un sujeto primate, canino o felino. En ciertas realizaciones, el mamífero es un sujeto humano. Mientras que no se desea quedar ligado a teoría, se cree que la inhibición de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor por los compuestos presentemente desvelados es responsable, al menos en parte, de su actividad antiinflamatoria. Por consiguiente, las realizaciones de la divulgación también incluyen un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de inhibición de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor, ya sea *in vitro* o en un sujeto en necesidad del mismo, en donde el método comprende poner en contacto una proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor con un compuesto desvelado en el presente documento. En algunas de estas realizaciones, la inhibición de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor es eficaz para bloquear (parcialmente o completamente) la liberación de mediadores inflamatorios, tales como TNF y/o IL6.

#### *Afecciones oculares*

Los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento también se pueden usar para tratar afecciones oculares, por ejemplo, para reducir o prevenir la pérdida de la viabilidad de células fotorreceptoras y/o del epitelio pigmentario de la retina.

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de preservación de la función visual de un ojo de un sujeto con una afección ocular, en donde un síntoma de la afección ocular es la pérdida de la viabilidad de células fotorreceptoras en la retina del ojo con la afección. El método comprende administrar al ojo del sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición, por lo que se preserva la viabilidad de las células fotorreceptoras dispuestas dentro de la retina del ojo. Después de la administración, la función visual (por ejemplo, agudeza visual) del ojo se puede preservar o mejorar con respecto a la función visual del ojo antes de la administración.

La afección ocular puede ser una afección seleccionada del grupo que consiste en degeneración macular senil (DMS), retinosis pigmentaria (RP), edema macular, retinopatía diabética, distrofia coroidea areolar central, enfermedad de BEST, enfermedad viteliforme del adulto, distrofia en patrón, degeneración miópica, retinopatía serosa central, enfermedad de Stargardt, distrofia de conos y bastones, distrofia de Carolina del Norte, retinitis infecciosa, retinitis inflamatoria, uveítis, retinitis tóxica y toxicidad inducida por la luz. La DMS puede ser la forma neovascular o la forma seca de la DMS. El desprendimiento de retina puede ser un desprendimiento de retina regmatógeno, seroso o traccional.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de preservación de la viabilidad de células del epitelio pigmentario de la retina (RPE) dentro de la retina de un sujeto con una afección ocular, en donde un síntoma de la afección ocular es la pérdida de células del epitelio pigmentario de la retina en la retina del ojo con la afección. El método comprende administrar al ojo del sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición, por lo que se preserva la viabilidad de las células del epitelio pigmentario de la retina. La afección ocular se puede seleccionar del grupo que consiste en DMS, enfermedad de BEST, degeneración miópica, enfermedad de Stargardt, uveítis, distrofia foveomacular del adulto, fundus flavimaculatus, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes, coroidopatía serpiginosa, epitelopatía placoides posterior multifocal aguda (AMPPE) y otros trastornos de uveítis.

La afección ocular puede ser una afección seleccionada del grupo que consiste en degeneración macular senil (DMS), retinosis pigmentaria (RP), edema macular, retinopatía diabética, distrofia coroidea areolar central, enfermedad de BEST, enfermedad viteliforme del adulto, distrofia en patrón, degeneración miópica, retinopatía serosa central, enfermedad de Stargardt, distrofia de conos y bastones, distrofia de Carolina del Norte, retinitis infecciosa, retinitis inflamatoria, uveítis, retinitis tóxica y toxicidad inducida por la luz. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto o la composición como se describe en el presente documento es para su uso en el método que comprende administrar al ojo una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición, por lo que se preserva la viabilidad de las células fotorreceptoras dispuestas dentro de la retina del sujeto con una afección.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de preservación de la viabilidad de células fotorreceptoras dispuestas dentro de una retina de un ojo de mamífero tras el desprendimiento de retina, comprendiendo el método administrar dicho compuesto o composición al ojo en el que una región de la retina se ha desprendido en cantidades suficientes para conservar la viabilidad de las células fotorreceptoras dispuestas dentro de la región de la retina desprendida.

En ciertas realizaciones, el desprendimiento de retina puede ser un desprendimiento de retina regmatógeno, desprendimiento de retina traccional o desprendimiento de retina seroso. En ciertas realizaciones, el desprendimiento

de retina puede ocurrir como resultado de un desgarro retiniano, retinoblastoma, melanoma u otros cánceres, retinopatía diabética, uveítis, neovascularización coroidea, isquemia retiniana, miopía patológica o traumatismo.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de preservación de la función visual de un ojo de un sujeto con una afección ocular seleccionada del grupo que consiste en DMS, RP, edema macular, distrofia coroidea areolar central, desprendimiento de retina, retinopatía diabética, enfermedad de BEST, enfermedad viteliforme del adulto, distrofia en patrón, degeneración miópica, retinopatía serosa central, enfermedad de Stargardt, distrofia de conos y bastones, distrofia de Carolina del Norte, retinitis infecciosa, retinitis inflamatoria, uveítis, retinitis tóxica y toxicidad inducida por la luz, en donde un síntoma de la afección ocular es la pérdida de la viabilidad de células fotorreceptoras en la retina del ojo.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de preservación de la función visual de un ojo de un sujeto con una afección ocular, en donde un síntoma de la afección ocular es la pérdida de la viabilidad de células fotorreceptoras y/o la viabilidad de RPE en la retina del ojo.

En ciertas realizaciones se proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de preservación de la función visual de un ojo de un sujeto con afecciones oculares, en donde un síntoma de la afección ocular es la pérdida de la viabilidad de células del ganglio retiniano en la retina del ojo con las afecciones. El método comprende administrar al ojo del sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición, por lo tanto se preserva la viabilidad de células del ganglio retiniano dispuestas dentro de la retina del ojo. Después de la administración del compuesto o composición, la función visual del ojo se puede preservar o mejorar con respecto a la función visual del ojo antes de la administración. Además, después de la administración, la célula del ganglio de la retina preservado es capaz de soportar la regeneración axónica.

En cada uno de los métodos anteriores, la afección ocular, en donde un síntoma de la afección es la pérdida de la viabilidad de células del ganglio retiniano en la retina del ojo, incluye, pero no se limita a, glaucoma, lesión del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatías ópticas, retinopatía diabética, oclusión de la arteria central de la retina y oclusión de la vena central de la retina. Se contempla que los métodos anteriores se pueden usar para el tratamiento de neuropatías ópticas, tales como neuropatía óptica isquémica (por ejemplo, neuropatía isquémica anterior arterítica o no arterítica y neuropatía óptica isquémica posterior), neuropatía óptica compresiva, neuropatía óptica infiltrativa, neuropatía óptica traumática, neuropatía óptica mitocondrial (por ejemplo, neuropatía óptica de Leber), neuropatía óptica nutricional, neuropatía óptica tóxica y neuropatía óptica hereditaria (por ejemplo, neuropatía óptica de Leber, atrofia óptica dominante, síndrome de Behr).

También se desvela un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de preservación de la función visual de un ojo de un sujeto con una afección ocular seleccionada del grupo que consiste en glaucoma, lesión del nervio óptico, neuropatías ópticas, retinopatía diabética, oclusión de la arteria central de la retina y oclusión de la vena central de la retina. El método comprende administrar al ojo del sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición, por lo tanto se preserva la viabilidad de las células del ganglio retiniano dispuestas dentro de la retina del ojo y la función visual del ojo.

En otro aspecto, en el presente documento se desvela un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de preservación de la viabilidad de las células del ganglio retiniano dispuestas dentro de una retina de un ojo de mamífero afectado por, por ejemplo, glaucoma, lesión del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatías ópticas, retinopatía diabética, oclusión de la arteria central de la retina y oclusión de la vena central de la retina. El método comprende administrar dicho compuesto o composición al ojo en el que una región de la retina se ha afectado en cantidades suficientes para conservar la viabilidad de las células del ganglio retiniano dispuestas dentro de la región de la retina afectada. La célula del ganglio retiniano preservada es capaz de soportar la regeneración axónica.

También se desvela un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de promoción de la regeneración axónica en un ojo de un sujeto con una afección ocular, en donde un síntoma de la afección ocular es la pérdida de viabilidad de las células del ganglio retiniano en la retina del ojo con la afección. El método comprende administrar al ojo del sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición, por lo tanto se promueve la regeneración axónica de la célula del ganglio retiniano dentro de la retina del ojo.

En cada una de las realizaciones anteriores, se entiende que los métodos y las composiciones descritos en el presente documento se pueden usar para conservar la viabilidad y/o promover la regeneración axónica de células del ganglio retiniano durante el tratamiento de las afecciones subyacentes que incluyen, pero no se limitan a, glaucoma, lesión del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatías ópticas, retinopatía diabética, oclusión de la arteria central de la retina y oclusión de la vena central de la retina.

#### *Enfermedades neurodegenerativas y del SNC*

Los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento también se pueden usar para tratar enfermedades neurodegenerativas. Las enfermedades neurodegenerativas pueden afectar a muchas de las actividades del cuerpo, tales como el equilibrio, el movimiento, el habla, la respiración y la función

cardíaca. Las enfermedades neurodegenerativas pueden ser genéticas o causadas por afecciones médicas, tales como alcoholismo, tumores, accidentes cerebrovasculares, toxinas, sustancias químicas y virus.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades del SNC incluyen enfermedad de Niemann-Pick, tipo C1 (NPC1), enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, enfermedad con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y atrofia muscular espinal.

En una realización, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento son para su uso en el tratamiento de NPC1 mediante la inhibición de la necroptosis que causa la pérdida neuronal. En ciertas realizaciones, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. En ciertas realizaciones, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de enfermedad de Parkinson. En ciertas realizaciones, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Más, en general, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento se pueden usar para conservar la viabilidad neuronal y promover el crecimiento axónico y las funciones nerviosas dentro del sistema nervioso central (SNC). Por consiguiente, los compuestos se pueden usar para reducir o incluso invertir la pérdida de funciones cognitivas, motoras y sensoriales asociadas a una enfermedad o trastorno del SNC, por preservación de la viabilidad neuronal y/o promoción de la regeneración axónica y/o funciones nerviosas.

Los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento se pueden usar en un método de promoción de la regeneración axónica en una neurona del SNC, tal como una neurona sensitiva del SNC, una neurona motora, una neurona cortical, una neurona cerebelosa, una neurona hipocámpica y una neurona del mesencéfalo. Los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento se pueden usar en un método de promoción de la función nerviosa o preservación de la viabilidad tras la lesión a una neurona del SNC. En ciertas realizaciones, estos compuestos son para su uso en la promoción de la regeneración de un axón en una neurona del SNC que es degenerada en la enfermedad o trastorno del SNC. Los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor se pueden administrar por cualquier medio convencional, tal como localmente a la neurona o aplicar *ex vivo* antes de la reimplantación.

Por consiguiente, en un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un trastorno del SNC en un sujeto en necesidad del mismo, en donde un síntoma del trastorno del SNC es la degeneración axónica o lesión dentro de una neurona del SNC. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición para así promover la regeneración de un axón en una neurona del SNC afectada por el trastorno del SNC. Tras la administración, se pueden medir funciones neurales, por ejemplo, como una indicación de regeneración axónica. También se contempla que, tras la administración del compuesto o composición, la función de la neurona de la neurona del SNC se preserva o mejora con respecto a la función de la neurona antes de la administración.

El trastorno del SNC incluye, pero no se limita a, lesión cerebral, lesión de la médula espinal, demencia, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA/enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades de la poliglutamina (poliQ), accidente cerebrovascular, enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral y un trastorno priónico. En realizaciones a modo de ejemplo, el trastorno del SNC es lesión cerebral o lesión de la médula espinal.

En el presente documento también se proporciona un compuesto o composición como se describe en el presente documento para su uso en métodos de promoción de la supervivencia neuronal y regeneración axónica en el SNC. Los trastornos del SNC caracterizados por la alteración o el fracaso del crecimiento axónico o la degeneración axónica pueden surgir de lesión de neuronas del SNC (por ejemplo, traumatismo, cirugía, compresión nerviosa, contusión nerviosa, transección nerviosa, neurotoxicidad u otra lesión física al cerebro o médula espinal) o enfermedad neurodegenerativa del SNC, en donde un síntoma del trastorno es la degeneración axónica (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA/enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades de la poliglutamina (poliQ), accidente cerebrovascular, enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral, trastorno priónico (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)). En ciertas realizaciones, el trastorno del SNC es lesión cerebral (por ejemplo, lesión cerebral traumática) o lesión de la médula espinal (por ejemplo, lesión crónica, aguda o traumática de la médula espinal). En ciertas realizaciones, el trastorno del SNC afecta a las funciones vitales básicas de un sujeto, tales como la respiración, el latido del corazón y la tensión arterial, por ejemplo, una lesión a o aneurismas en el tronco encefálico.

En ciertas realizaciones, el trastorno del SNC afecta a la capacidad cognitiva de un sujeto, tal como lesión cerebral a la corteza cerebral o un trastorno neurodegenerativo del SNC, tal como enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y trastornos priónicos.

En ciertas realizaciones, el trastorno del SNC afecta al movimiento y/o a la fuerza de un sujeto, tal como lesión al cerebro o a la médula espinal o un trastorno neurodegenerativo del SNC, tal como enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, esclerosis lateral amiotrófica y paresia espástica hereditaria.

- 5 En ciertas realizaciones, el trastorno del SNC afecta a la coordinación de un sujeto, tal como lesión cerebral al cerebelo o a un trastorno neurodegenerativo del SNC, tal como atrofas espinocerebelosas, ataxia de Friedreich y trastornos priónicos.

En cada uno de los métodos anteriores, el trastorno del SNC incluye, pero no se limita a, lesión cerebral, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS/enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades de la poliglutamina (poliQ), accidente cerebrovascular, enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral, un trastorno priónico (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), demencia (por ejemplo, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, paraparesia espástica hereditaria y atrofas espinocerebelosas.

#### 15 *Lesiones o daños tisulares*

La capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir la inflamación y la muerte celular hace que sean adecuados para mejorar las lesiones o daños tisulares. Las lesiones o daños tisulares pueden ser un resultado de cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar para la mejora de la lesión o daño al tejido cerebral tras la lesión cerebral isquémica o lesión cerebral traumática o para la mejora de la lesión o daño de tejido cardíaco tras infarto de miocardio o para la mejora de la lesión o daño al tejido cerebral asociado a enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson o para la mejora de la lesión o daño al tejido hepático asociado a esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias o colangitis esclerosante primaria, o para la mejora de la lesión o daño al tejido hepático asociado a sobredosis de acetaminofeno o para la mejora de la lesión o daño al tejido renal tras el trasplante renal o la administración de fármacos o sustancias nefrotóxicos.

Los ejemplos no limitantes de lesión o daño cerebral incluyen accidente cerebrovascular (por ejemplo, hemorrágico y no hemorrágico), lesión cerebral traumática (LCT), hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracraneal secundaria a malformación arterial cerebral, infarto cerebral, lesión cerebral perinatal, lesión cerebral no traumática, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, hemorragia cerebral, infecciones cerebrales, tumor cerebral, lesión cerebral subclínica, lesión de la médula espinal, lesión cerebral anóxica-isquémica, isquemia cerebral focal, isquemia cerebral global e hipoxia hipóxica.

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de lesión de tejido peritoneal. Los ejemplos no limitantes de lesión de tejido peritoneal incluyen deterioro peritoneal, esclerosis peritoneal y cáncer peritoneal. Por ejemplo, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento se pueden usar para tratar daño peritoneal provocado por líquido de diálisis peritoneal (LDP) y efectos secundarios relacionados con la DP.

#### *Lesión y enfermedades hepáticas*

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de lesión y enfermedades hepáticas. Los ejemplos no limitantes de lesión o daño hepático incluyen no solo la degeneración o necrosis de las células del parénquima del hígado que resultan de la lesión causada por un cierto factor, sino también fenómenos no deseables causados por reacciones biológicas a la lesión, tales como movilización, infiltración, activación de células de Kupffer, leucocitos y similares, fibrosis de tejido del hígado, etc., reacciones que ocurren solas o en combinación. En una realización, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento son para su uso en el tratamiento de esteatohepatitis y carcinoma hepatocelular por la inhibición de la apoptosis de hepatocitos y la hepatocarcinogénesis dependientes de la actividad de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor. En una realización, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento son para su uso en el tratamiento de colestasis aguda y lesión del hígado.

#### *Lesión y enfermedades renales*

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de lesión y enfermedades renales. Los ejemplos no limitantes de enfermedades renales incluyen enfermedad renal crónica (ERC) (por ejemplo, enfermedades glomerulares, enfermedades tubulointersticiales, obstrucción, enfermedad renal poliquística), lesión renal aguda (LRA), nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis focal, nefropatía por inmunocomplejos o nefritis lúpica. La enfermedad renal puede ser causada por lesión renal inducida por fármacos o rechazo del injerto de riñón. La enfermedad renal se puede caracterizar como síndrome nefrótico o insuficiencia renal. En una realización, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento son para su uso en el tratamiento de enfermedades renales (por ejemplo, AKI) por la

inhibición de la vía de muerte celular en enfermedades renales. En una realización, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento son para su uso en el tratamiento de un paciente con cálculos renales y para prevenir la citotoxicidad inducida por cristales y lesión renal aguda por inhibición de la necroptosis mediada por proteína cinasa 3-MLKL que interactúa con el receptor.

## 5 *Tumores malignos*

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de tumores malignos/cánceres, tales como carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma o leucemia. Los ejemplos no limitantes de tumores malignos tratados adecuadamente por los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento incluyen cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer hepatocelular, melanoma, cáncer pancreático, cáncer urológico, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de tiroides, cáncer de vesícula biliar, cáncer peritoneal, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer endometrial, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer neuroendocrino, cáncer del SNC, tumores cerebrales (por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme en el adulto y astrocitoma anaplásico en el adulto), cáncer de huesos, sarcoma de tejido blando, retinoblastomas, neuroblastomas, derrames peritoneales, derrames pleurales malignos, mesoteliomas, tumores de Wilms, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitomas, sarcomas de Kaposi, carcinoma mixoide, carcinoma de células redondas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células escamosas esofágicas, carcinomas orales, cáncer vulvar, cánceres de la corteza suprarrenal, tumores productores de ACTH, linfoma y leucemia.

## 20 *Enfermedades infecciosas*

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas resultantes de la presencia de agentes patógenos, que incluyen virus patógenos, bacterias patógenas, hongos, protozoos, parásitos multicelulares y proteínas aberrantes conocidas como priones. Los ejemplos no limitantes de enfermedades infecciosas tratadas adecuadamente por los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento incluyen enfermedades infecciosas por virus y enfermedades infecciosas bacterianas. La enfermedad infecciosa por virus no está particularmente limitada e incluye, por ejemplo, enfermedades infecciosas con virus infecciosos respiratorios (por ejemplo, enfermedades infecciosas debidas a virus infecciosos respiratorios, tales como virus de la gripe, rinovirus, coronavirus, virus paragripal, virus RS, adenovirus, reovirus y similares), herpes zóster causado por virus del herpes, diarrea causada por rotavirus, hepatitis vírica, sida y similares. La enfermedad infecciosa bacteriana no está particularmente limitada e incluye, por ejemplo, enfermedades infecciosas causadas por *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Escherichia coli* enterohemorrágica, *Staphylococcus aureus*, *MRSA*, *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida* y similares.

## *Enfermedades óseas*

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de enfermedades óseas que pueden resultar de un trastorno de remodelación ósea por el cual se desplaza el equilibrio entre la formación de hueso y la resorción de hueso. Los ejemplos no limitantes de trastornos de remodelación ósea incluyen osteoporosis, enfermedad de Paget, osteoartritis, artritis reumatoide, acondroplasia, osteocondritis, hiperparatiroidismo, osteogénesis imperfecta, hipofosfatasia congénita, lesiones fibromatosas, displasia fibrosa, mieloma múltiple, renovación ósea anormal, enfermedad ósea osteolítica y enfermedad periodontal. Los ejemplos adicionales de enfermedades óseas tratadas adecuadamente por los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento incluyen fractura ósea, traumatismo óseo, o una afección de déficit óseo asociada a cirugía ósea postraumática, cirugía articular posprotésica, cirugía ósea posplástica, cirugía posdental, tratamiento de quimioterapia ósea o tratamiento de radioterapia ósea. Los ejemplos adicionales de enfermedades que afectan al hueso o a las articulaciones óseas tratadas adecuadamente por los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento incluyen cáncer metastásico de huesos, enfermedades reumáticas, tales como artritis reumatoide, osteoartritis y otras artropatías inflamatorias. En una realización, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor en el presente documento se describen para su uso en el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica por la inhibición de la necroptosis de osteocitos y el deterioro trabecular.

## 50 *Enfermedades cardiovasculares*

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que pueden estar relacionadas con los trastornos cardiovasculares de trastorno de placas frágiles, trastorno oclusivo y estenosis. Las enfermedades cardiovasculares no limitantes incluyen trastornos de la arteria coronaria y trastornos de las arterias periféricas, que incluyen, entre otros, aterosclerosis, oclusión arterial, formación de aneurismas, trombosis, formación de aneurismas postraumáticas, reestenosis y oclusión de injertos posoperatorios. Se cree que la aterosclerosis resulta de la inflamación inadaptada conducida principalmente por macrófagos. Por lo tanto, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación se pueden usar para tratar aterosclerosis por inhibición de la necroptosis de macrófagos.

*Trasplante*

En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente divulgación son para su uso en el tratamiento de pacientes con trasplante. Los ejemplos no limitantes del paciente con trasplante tratado adecuadamente por los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento incluyen

5 pacientes con trasplantes de órganos sólidos y no sólidos y de tejido y trasplantes, tales como hígado, corazón, riñón y trasplante/s heterólogos y autólogos de médula ósea. Normalmente, se usa terapia inmunosupresora para evitar el rechazo del injerto en receptores de trasplantes de órganos sólidos. Los receptores de los trasplantes de médula ósea se someten normalmente a una amplia irradiación y quimioterapia antes del trasplante. Se cree que la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor y la señalización por NF- $\kappa$ B en células moribundas determina la sensibilización cruzada de linfocitos T CD8<sup>+</sup>. Por lo tanto, los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el

10 presente documento se pueden usar para tratar pacientes con trasplante y evitar el rechazo del injerto modulando la sensibilización cruzada de linfocitos T CD8<sup>+</sup>.

*Otras enfermedades y afecciones*

Ejemplos adicionales de enfermedades y trastornos tratados adecuadamente por los inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor descritos en el presente documento incluyen enfermedad de Gaucher, fallo orgánico, pancreatitis, dermatitis atópica, espondiloartritis, gota, artritis idiopática juvenil sistémica (SoJIA), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, síndrome antifosfolípido (SAF), vasculitis, colangitis esclerosante primaria (CEP), toxicidad por acetaminofeno, daño/lesión renal (nefritis, trasplante de riñón, cirugía, administración de fármacos nefrotóxicos, por ejemplo, cisplatino, lesión renal aguda (LRA)), celiacía, púrpura trombocitopénica idiopática autoinmunitaria (PTI autoinmunitaria), accidente cerebrovascular (ACV, ictus), infarto de miocardio (IM), enfermedades alérgicas (incluyendo asma), diabetes, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behcet, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de la interleucina-1 (ICE/caspasa-1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), peridontitis, síndrome de deficiencia de NEMO (gen modulador esencial de F-kappa-B

15 (también conocido como síndrome de deficiencia de IKK gamma o IKKG)), deficiencia de HOIL-1 ((también conocido como RBCK1) deficiencia de ubiquitina ligasa-1 de IRP2 oxidada por hemo), síndrome de deficiencia del complejo de ensamblaje de cadenas de ubiquitina lineal (LUBAC), tumores malignos hematológicos y de órganos sólidos, infecciones bacterianas e infecciones víricas (por ejemplo, tuberculosis y gripe) y enfermedades de almacenamiento lisosómico.

20

25

30

35

Ejemplos no limitantes de enfermedades de almacenamiento lisosómico incluyen enfermedad de Gaucher, gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de almacenamiento de éster colestérol, deficiencia crónica de hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, mucopolidosis, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico libre infantil, deficiencia de hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosómica, leucodistrofia metacromática, trastornos de mucopolisacaridosis, deficiencia de sulfatasa múltiple, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis neuronal ceroida, enfermedad de Pompe, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico, enfermedad de Tay-Sachs y de Wolman.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos y composiciones para su uso en medicina. En ciertas

40 realizaciones, los compuestos y las composiciones son para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor.

*5. Composiciones*

A efectos de la administración, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar como una sustancia química en bruto o se pueden formular como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la

45 presente divulgación comprenden un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XX, o subfórmulas de las mismas, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, diferentes realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden uno cualquiera o más de los compuestos anteriores de cualquiera de las fórmulas I-XX, o subfórmulas de las mismas, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros de los mismos y en diversas realizaciones también se proporciona un vehículo, diluyente

50 o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden ser especialmente formuladas para administración en forma sólida o líquida, que incluyen las adaptadas para lo siguiente: administración por vía oral, por ejemplo, rociados (disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, los dirigidos para absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una disolución o suspensión estéril o formulación de liberación sostenida; administración tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o un parche de liberación controlada o espray aplicado a la piel; por vía intravaginal o por vía intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; por vía sublingual; por vía ocular; por vía transdérmica; o por vía nasal, pulmonar y a otras superficies de la mucosa.

55

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que están dentro del alcance de criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente o material de encapsulación de disolvente, que participa en llevar o transportar el compuesto objeto de un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tensioactivos, tales como polisorbato 80 (es decir, Tween 80); tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico; disoluciones de pH tamponado; poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen, pero no se limitan a, DMSO, DMSO 10 mM, 8 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en PBS, propilenglicol, etc. Por ejemplo, en una cierta realización, los compuestos de la divulgación se pueden usar como disolución 4 mM en 8 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en PBS para administración parenteral. En otras ciertas realizaciones, los compuestos de la divulgación se pueden usar como una suspensión en 0,5 % de CMC acuosa que contiene 0,1 % de Tween 80.

Como se explica en el presente documento, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o metilamino ( $\text{NCH}_3$ ) y son, por lo tanto, capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a este respecto a las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico relativamente no tóxicas de compuestos de la presente divulgación. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma farmacéutica o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la divulgación en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada durante la posterior purificación. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto incluyen las sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicíclico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isotiónico y similares.

En otros casos, los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de base inorgánica y orgánica relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente divulgación. Estas sales se pueden preparar asimismo *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de las formas farmacéuticas o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como colorantes, desmoldeantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno

butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formulaciones de la presente divulgación incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador que está tratándose, el modo particular de administración. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica única será, en general, la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, esta cantidad variará desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 99 % de principio activo, preferentemente desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 70 %, lo más preferentemente desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 30 %.

En ciertas realizaciones, una formulación de la presente divulgación comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente divulgación. En ciertas realizaciones, una formulación anteriormente mencionada convierte en biodisponible por vía oral un compuesto de la presente divulgación.

Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente divulgación con el vehículo y, opcionalmente, uno o más componentes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación un compuesto de la presente divulgación con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si fuera necesario, moldeando el producto.

Las formulaciones de la divulgación adecuadas para administración por vía oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (que usan una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto), polvos, gránulos o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite o como un elixir o jarabe o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente divulgación como principio activo. Un compuesto de la presente divulgación también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

En las formas farmacéuticas sólidas de la divulgación para administración por vía oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, gránulos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: cargas o sustancias de relleno, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; humectantes, tales como glicerol; disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura usando dichos excipientes, tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos por compresión se pueden preparar usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar en una máquina adecuada en la que una mezcla del compuesto en polvo se humedece con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden ranurar opcionalmente o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se puede formular de manera que se proporcione la liberación lenta o controlada del principio activo en su interior usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para la liberación rápida, por ejemplo, liofilizadas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el (los) principio(s) activo(s) solo o preferentemente en una cierta porción del tubo gastrointestinal, opcionalmente, de



una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

- 5 Las formas farmacéuticas líquidas para administración por vía oral de los compuestos de la divulgación incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo),  
10 glicerol, alcohol tetrahidrofúrilico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

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

- 15 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

- 20 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la divulgación para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la divulgación con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente divulgación que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen dichos vehículos como se conoce en la técnica que son apropiados.

- 25 Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente divulgación incluyen polvos, esprays, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda ser necesario.

- 30 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente divulgación, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos.

- 35 Los polvos y esprays pueden contener, además de un compuesto de la presente divulgación, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los esprays pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles sin sustituir, tales como butano y propano.

- 40 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto de la presente divulgación al cuerpo. La disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado puede preparar dichas formas farmacéuticas. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa de dicho flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, disoluciones y similares también se contemplan dentro del alcance de la presente divulgación.

- 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la divulgación en combinación con una o más disoluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones o polvos estériles que se pueden reconstituir en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

- 50 Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados, que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la divulgación, incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuados de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento, tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y usando tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos en los compuestos objeto se puede garantizar por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenilsórbico y similares. También se puede desear incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares, en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede provocar por la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es conveniente ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene mala solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite.

Las formas de liberación prolongada inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables, tales como polilactida-polglicolida. Dependiendo de la relación entre el fármaco y el polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones, que son compatibles con tejido del cuerpo.

## 6. Administración

Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se usan en el presente documento, significan modos de administración distintos de administración enteral y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intrarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intrarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intrasternal, e infusión.

Las expresiones "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado por vía periférica", como se usan en el presente documento, significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material distinto de directamente en el sistema nervioso central, de forma que entre en el sistema del paciente y, por lo tanto, se someta a metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar a los seres humanos y a otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, que incluye por vía oral, por vía nasal, como por, por ejemplo, un spray, rectalmente, por vía intravaginal, por vía parenteral, por vía intracisterna y por vía tópica, como por polvos, pomadas o gotas, que incluyen por vía bucal y por vía sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente divulgación, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Se pueden variar los actuales niveles de administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para obtener una cantidad de principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

El nivel de administración seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente divulgación empleado o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de eliminación o el metabolismo del compuesto particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, la salud general y los antecedentes médicos previos del paciente que está tratándose y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Se puede usar una administración diaria, semanal o mensual (u otro intervalo de tiempo).

Un médico o veterinario que tiene experiencia habitual en la técnica puede determinar y establecer fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría empezar la administración de los compuestos de la divulgación empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y luego aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la divulgación será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico (por ejemplo, inhibir la necrosis). Dicha dosis eficaz dependerá, en general, de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis de los compuestos de la presente divulgación para un paciente, cuando se usa para los efectos indicados, variará desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día. Preferentemente, la dosis diaria variará desde 0,001 hasta

50 mg de compuesto por kg de peso corporal e incluso más preferentemente desde 0,01 hasta 10 mg de compuesto por kg de peso corporal.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas farmacéuticas unitarias.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos para inhibir la muerte celular, en donde los compuestos se representan por las estructuras (Ib). En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación son inhibidores de la muerte celular. En cualquier caso, los compuestos de la presente divulgación ejercen preferentemente su efecto sobre la inhibición de la muerte celular en una concentración inferior a aproximadamente 50 micromolar, más preferentemente en una concentración inferior a aproximadamente 10 micromolar y lo más preferentemente en una concentración inferior a 1 micromolar.

Los compuestos de la divulgación se pueden probar en modelos animales habituales de accidente cerebrovascular y protocolos convencionales, tal como se describe por Hara, H., et al. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(5): 2007-12.

Cuando los compuestos de la presente divulgación se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, pueden ser administrados por sí mismos o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 % a 99,5 % (más preferentemente, 0,5 % a 90 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente solicitud o las composiciones de los mismos se pueden administrar una vez, dos veces, tres o cuatro veces al día, usando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Por tanto, la administración o el tratamiento con los compuestos puede ser continua durante varios días; por ejemplo, comúnmente el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, para un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento son bien conocidos y se alternan frecuentemente con periodos de reposo de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días, entre ciclos. Los ciclos de tratamiento, en ciertas realizaciones, también pueden ser continuos.

Cuando se administra por vía oral, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser entre 1 mg y 1.000 mg, entre aproximadamente 1.000-2.000 mg/día, entre aproximadamente 10-500 mg/día, entre aproximadamente 50-300 mg/día, entre aproximadamente 75-200 mg/día o entre aproximadamente 100-150 mg/día.

La dosis diaria también se puede describir como una cantidad total de un compuesto descrito en el presente documento administrado por dosis o por día. La dosis diaria de un compuesto puede ser entre aproximadamente 1 mg y 4.000 mg, entre aproximadamente 2.000 y 4.000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 2.000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 1.000 mg/día, entre aproximadamente 10 y 500 mg/día, entre aproximadamente 20 y 500 mg/día, entre aproximadamente 50 y 300 mg/día, entre aproximadamente 75 y 200 mg/día o entre aproximadamente 15 y 150 mg/día.

En ciertas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 800 mg de un compuesto descrito en el presente documento y aumentar la dosis por incrementos hasta que se logre la eficacia clínica. Se pueden usar incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 o 100 mg para aumentar la dosis. La dosis se puede aumentar diariamente, cada dos días, dos veces por semana o una vez por semana.

En ciertas realizaciones, un compuesto o preparación farmacéutica se administra por vía oral. En ciertas realizaciones, el compuesto o la preparación farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las vías de administración alternativas incluyen administraciones sublingual, intramuscular y transdérmica.

Las preparaciones de la presente divulgación pueden ser administradas por vía oral, por vía parenteral, por vía tópica o por vía rectal. Por supuesto, se administran en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsula, por inyección, inhalación, colirio, pomada, supositorio, etc., administración por inyección, infusión o inhalación; tópica por loción o pomada; y rectal por supositorios. En ciertas realizaciones, la administración es por vía oral.

## 7. Combinaciones

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar en combinación con otros agentes, que incluyen (pero no se limitan a) compuestos que son inhibidores de la apoptosis; inhibidores de PARP poli(ADP-ribosa) polimerasa; inhibidores de Src; agentes para el tratamiento de trastornos cardiovasculares; agentes antiinflamatorios, agentes antitrombóticos; agentes fibrinolíticos; agentes antiplaquetarios, agentes hipolipemiantes, inhibidores directos de la trombina; inhibidores de receptores de la glucoproteína IIb/IIIa; bloqueantes de los canales de calcio; bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos; inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, COX-1 y COX-2); inhibidor del sistema de la angiotensina (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE)); inhibidores de la renina; y/o agentes que se unen a moléculas de adhesión celular e inhiben la capacidad de los glóbulos blancos para unirse a dichas moléculas (por ejemplo, polipéptidos, anticuerpos policlonales y monoclonales).

Los compuestos de la presente divulgación también se pueden usar en combinaciones de dos o más compuestos que inhiben la necrosis celular (por ejemplo, un compuesto como se desvela en el presente documento y un agente adicional para inhibir la necrosis). Los compuestos de la presente divulgación también se pueden usar en combinaciones de uno o más compuestos que inhiben la necrosis celular combinados con uno o más agentes o compuestos adicionales (por ejemplo, otros compuestos terapéuticos para tratar una enfermedad, afección o infección, tal como un inhibidor de la apoptosis).

#### 8. Kits

En el presente documento también se proporcionan kits que incluyen un compuesto de la divulgación, combinaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo y envoltorio adecuado. Un kit puede incluir además instrucciones para su uso. Un kit puede incluir un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo y una etiqueta y/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, que incluyen las enfermedades o afecciones, descritas en el presente documento.

En el presente documento también se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo en un envase adecuado. El envase puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada y bolsa intravenosa.

El kit también puede contener instrucciones para el uso de los compuestos según la divulgación. El kit puede estar compartimentalizado para recibir los receptores en estrecho confinamiento. Como se usa en el presente documento, un kit tal como un kit compartimentalizado incluye cualquier kit en el que compuestos o agentes están contenidos en envases separados. Los ejemplos ilustrativos de dichos envases incluyen, pero no se limitan a, envases pequeños de vidrio, envases de plástico o tiras de plástico o papel. Los tipos particularmente preferidos de envases permiten al experto transferir eficientemente los reactivos de un compartimento a otro compartimento de forma que las muestras y los reactivos no se contaminen de forma cruzada y los agentes o disoluciones de cada envase se pueden añadir en un modo cuantitativo de un compartimento a otro. Dichos envases incluyen, pero no se limitan a, un recipiente que aceptará un compuesto o combinación de compuestos y/u otros agentes de la divulgación. Se pueden proporcionar uno o más compuestos o agentes como un polvo (por ejemplo, polvo liofilizado) o precipitado. Dicho(s) compuesto(s) se pueden resuspender antes de la administración en una disolución que se puede proporcionar como parte del kit o poner a disposición por separado. Un kit puede contener compuestos o agentes en otras formas, tales como líquidos, geles, sólidos, como se describen en el presente documento. Los diferentes compuestos y/o agentes se pueden proporcionar en diferentes formas en un único kit.

#### Ejemplos

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican además los compuestos de la presente divulgación y los métodos para probar dichos compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente divulgación no está limitado de ningún modo por el alcance de los siguientes ejemplos. En los siguientes ejemplos y en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, existen moléculas con un centro quiral, a menos que se indique lo contrario, como una mezcla racémica. Los enantiómeros individuales se pueden obtener por métodos conocidos por los expertos en la técnica y descritos en el presente documento. Los compuestos se nombraron usando o ChemBioDraw Ultra 13.0 o ChemAxon.

#### Procedimientos generales

Todos los disolventes usados estaban disponibles en el mercado y se usaron sin más purificación. Las reacciones se realizaron normalmente usando disolventes anhidros en una atmósfera inerte de nitrógeno.

#### Métodos analíticos

Se llevó a cabo espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)  $^1\text{H}$  usando uno de los siguientes instrumentos: un instrumento Bruker Avance 400 equipado con la sonda DUAL 400MHz S1, un instrumento Bruker Avance 400 equipado con la sonda 6 S 1 400 MHz 5 mm  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ID, un instrumento Bruker Avance III 400 con Nanobay equipado con la sonda Broadband BBFO 5 mm direct, un instrumento 400 MHz Agilent Direct Drive con la sonda ID AUTO-X PFG, todos funcionando a 400 MHz, o un instrumento Agilent VNMR500 Direct Drive equipado con una criosonda 5 mm Triple Resonance  $^1\text{H}\{^{13}\text{C}/^{15}\text{N}\}$  que funciona a 500 MHz. Los espectros se adquirieron en el disolvente establecido a aproximadamente temperatura ambiente a menos que se estableciera de otro modo. En todos los casos, los datos de RMN estuvieron de acuerdo con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos ( $\delta$ ) se administran en partes por millón usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; a, ancho.

Donde se ha usado cromatografía en capa fina (CCF), se refiere a CCF en gel de sílice usando placas de gel de sílice F254 (Merck), Rf es la distancia recorrida por el compuesto dividida entre la distancia recorrida por el disolvente en una placa de CCF. La cromatografía en columna se realizó usando un sistema automático de cromatografía ultrarrápida (Biotage SP1 o Isolera) sobre cartuchos de gel de sílice Biotage (KP-Sil o KP-NH) o en el caso de cromatografía de fase inversa sobre cartuchos Biotage C18 (KP-C18).

**Método A de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** Se hicieron trazados de corriente iónica total (TIC) y DAD UV junto con espectros de EM y UV asociados a los picos en un sistema UPEM/CL Acquity™ equipado con detector de PDA y acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo único de Waters que funciona en modo de ionización por electropulverización alterna positiva y negativa. [EM/CL-ES (+/-): los análisis se realizaron usando un Acquity UPLC™ CSH, columna C18 (50 × 2,1 mm, 1,7 µm de tamaño de partículas), temperatura de la columna 40 °C, fase móvil: A- agua + 0,1 % de HCOOH/ B- CH<sub>3</sub>CN + 0,1 % de HCOOH, caudal: 1,0 ml/min, tiempo de ejecución = 2,0 min, gradiente: t=0 min 3 % de B, t= 1,5 min 99,9 % de B, t = 1,9 min 99,9 % de B, t= 2,0 min 3 % de B, tiempo de parada 2,0 min. ES positiva 100-1000, ES negativa 100-1000, detección UV DAD 210-350 nm.

**Método B de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** Se hicieron trazados de corriente iónica total (TIC) y DAD UV junto con espectros de EM y UV asociados a los picos en un sistema UPEM/CL Acquity™ equipado con detector de PDA y acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo único de Waters que funciona en modo de ionización por electropulverización alterna positiva y negativa. [EM/CL-ES (+/-): los análisis se realizaron usando un Acquity UPLC™ BEH, columna C18 (50 × 2,1 mm, 1,7 µm de tamaño de partículas), temperatura de la columna 40 °C, fase móvil: A- 0,1 % v/v de disolución acuosa de amoníaco a pH 10/ B- CH<sub>3</sub>CN, caudal: 1,0 ml/min, tiempo de ejecución = 2,0 min, gradiente: t=0 min 3 % de B, t= 1,5 min 99,9 % de B, t = 1,9 min 99,9 % de B, t= 2,0 min 3 % de B, tiempo de parada 2,0 min. ES positiva 100-1000, ES negativa 100-1000, detección UV DAD 210-350 nm.

**Método C de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** Se hicieron trazados de corriente iónica total (TIC) y DAD UV junto con espectros de EM y UV asociados a los picos en un sistema UPEM/CL Acquity™ equipado con detector de PDA y acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo único de Waters que funciona en modo de ionización por electropulverización alterna positiva y negativa. La columna usada fue una Cortecs UPLC C18, 1,6 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 95 % de A (A: 0,1 % de ácido fórmico en agua) y terminando en 95 % de B (B: 0,1 % de ácido fórmico en MeCN) durante 2,0 min con un tiempo de ejecución total de 2,5 min. La temperatura de la columna fue 40 °C con el caudal de 0,8 ml/min.

**Método D de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** Se realizaron análisis de CL-EM en un SHIMADZU LCMS que consistía en un UFLC 20-AD y detector de EM LCMS 2020. El detector de matriz de diodos fue barrido desde 190-400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) operada en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas fue barrido entre m/z 90-900 con un tiempo de barrido desde 0,5 hasta 1,0 s. La columna usada fue una Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 95 % de A (A: 0,05 % de TFA en agua) y terminando en 100 % de B (B: 0,05 % de TFA en MeCN) durante 2,2 min con un tiempo de ejecución total de 2,6 min. La temperatura de la columna fue 40 °C con un caudal de 1,0 ml/min.

**Método E de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** Se realizaron análisis de CL-EM en un SHIMADZU LCMS que consistía en un UFLC 20-AD y detector de EM LCMS 2020. El detector de matriz de diodos fue barrido desde 190-400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) operada en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas fue barrido entre m/z 90-900 con un tiempo de barrido desde 0,5 hasta 1,0 s. La columna usada fue una Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 95 % de A (A: 0,05 % de TFA en agua) y terminando en 100 % de B (B: 0,05 % de TFA en MeCN) durante 3,2 min con un tiempo de ejecución total de 3,6 min. La temperatura de la columna fue 40 °C con un caudal de 1,0 ml/min.

**Método F de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** Se realizaron análisis de CL-EM en un SHIMADZU LCMS que consistía en un UFLC 20-AD y detector de EM LCMS 2020. El detector de matriz de diodos fue barrido desde 190-400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) operada en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas fue barrido entre m/z 90-900 con un tiempo de barrido desde 0,5 hasta 1,0 s. La columna usada fue una Ascentis Expressan C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 95 % de A (A: 0,05 % de TFA en agua) y terminando en 100 % de B (B: 0,05 % de TFA en MeCN) durante 1,8 min con un tiempo de ejecución total de 2,0 min. La temperatura de la columna fue 45 °C con un caudal de 1,5 ml/min.

**Método G de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** Se realizaron análisis de CL-EM en un SHIMADZU LCMS que consistía en un UFLC 20-AD y detector de EM LCMS 2020. El detector de matriz de diodos fue barrido desde 190-400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) operada en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas fue barrido entre m/z 90-900 con un tiempo de barrido desde 0,5 hasta 1,0 s. La columna usada fue una Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 90 % de A (A: 0,05 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,7 min con un tiempo de ejecución total de 2,0 min. La temperatura de la columna fue 40 °C con un caudal de 1,3 ml/min.

**Método H de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** Se realizaron análisis de CL-EM en un SHIMADZU LCMS que consistía en un UFLC 20-AD y detector de EM LCMS 2020. El detector de matriz de diodos fue barrido desde 190-400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) operada en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas fue barrido entre m/z 90-900 con un tiempo de barrido desde 0,5 hasta 1,0 s. La columna usada fue una Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm.

Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 90 % de A (A: 0,05 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,7 min con un tiempo de ejecución total de 3,0 min. La temperatura de la columna fue 40 °C con un caudal de 1,3 ml/min.

- 5 **Método I de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** La columna usada fue una Poroshell HPH-C18, 2,7  $\mu\text{m}$ , 3,0  $\times$  50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 95 % de A (A: 0,05 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua) y terminando en 95 % de B (B: 0,05 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en MeCN) durante 1,8 min con un tiempo de ejecución total de 2 min. La temperatura de la columna fue 45 °C con el caudal de 1,5 ml/min.

- 10 **Método J de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** Se realizaron análisis de CL-EM en un SHIMADZU LCMS que consistía en un UFLC 20-AD y detector de EM LCMS 2020. El detector de matriz de diodos fue barrido desde 190-400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) operada en un modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas fue barrido entre m/z 90-900 con un tiempo de barrido desde 0,5 hasta 1,0 s. La columna usada fue una Ascentis Express C18, 2,7  $\mu\text{m}$ , 2,1  $\times$  50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 90 % de A (A: 0,10 % de ácido fórmico en agua) y terminando en 95 % de B (B: 0,10 % de ácido fórmico en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo de ejecución total de 3,0 min. La temperatura de la columna fue 45 °C con un caudal de 1,0 ml/min.

**Método K de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** La columna usada fue una Agilent Poroshell HPH-C18, 2,7  $\mu\text{m}$ , 3,0  $\times$  50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 95 % de A (A: 0,05 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua) y terminando en 95 % de B (B: 0,05 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en MeCN) durante 1,8 min con un tiempo de ejecución total de 2,0 min. La temperatura de la columna fue 40 °C con un caudal de 1,5 ml/min.

- 20 **Método L de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** La columna usada fue una Shim-pack XR-ODS, 2,2  $\mu\text{m}$ , 3,0  $\times$  50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 95 % de A (A: 0,05 % de TFA en agua) y terminando en 100 % de B (B: 0,05 % de TFA en MeCN) durante 4,2 min con un tiempo de ejecución total de 5,3 min. La temperatura de la columna fue 40 °C con un caudal de 1,0 ml/min.

- 25 **Método M de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** La columna usada fue una Ascentis Express C18, 2,7  $\mu\text{m}$ , 3,0  $\times$  50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando en 95 % de A (A: 0,05 % de TFA en agua) y terminando en 95 % de B (B: 0,05 % de TFA en MeCN) durante 4,1 min con un tiempo de ejecución total de 5,3 min. La temperatura de la columna fue 40 °C con el caudal de 1,5 ml/min.

- 30 **Método N de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** La columna usada para la cromatografía fue una Xtimate C18 2,1  $\times$  30 mm (partículas de 3  $\mu\text{m}$ ). Los métodos de detección fueron matriz de diodos (DAD). El modo de EM fue ionización por electropulverización positiva. El intervalo de EM fue 100-1000. Fase móvil A: 0,037 % de ácido trifluoroacético en agua; fase móvil B: 0,018 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo de calidad para HPLC. El gradiente fue 5-100 % de B durante 2,00 min. 5 % de B a 0,00 min, 5-95 % de B (0,00-1,00 min) 95-100 % de B (1,00-1,80 min) 100-5 % de B (1,80 -1,81 min) con un mantenimiento con 5 % de B durante 0,19 min. El caudal fue 1,0 ml/min.

- 35 **Método O de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** La columna usada para la cromatografía fue una Xtimate C18 2,1  $\times$  30 mm (partículas de 3  $\mu\text{m}$ ). Los métodos de detección fueron matriz de diodos (DAD). El modo de EM fue ionización por electropulverización positiva. El intervalo de EM fue 100-1000. La fase móvil A fue 0,037 % de ácido trifluoroacético en agua y la fase móvil B fue 0,018 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo de calidad para HPLC. El gradiente fue 5-100 % de B durante 2,00 min, 5 % de B a 0,00 min, 5-95 % de B (0,00-0,90 min) 95-100 % de B (0,90-1,80 min) 100-5 % de B (1,80 -1,81 min) con un mantenimiento de 5 % de B durante 0,19 min. El caudal fue 1,0 ml/min.

- 45 **Método P de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** La columna usada para la cromatografía fue una Xbridge Shield RP18 2,1  $\times$  50 mm (partículas de 5  $\mu\text{m}$ ). Los métodos de detección fueron matriz de diodos (DAD). El modo de EM fue ionización por electropulverización positiva. El intervalo de EM fue 100-1000. La fase móvil A fue bicarbonato de amonio 10 mM en agua y la fase móvil B fue acetonitrilo de calidad para HPLC. El gradiente fue 0-60 % de B durante 2,20 min, 0 % de B a 0,00 min, 0-60 % de B (0,00- 0,70 min) con un mantenimiento de 60 % de B durante 0,40 min, 60-0 % de B (1,10 -1,11 min) con un mantenimiento de 0 % de B durante 1,09 min. El caudal fue 1,0 ml/min.

- 50 **Método Q de cromatografía líquida de alta resolución:** HPLC (el gradiente fue mantenimiento 0 % de B durante 0,40 min y luego 0-30 % de B durante 4,40 min con un mantenimiento de 30 % de B durante 0,8 min, 30-0 % de B durante 0,02 min, y luego se mantuvo al 0 % durante 0,68 min (0,01-5,21 min: caudal de 0,8 ml/min; 5,23-5,90 min: caudal de 1,2 ml/min). La fase móvil A fue 0,037 % de ácido trifluoroacético en agua, la fase móvil B fue 0,018 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo. La columna usada para la cromatografía fue una columna Luna-C18(2) de 2,0  $\times$  50 mm (partículas de 5  $\mu\text{m}$ ). Los métodos de detección fueron matriz de diodos (DAD).

- 55 **Método R de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** La columna usada para la cromatografía fue una Xbridge Shield RP18 2,1  $\times$  50 mm (partículas de 5  $\mu\text{m}$ ). Los métodos de detección fueron matriz de diodos (DAD) y dispersión evaporativa de la luz (ELSD). El modo de EM fue ionización por electropulverización negativa. El intervalo de EM fue 100-1000. La fase móvil A fue bicarbonato de amonio 10 mM en agua y la fase móvil B fue acetonitrilo de

calidad para HPLC. El gradiente fue 0-60 % de B durante 2,20 min, 0 % de B a 0,00 min, 0-60 % de B (0,00 -0,70 min) con un mantenimiento de 60 % de B durante 0,40 min, 60-0 % de B (1,10 -1,11 min) con un mantenimiento de 0 % de B durante 1,09 min. El caudal fue 1,0 ml/min.

**Método S de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas:** La columna usada para la cromatografía fue una Xbridge Shield RP18 2,1 × 50 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron matriz de diodos (DAD). El modo de EM fue ionización por electropulverización negativa. El intervalo de EM fue 100-1000. La fase móvil A fue bicarbonato de amonio 10 mM en agua y la fase móvil B fue acetonitrilo de calidad para HPLC. El gradiente fue 0-60 % de B durante 2,20 min, 0 % de B a 0,00 min, 0-60 % de B (0,00 -0,70 min) con un mantenimiento de 60 % de B durante 0,40 min, 60-0 % de B (1,10 -1,11 min) con un mantenimiento de 0 % de B durante 1,09 min. El caudal fue 1,0 ml/min.

**Método T de cromatografía líquida de alta resolución:** El gradiente fue 10-80 % de B durante 4,00 min con un mantenimiento de 80 % de B durante 0,9 min, 80-10 % de B durante 0,02 min, y luego se mantuvo en 10 % de B durante 0,58 min (0,01-4,90 min: caudal de 0,8 ml/min; 4,93-5,50 min: caudal de 1,2 ml/min). La fase móvil A fue disolución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM, la fase móvil B fue acetonitrilo de calidad para HPLC. La columna usada para la cromatografía fue la columna Xbridge Shield RPC18 de 2,1 × 50 mm (partículas de 5 µm). Los métodos de detección fueron matriz de diodos (DAD).

### Preparación de compuestos

Donde la preparación de materiales de partida no sea describa, estos están comercialmente disponibles, son conocidos en la bibliografía, o pueden ser fácilmente obtenidos por los expertos en la técnica usando procedimientos convencionales. Donde se establezca que los compuestos se prepararon análogamente a ejemplos previos o productos intermedios, se apreciará por el experto que el tiempo de reacción, el número de equivalentes de reactivos y la temperatura se pueden modificar para cada reacción específica y que puede ser necesario o deseable emplear diferentes técnicas de procesamiento o purificación. Donde las reacciones se llevan a cabo usando irradiación con microondas, el microondas usado es un Biotage Iniciador. La potencia real suministrada varía durante el transcurso de la reacción para mantener una temperatura constante.

### Producto intermedio 1 3-[(1E)-3-oxoprop-1-en-1-il]benzonitrilo

Se prepararon del siguiente modo cuatro viales de microondas diferentes: se suspendieron acetato de paladio (II) (45 mg, 0,2 mmoles) y XPHOS (190 mg, 0,4 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) y la suspensión se purgó con nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 min, hasta que se formó una disolución transparente. Entonces se añadió 3-bromobenzonitrilo (364 mg, 2 mmoles), seguido por Et<sub>3</sub>N (2,23 ml, 16 mmoles) y 3,3-dietoxiprop-1-eno (0,38 ml, 2,50 mmoles). La mezcla resultante se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Después del enfriamiento, se añadió disolución 1 N de HCl (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se reunieron juntas las mezclas de los cuatro viales, se diluyeron con EtOAc y luego se filtraron a través de Celite. La fase orgánica se lavó varias veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida dando un sólido naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 90:10 a 70:30) proporcionando el compuesto del título (518 mg, 41 %) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,71 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,93 (td, *J*=1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=16,1 Hz, 1H), 7,68 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J*=16,1, 7,8 Hz, 1H). LC-MS (Método A): *m/z* = 158,0 [M+H]<sup>+</sup>, 0,78 min.

### Producto intermedio 2 2-(clorometil)-2-metilbutanoato de metilo

Se preparó siguiendo las condiciones descritas por Zhang-Jie Shi et al. (Org. Lett., 2016, 18 (9), pp 2040-2043). A una disolución con agitación de diisopropilamina (1,68 ml, 12 mmoles) en THF (15 ml) se añadió *n*-butil-litio (disolución 2,5 M en hexanos, 4,8 ml, 12 mmoles) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se enfrió otra vez hasta -78 °C. Se añadió gota a gota a -78 °C una disolución de 2-metilbutirato de metilo (1,32 ml, 10 mmoles) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió gota a gota a -78 °C una disolución de cloroyodometano (0,73 ml, 10 mmoles) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó entonces durante la noche permitiendo que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua a 0 °C y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (1,15 g, en bruto) como un aceite marrón. Este material se usó en la siguiente etapa sin más purificación. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,78-3,73 (m, 4H), 3,57 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 1,82-1,55 (m, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,88 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).

### Producto intermedio 3 ácido 2-(clorometil)-2-metilbutanoico

Se preparó siguiendo las condiciones descritas por Zhang-Jie Shi et al. (Org. Lett., 2016, 18 (9), pp 2040-2043). A 0 °C se añadió cuidadosamente HCl concentrado (15 ml) a 2-(clorometil)-2-metilbutanoato de metilo (1,15 g, en bruto, 7,0 mmoles considerándolo como 100 % puro). La mezcla resultante se agitó a 80 °C. La reacción se monitorizó por RMN <sup>1</sup>H de una alícuota de reacción extinguida con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de 5 h se observó una mezcla de material de partida, el supuesto compuesto deseado y otros compuestos sin identificar. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h adicionales, luego se dejó durante la noche a temperatura ambiente. En este momento una comprobación por RMN mostró inversión casi completa al material de partida. La mezcla se calentó entonces hasta

100 °C. Una comprobación después de 5 h mostró conversión casi completa en el compuesto del título. Se añadió agua a la mezcla caliente y ésta se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida proporcionando una mezcla ~1,75:1 de compuesto del título y 2-(clorometil)-2-metilbutanoato de metilo (630 mg) como un aceite marrón. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) solo señales del compuesto del título informado δ 3,76 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,60 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,86-1,57 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 0,95 (t, J=7,5 Hz, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 149,0 [M-H]<sup>-</sup>, 0,81 min.

#### Producto intermedio 4 cloruro de 4-cloro-2,2-dimetilbutanoilo

Se añadieron 3,3-dimetiloxolan-2-ona (1,0 ml, 8,85 mmoles) y cloruro de tionilo (2,58 ml, 35,4 mmoles) a cloruro de cinc (0,12 g, 0,88 mmoles) en un tubo de reacción de microondas. El tubo se tapó y la mezcla se calentó a 65 °C durante la noche en una estación de reacción PLS [CUIDADO – se observa formación de presión]. El tubo se ventilo cuidadosamente con una aguja. El tubo se volvió a cerrar con una tapa nueva y se calentó a 65 °C durante 6 horas adicionales [CUIDADO – se observa formación de presión]. El tubo se ventilo cuidadosamente con una aguja. La mezcla se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente para retirar la mayoría del exceso de cloruro de tionilo, luego se destiló el residuo oscuro a presión reducida en un aparato con tubo de bolas. Se recogió la fracción principal, que destiló a ~150 °C a 80 mbar, proporcionando el compuesto del título con ~90 % de pureza (1,12 g, 75 %) como un líquido casi incoloro. Este material se usó en la siguiente etapa sin más purificación. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,59-3,48 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

#### Producto intermedio 5 4-cloro-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)butan-1-ona

A una disolución de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (423 mg, 2,9 mmoles) y DIPEA (1,50 ml, 8,7 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 ml) a 0 °C, se añadió una disolución de cloruro de 4-cloro-2,2-dimetilbutanoilo (540 mg, 3,19 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, entonces se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 100:0 a 80:20) proporcionando el compuesto del título (425 mg, 53 %) como un aceite naranja pálido. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,30 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,98 (t, J=1,6 Hz, 1H), 5,38 (dd, J=11,9, 4,9 Hz, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,34 (ddd, J=18,7, 11,9, 1,8 Hz, 1H), 2,74 (ddd, J=18,7, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,35 (s, 6H). LC-MS (Método A): m/z = 279,1 [M+H]<sup>+</sup>, 1,15 min.

#### Producto intermedio 6 O3-metil-2-(clorometil)-2-etil-propanodioato de O1-terc-butilo

Se añadió lentamente O1-metil-propanodioato de O3-terc-butilo (7,93 g, 39,2 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (2,04 g, 60 %, 51,0 mmoles) en DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, luego se añadió cloro(yodo)metano (9,0 g, 51,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche y luego se añadió a 300 ml de agua con hielo. La mezcla se extrajo con 400 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (200 ml × 2), salmuera (150 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el compuesto del título como un aceite incoloro (8,7 g, 87 %). CL-EM (Método C): m/z = 251,1, 253,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Producto intermedio 7 ácido 2-(clorometil)-2-metoxicarbonil-butanoico

Se añadió TFA (50 ml) a una disolución de O3-metil-2-(clorometil)-2-etil-propanodioato de O1-terc-butilo (8,7 g, 34,7 mmoles) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y luego se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se recogió en EtOAc (100 ml) y la disolución se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> antes de la concentración a sequedad a presión reducida dando el compuesto del título como un aceite marrón (6,4 g, 94,8 % de rendimiento). CL-EM (Método C): m/z = 195,1, 197,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Producto intermedio 8 2-clorocarbonil-2-(clorometil)butanoato de metilo

Se disolvió ácido 2-(clorometil)-2-metoxicarbonil-butanoico (6,4 g, 32,9 mmoles) en cloruro de tionilo (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 h y luego se concentró a presión reducida dando el compuesto del título como un aceite marrón claro (6,3 g, 90 %). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,11-3,98 (m, 2H), 3,86-3,85 (m, 3H), 2,25 (qd, J = 7,6, 1,0 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

#### Producto intermedio 9 O3-metil-2-[difluoro(trimetilsilil)metil]-2-etil-propanodioato de O1-terc-butilo

Se añadió LiHMDS (49,4 ml, 1,0 M, 49,4 mmoles) a una disolución de O3-metil-2-etilpropanodioato de O1-terc-butilo (10 g, 49,4 mmoles) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C bajo argón. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir metil-litio (30,9 ml, 1,6 M, 49,4 mmoles). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min antes de añadir trimetil(trifluorometil)silano (35,2 g, 247 mmoles). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó añadiendo agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera antes de la concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 % de acetato de etilo en hexanos) dando el producto deseado como un aceite incoloro (12 g, 75 %). CL-EM (Método C): m/z = 325,3, [M+H]<sup>+</sup>.



**Producto intermedio 10 O3-metil-2-(difluorometil)-2-etil-propanodioato de O1-terc-butilo**

Se añadió carbonato de potasio (12,8 g, 92,5 mmoles) a una disolución de O3-metil-2-[difluoro(trimetilsilil)metil]-2-etil-propanodioato de O1-terc-butilo (10 g, 30,8 mmoles) en metanol (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h antes de la concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (100 ml × 2) y salmuera (100 ml) antes de la concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de acetato de etilo en hexanos) dando el compuesto del título como un aceite incoloro (7,1 g, 28,1 mmoles, 91 % de rendimiento). CL-EM (Método C): m/z = 253,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Producto intermedio 11 2-(difluorometil)-2-(hidroximetil)butanoato de terc-butilo**

Se añadió tri-terc-butoxilaluminohidruro de litio (64 ml, 1,7 M, 70,4 mmoles) a una disolución de O3-metil-2-(difluorometil)-2-etil-propanodioato de O1-terc-butilo (7,1 g, 28,2 mmoles) en THF (100 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 5 h bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se extinguió añadiendo 100 ml de disolución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera antes de la concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto del título (3,9 g, 61,2 %). CL-EM (Método C): m/z = 225,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Producto intermedio 12 2-(clorometil)-2-(difluorometil)butanoato de terc-butilo**

Se añadió trifenilfosfina (5,47 g, 20,9 mmoles) a una disolución de 2-(difluorometil)-2-(hidroximetil)butanoato de terc-butilo (3,9 g, 17,4 mmoles) en tetracloruro de carbono (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 76 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió hexanos (50 ml) al residuo resultante y el sólido se recogió por filtración y se lavó con 50 ml de hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-25 % de acetato de etilo en hexanos) dando el producto deseado como un aceite incoloro (3,1 g, 73 %). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6,12 (t, J= 55,2 Hz, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 1,87 (dtd, J= 21,8, 14,4, 7,4 Hz, 2H), 1,53-1,48 (m, 9H), 1,03-0,99 (m, 3H).

**Producto intermedio 13 ácido 2-(clorometil)-2-(difluorometil)butanoico**

Se añadió TFA (30 ml) a una disolución de 2-(clorometil)-2-(difluorometil)butanoato de terc-butilo (5,5 g, 22,7 mmoles) en DCM (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y luego se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6,19 (t, J= 54,8 Hz, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 3H).

**Producto intermedio 14 cloruro de 2-(clorometil)-2-(difluorometil)butanoilo**

Se disolvió ácido 2-(clorometil)-2-(difluorometil)butanoico (3,9 g, 20,9 mmoles) en cloruro de tionilo (50 ml). La mezcla se agitó a 68 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando el producto deseado como un aceite marrón claro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6,25 (t, J= 54,4 Hz, 1H), 3,94-3,84 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 3H).

**Producto intermedio 15 3-(3-fluorofenil)-6-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**

Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,5 g, 8,3 mmoles) a una disolución de 3-bromo-1-[3-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirazol-2-il]-2-metil-propan-1-ona (1,3 g, 4,2 mmoles) en ácido acético (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h antes de la concentración a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0-80 % de EtOAc en hexanos proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-7,29 (m, 1H), 7,10 (ddt, J= 7,6, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,06 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 3,90 (t, J= 8,9 Hz, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,84 (dddd, J= 12,6, 8,6, 6,5, 2,2 Hz, 1H), 2,57-2,44 (m, 2H), 2,31 (ddt, J= 12,6, 10,4, 7,0 Hz, 1H), 1,28 (d, J= 7,1 Hz, 3H).

**Producto intermedio 16 5-(ciclopropilmetil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-4,6-diona**

Se añadió bromometilciclopropano (5,7 g, 42,2 mmoles) a una mezcla de 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5,2 g, 32,9 mmoles) y carbonato de potasio (13,6 g, 99 mmoles) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, luego se concentró a sequedad. El residuo resultante se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con 2 × 100 ml de agua y 1 × 150 ml de disolución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> antes de la concentración a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 2,02 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 1,78 (m, 6H), 1,62 (s, 3H), 0,71-0,64 (m, 1H), 0,51-0,46 (m, 2H), 0,22-0,18 (m, 2H).

**Producto intermedio 17 ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-metoxi-2-metil-3-oxo-propanoico**

Se añadió metóxido de sodio (1,08 g, 30 % en metanol, 6,0 mmoles) a una disolución de 5-(ciclopropilmetil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-4,6-diona en metanol (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, luego se concentró a sequedad. El residuo resultante se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con 2 × 100 ml de agua y 1 × 150 ml de disolución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> antes de la concentración a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con

50 % de EtOAc en hexanos proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (340 mg, 91 %). CL-EM (Método C):  $m/z = 187,1$   $[M+H]^+$ .

**Producto intermedio 18 ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-2-metil-propanoico**

5 A una disolución de ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-metoxi-2-metil-3-oxo-propanoico (343 mg, 1,84 mmoles) en THF (10 ml) y metanol (1 ml) se añadió borohidruro de litio (160 mg, 7,4 mmoles) en 5 porciones. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h antes de la extinción añadiendo agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml  $\times$  3). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con disolución saturada de salmuera (100 ml) y se secaron (MgSO<sub>4</sub>) antes de la concentración a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con 50 % de EtOAc en hexanos proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (145 mg, 50 %). CL-EM (Método C):  $m/z = 159,1$   $[M+H]^+$ .

**Producto intermedio 19 cloruro de 2-(clorometil)-3-ciclopropil-2-metil-propanoilo**

15 Se calentó una disolución de ácido 2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-2-metil-propanoico (159 mg, 1 mmol) en cloruro de tionilo (3 ml) a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (Método C):  $m/z = 177,1$ , 179,1  $[M+H]^+$  (corresponde al carboxilato formado tras la hidrólisis).

**Producto intermedio 20 6-(ciclopropilmetil)-3-(3-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**

20 A una disolución de 3-(3-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (100 mg, 0,43 mmoles) en THF (4,0 ml) y DMPU (55  $\mu$ l) a -78 °C se añadió KHMDS (0,5 M/PhMe, 0,94 ml, 0,47 mmoles) y la disolución amarilla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió bromometilciclopropano (86 mg, 0,64 mmoles), y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con disolución de NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) y EtOAc (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3  $\times$  15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó empleando cromatografía en gel de sílice (0-80 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros.

**Productos intermedios 21 y 22 3-metil-2-(difluoro(trimetilsilil)metil)-2-metilmalonato de 1-terc-butilo y 3-metil-2-(difluorometil)-2-metilmalonato de 1-terc-butilo**

30 A una disolución de 3-metil-2-metilmalonato de 1-terc-butilo (20 g, 106,26 mmoles) en THF (200 ml) se añadió LiHMDS (1 M en THF, 106,26 ml) a -78 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, entonces se añadió MeLi (1 M en THF, 106,26 ml). La mezcla se agitó durante 10 min, luego se añadió TMSCF<sub>3</sub> (75,55 g, 531,29 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h mientras se calentaba lentamente hasta 20 °C. La mezcla se inactivó lentamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con MTBE (2  $\times$  100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando los compuestos del título (40 g, en bruto) como un líquido incoloro.

35 **Productos intermedios 23 y 24 3-metil-2-(1,1-difluoroetil)-2-metilmalonato de 1-terc-butilo y 3-metil-2-(difluorometil)-2-metilmalonato de 1-terc-butilo**

40 Se secó a vacío KF (8,98 g, 154,63 mmoles) y se añadió a una mezcla de 3-metil-2-(difluoro(trimetilsilil)metil)-2-metilmalonato de 1-terc-butilo, 3-metil-2-(difluorometil)-2-metilmalonato de 1-terc-butilo (16 g, 51,54 mmoles) y CH<sub>3</sub>I (21,95 g, 154,63 mmoles, 9,63 ml) en DMF (150 ml) a 20 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con MTBE (50 ml). El filtrado se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con MTBE (3  $\times$  150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 1:0 a 6:1) dando una mezcla de los compuestos del título (11,2 g, 86 %) como un líquido incoloro.

45 **Productos intermedios 25 y 26 3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-2-metilbutanoato de terc-butilo y 3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de terc-butilo**

50 A una mezcla de 3-metil-2-(1,1-difluoroetil)-2-metilmalonato de 1-terc-butilo y 3-metil-2-(difluorometil)-2-metilmalonato de 1-terc-butilo (11,2 g, 44,4 mmoles) en THF (110 ml) se añadió LiAlH(Ot-Bu)<sub>3</sub> (1 M en THF, 111 ml) a 20 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó entonces hasta 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl sat. (300 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3  $\times$  70 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 6:1) dando una mezcla de los compuestos del título (8,2 g, 82 %) como un aceite incoloro.

**Productos intermedios 27 y 28 2-(clorometil)-3,3-difluoro-2-metil-butanoato de terc-butilo y 2-(clorometil)-3,3-difluoro-2-metil-propanoato de terc-butilo**

A una mezcla de 3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-2-metilbutanoato de terc-butilo y 3,3-difluoro-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de terc-butilo (7 g, 31,22 mmoles) en  $\text{CCl}_4$  (70 ml) se añadió  $\text{PPh}_3$  (16,37 g, 62,43 mmoles) a 20 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla entonces se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se añadió a hexano (100 ml) y se agitó durante 5 min. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida dando una mezcla de los compuestos del título (7,2 g en bruto) como un aceite incoloro. El residuo se usó en la siguiente etapa directamente.

**Productos intermedios 29 y 30 ácido 2-(clorometil)-3,3-difluoro-2-metil-butanoico y ácido 2-(clorometil)-3,3-difluoro-2-metil-propanoico**

A una mezcla de 2-(clorometil)-3,3-difluoro-2-metil-butanoato de terc-butilo y 2-(clorometil)-3,3-difluoro-2-metilpropanoato de terc-butilo (7,2 g, 29,67 mmoles) en DCM (70 ml) se añadió TFA (30 ml) a 25 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se añadió a agua (60 ml) y se ajustó a pH 9-10. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se ajustó a pH 2-3 mediante la adición de HCl (2 N) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando una mezcla de los compuestos del título (4 g, 72 %) como un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa directamente.

**Productos intermedios 31 y 32 cloruro de 2-(clorometil)-3,3-difluoro-2-metil-butanoilo y cloruro de 2-(clorometil)-3,3-difluoro-2-metil-propanoilo**

Una mezcla de ácido 2-(clorometil)-3,3-difluoro-2-metil-butanoico y ácido 2-(clorometil)-3,3-difluoro-2-metil-propanoico (1 g, 5,36 mmoles) en cloruro de tionilo (10 ml) se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró a presión reducida dando una mezcla de los compuestos del título (0,9 g, 81 %) como un aceite amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa directamente.

**Producto intermedio 33 3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)propanodioato de 1-terc-butilo**

A una disolución de 1-metil-propanodioato de 3-terc-butilo (50 g, 287,04 mmoles, 48,54 ml) en DMF (250 ml) se añadió NaH (14,92 g, 373,15 mmoles, 60 % en aceite mineral) a 0 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min antes de añadir 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (78,34 g, 373,15 mmoles, 36,61 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (750 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) dando el compuesto del título (19,2 g, 26 %) como un aceite amarillo.

**Producto intermedio 34 3-metil-2-[difluoro(trimetilsilil)metil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)propanodioato de 1-terc-butilo**

A una disolución de 3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)propanodioato de 1-terc-butilo (10 g, 39,03 mmoles) en THF (100 ml) se añadió LiHMDS (39,03 ml, 1 M en THF) a -78 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, y entonces se añadió MeLi (39,03 ml, 1M) gota a gota a -78 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió  $\text{TMSCF}_3$  (27,75 g, 195,15 mmoles) a -78 °C bajo  $\text{N}_2$ , entonces la disolución de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (9,5 g, 64 %) como un aceite amarillo.

**Producto intermedio 35 3-metil-2-(difluorometil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)propanodioato de 1-terc-butilo**

A una mezcla de 3-metil-2-[difluoro(trimetilsilil)metil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)propanodioato de 1-terc-butilo (9,5 g, 25,11 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió KF (4,38 g, 75,32 mmoles, 1,76 ml) a 25 °C. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 5:1) proporcionando el compuesto del título (5,3 g, 69 %) como un aceite amarillo.

**Producto intermedio 36 2-(difluorometil)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoato de terc-butilo**

A una disolución de 3-metil-2-(difluorometil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)propanodioato de 1-terc-butilo (4,1 g, 13,39 mmoles) en THF (40 ml) se añadió  $\text{LiAlH}(\text{Ot-Bu})_3$  (33,47 ml, 1 M) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. El residuo se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. (50 ml) a 0 °C, se agitó durante 5 min y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 4:1) proporcionando el compuesto del título (1,44 g, 39 %) como un aceite amarillo.

**Producto intermedio 37 2-(clorometil)-2-(difluorometil)-4,4,4-trifluoro-butanoato de terc-butilo**

A una disolución de 2-(difluorometil)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoato de terc-butilo (1,4 g, 5,03 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (15 ml) se añadió PPh<sub>3</sub> (1,58 g, 6,04 mmoles) y la disolución se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con MTBE (10 ml), se filtró y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (1,1 g, 74 %) como un aceite amarillo.

**5 Producto intermedio 38 ácido 2-(clorometil)-2-(difluorometil)-4,4,4-trifluoro-butanoico**

A una disolución de 2-(clorometil)-2-(difluorometil)-4,4,4-trifluoro-butanoato de terc-butilo (1,1 g, 3,71 mmoles) en DCM (12 ml) se añadió TFA (11 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el TFA. El residuo se ajustó a pH = 7~8 mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> a. sat. y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,85 g, 95 %) como un aceite amarillo.

**10 Producto intermedio 39 cloruro de 2-(clorometil)-2-(difluorometil)-4,4,4-trifluoro-butanoilo**

Se agitó una disolución de ácido 2-(clorometil)-2-(difluorometil)-4,4,4-trifluoro-butanoico (0,65 g, 2,70 mmoles) en SOCl<sub>2</sub> (13 ml) a 68 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (520 mg, 74 %) como un aceite amarillo.

**Producto intermedio 40 3-metil-2-(ciclopropilmetil)malonato de 1-terc-butilo**

A una disolución de NaH (6,89 g, 172,22 mmoles, 60 % en aceite mineral) en DMF (150 ml) se añadió metil-malonato de terc-butilo (30 g, 172,22 mmoles, 29,13 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió lentamente gota a gota bromometilciclopropano (27,9 g, 206,67 mmoles, 19,79 ml) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. (300 ml) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml), se lavó con salmuera (3 × 300 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 100:1 a 4:1) proporcionando el compuesto del título (29,5 g, 75 %) como un aceite blanco.

**Producto intermedio 41 3-metil-2-(ciclopropilmetil)-2-[difluoro(trimetilsilil)metil]propanodioato de 1-terc-butilo**

A una disolución de 3-metil-2-(ciclopropilmetil)propanodioato de 1-terc-butilo (20 g, 87,61 mmoles) en THF (200 ml) se añadió LiHMDS (87,61 ml, 1 M) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió MeLi (87,61 ml, 1 M) a -78 °C y se agitó durante 10 min y luego se añadió TMSCF<sub>3</sub> (62,29 g, 438,05 mmoles, 64,75 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 25 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (200 ml) a 0 °C, y luego se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:MTBE = 100:1 a 4:1) dando el compuesto del título (27,3 g, 89 %) como un líquido amarillo claro.

**30 Producto intermedio 42 3-metil-2-(ciclopropilmetil)-2-(difluorometil)propanodioato de 1-terc-butilo**

A una disolución de 3-metil-2-(ciclopropilmetil)-2-[difluoro(trimetilsilil)metil]propanodioato de 1-terc-butilo (27 g, 77,04 mmoles) en DMF (270 ml) se añadió KF (13,43 g, 231,12 mmoles, 5,41 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C, luego se extinguió mediante la adición de agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (150 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (21 g, 98 %) como un aceite amarillo.

**40 Producto intermedio 43 ácido 2-terc-butoxicarbonil-2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-propanoico**

A una disolución de 1-3-metil-2-(ciclopropilmetil)-2-(difluorometil)propanodioato de terc-butilo (21 g, 75,46 mmoles) en THF (200 ml) se añadió LiAlH(Ot-Bu)<sub>3</sub> (188,65 ml, 1 M) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 84 °C durante 5 h antes de la extinción mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 4:1) proporcionando el compuesto del título (8,8 g, 44 %) como un aceite amarillo.

**45 Producto intermedio 44 2-(clorometil)-2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-propanoato de terc-butilo**

A una disolución de 2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-2-(hidroximetil)propanoato de terc-butilo (8,8 g, 35,16 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (100 ml) se añadió PPh<sub>3</sub> (11,07 g, 42,19 mmoles) y la disolución se agitó a 80 °C durante 12 h. Se añadió hexano (100 ml) y la mezcla se filtró y la torta se lavó con 100 ml de hexano. El filtrado se concentró dando el compuesto del título (8,7 g, 92 %) como un aceite amarillo.

**Producto intermedio 45 ácido 2-(clorometil)-2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-propanoico**

A una disolución de 2-(clorometil)-2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-propanoato de terc-butilo (3 g, 11,16 mmoles) en DCM (30 ml) se añadió TFA (30 ml, 405,19 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La disolución se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (2,3 g, 97 %) como un aceite amarillo.

**Producto intermedio 46 cloruro de 2-(clorometil)-2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-propanoilo**

- 5 Se agitó una disolución de ácido 2-(clorometil)-2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-propanoico (1,2 g, 5,64 mmoles) en  $\text{SOCl}_2$  (20 ml) a 70 °C durante 2 h. La disolución se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (1,2 g, 92 %) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente.

**Producto intermedio 47 3-metil-2-alilmalonato de 1-terc-butilo**

- 10 A una mezcla de NaH (12,63 g, 315,74 mmoles, 60 % en aceite mineral) en THF (500 ml) se añadió una disolución de metil-malonato de terc-butilo (50 g, 287,04 mmoles) en THF (500 ml) gota a gota a 0 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. Entonces se añadió una disolución de 3-bromoprop-1-eno (38,2 g, 315,74 mmoles) en THF (500 ml) en una porción a 25 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla se inactivó mediante la adición de disolución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 ml), se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100 a 20:1) dando el compuesto del título (20 g, 32 %) como un aceite incoloro.
- 15

**Producto intermedio 48 3-metil-2-alil-2-(difluoro(trimetilsilil)metil)malonato de 1-terc-butilo**

- 20 A una disolución de 3-metil-2-alilmalonato de 1-terc-butilo (19 g, 88,68 mmoles) en THF (200 ml) se añadió LiHMDS (1 M, 88,68 ml, 88,68 mmoles) gota a gota a -78 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y entonces se añadió MeLi (1 M, 88,68 ml, 88,68 mmoles) gota a gota a -78 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó durante 15 min antes de añadir gota a gota  $\text{TMSCF}_3$  (63,05 g, 443,39 mmoles) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 h bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se inactivó mediante la adición de disolución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (39 g, 78 %) como un aceite marrón.
- 25

**Producto intermedio 49 3-metil-2-alil-2-(difluorometil)malonato de 1-terc-butilo**

- 30 A una disolución de 3-metil-2-alil-2-(difluoro(trimetilsilil)metil)malonato de 1-terc-butilo (39 g, 69,55 mmoles) en THF (400 ml) se añadió TBAF (1 M/THF, 139,10 ml, 139,10 mmoles) en una porción a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 70 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 50:1) dando el compuesto del título (15,7 g, 85 %) como un aceite incoloro.

**Producto intermedio 50 2-(difluorometil)-2-(hidroximetil)pent-4-enoato de terc-butilo**

- 35 A una disolución de 3-metil-2-alil-2-(difluorometil)malonato de 1-terc-butilo (15,7 g, 59,41 mmoles) en THF (200 ml) se añadió  $\text{LiAlH}(\text{Ot-Bu})_3$  (1 M, 297,05 ml, 297,05 mmoles) en una porción a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (100 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (14,3 g, 97 %) como un aceite amarillo claro.

**Producto intermedio 51 2-(clorometil)-2-(difluorometil)pent-4-enoato de terc-butilo**

- 40 A una disolución de 2-(difluorometil)-2-(hidroximetil)pent-4-enoato de terc-butilo (14,3 g, 60,53 mmoles) en  $\text{CCl}_4$  (200 ml) se añadió trifenilfosfina (39,69 g, 151,32 mmoles) en una porción a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 50:1) dando el compuesto del título (12,1 g, 78 %) como un aceite amarillo.

**Producto intermedio 52 ácido 2-(clorometil)-2-(difluorometil)pent-4-enoico**

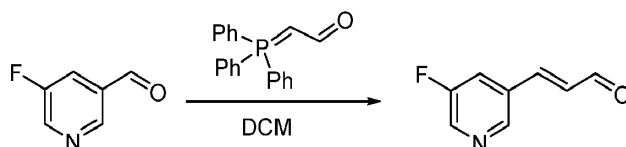
- 45 A una disolución de 2-(clorometil)-2-(difluorometil)pent-4-enoato de terc-butilo (12,1 g, 47,51 mmoles) en DCM anhidro (200 ml) se añadió TFA (162,51 g, 1,43 moles) en una porción a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se concentró a vacío para retirar el TFA. El pH se ajustó a 8 mediante la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado y se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). La fase acuosa se ajustó a pH=3 mediante la adición de HCl (2 N) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (9,4 g, 99 %) como un aceite rosa claro.
- 50

**Producto intermedio 53 cloruro de 2-(clorometil)-2-(difluorometil)pent-4-enoilo**

Se agitó una disolución de ácido 2-(clorometil)-2-(difluorometil)pent-4-enoico (1 g, 5,04 mmoles) en  $\text{SOCl}_2$  (10 ml) a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío dando el compuesto del título (1,06 g, 97 %) como un aceite amarillo claro.

**Preparación 1 (E)-3-(5-fluoro-3-piridil)prop-2-enal**

5

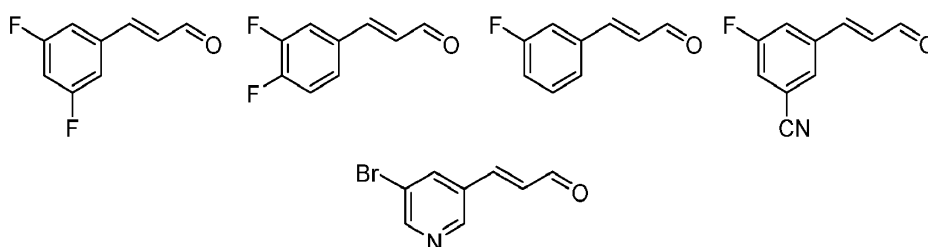


10

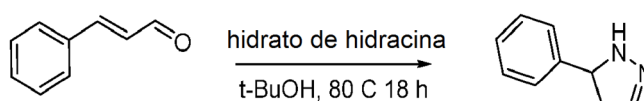
Se agitó una disolución de 5-fluoropiridin-3-carbaldehído (10 g, 79,94 mmoles) y (trifenilfosforaniliden)acetaldehído (24,33 g, 79,94 mmoles) en DCM (200 ml) a ta durante la noche. La mezcla de reacción se trató con sílice, se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (0 a 100 %) en hexanos proporcionando un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,78 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,64 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,62 (dddd,  $J = 8,9, 2,7, 1,8, 0,5$  Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 6,79 (dd,  $J = 16,1, 7,4$  Hz, 1H).

Se prepararon los siguientes productos usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

15

**Preparación 2 5-Fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol**

20

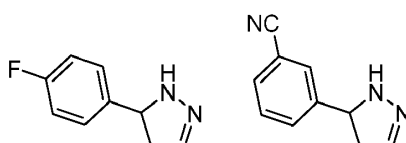


25

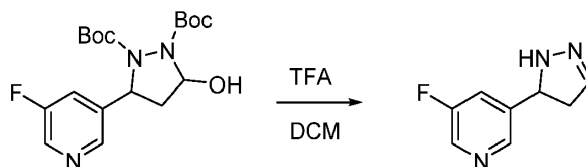
Se añadió hidrato de hidracina (65 %, 2 ml) a una disolución de (2E)-3-fenilprop-2-enal (1,0 g, 7,6 mmoles) en t-BuOH (12 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 h, entonces la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (agua/MeCN, 100:0 a 50:50) proporcionando el compuesto del título (396 mg, 36 %) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,23 (m, 5H), 6,87-6,82 (m, 1H), 4,75 (dd,  $J = 10,7, 8,7$  Hz, 1H), 3,16 (ddd,  $J = 17,1, 10,8, 1,5$  Hz, 1H), 2,74 (ddd,  $J = 17,2, 8,7, 1,8$  Hz, 1H). LC-MS (Método A):  $m/z = 147,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 0,57 min.

Se prepararon los siguientes productos usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

30





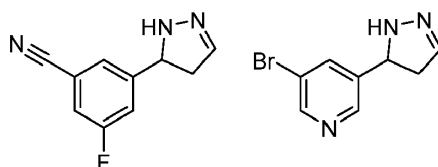
**Preparación 5 3-(4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-5-fluoro-piridina**

5

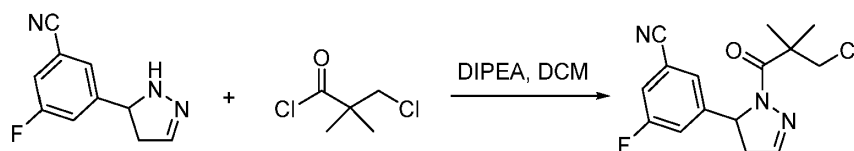
A una disolución de 3-(5-fluoro-3-piridil)-5-hidroxi-pirazolidin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (2,0 g, 5,22 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se recogió y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> antes de la concentración a presión reducida dando el producto en bruto (0,75 g, 4,5 mmoles), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (Método B): m/z = 166,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Se prepararon los siguientes productos usando métodos análogos a los descritos anteriormente.



15

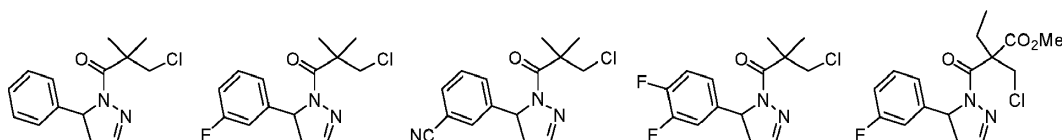
**Preparación 6 Preparación de 3-[1-(3-cloro-2,2-dimetilpropanoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il]-5-fluorobenzonitrilo**

20

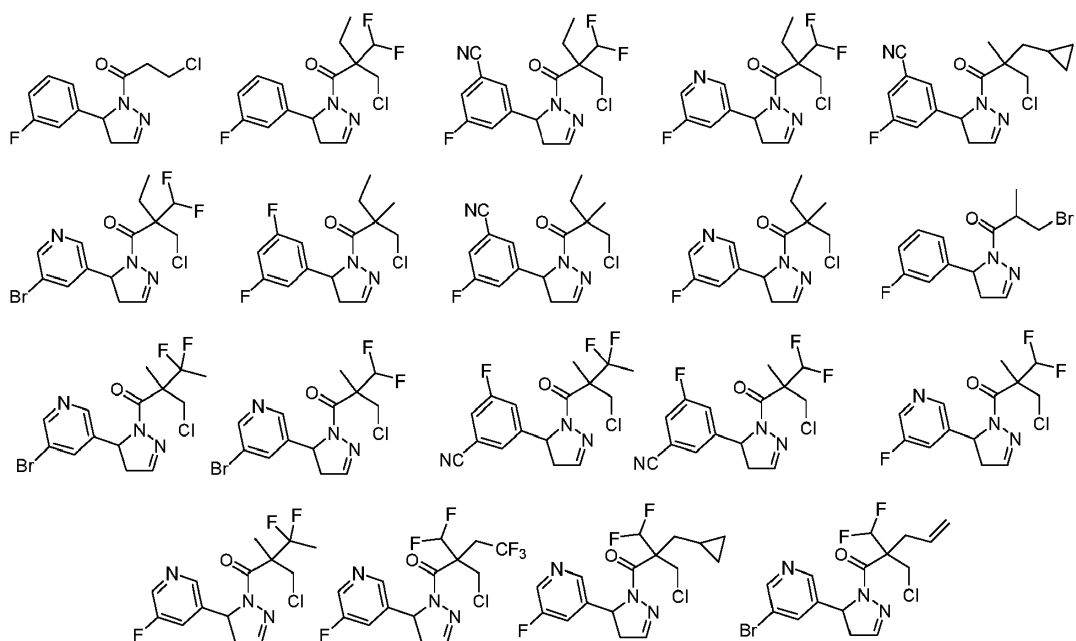
A 0 °C se añadieron DIPEA (0,39 ml, 2,25 mmoles) y cloruro de 3-cloro-2,2-dimetilpropanoilo (0,16 ml, 1,17 mmoles) a una disolución de 3-(4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-5-fluorobenzonitrilo (170 mg, 0,90 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se lavó con disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl, disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 93:7 a 40:60) dando el compuesto del título (187 mg, 67 %) como un aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 7,8, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 12,0, 5,3 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,43 (ddd, J = 18,9, 12,1, 1,6 Hz, 1H), 2,71 (ddd, J = 18,8, 5,5, 1,8 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,40 (s, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 308,2 [M+H]<sup>+</sup>, 1,07 min.

25

Se prepararon los siguientes productos usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

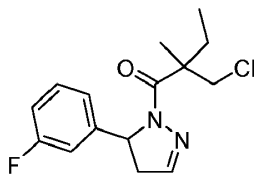




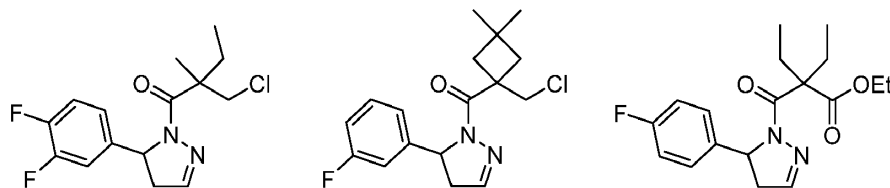


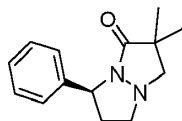
5

**Preparación 7 2-(clorometil)-1-[5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-metilbutan-1-ona**

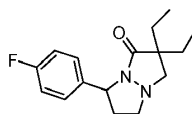


- 10 Se disolvió ácido 2-(clorometil)-2-metilbutanoico (366 mg, ~64 % en moles, ~1,5 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (0,127 ml, 1,5 mmoles) a 0 °C, seguido por una gota de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Esta mezcla se añadió entonces gota a gota a 0 °C a una disolución con agitación de 5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (164 mg, 1,0 mmoles) y DIPEA (0,521 ml, 3 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con disolución sat. de  $\text{NaHCO}_3$ , con disolución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/ $\text{EtOAc}$ , 100:0 a 60:40) proporcionando un aceite amarillo (72 mg) que contenía el compuesto del título como una mezcla de diaestereoisómeros más productos secundarios sin identificar. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin más purificación. CL-EM (Método A):  $m/z = 297,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1,18 min.
- 15
- 20 Se prepararon los siguientes productos usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

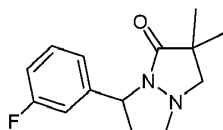


**EJEMPLO 1****Procedimiento A****(7S)-2,2-dimetil-7-fenil-hexahidropirazolo[1,2-a]pirazolidin-1-ona**

- 5 Se disolvió 3-cloro-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona (100 mg, 0,37 mmoles) en MeOH (4 ml). Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (35 mg, 0,568 mmoles), seguido por dos gotas de disolución 1 N de HCl y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, entonces se calentó hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 50:50) proporcionando 2,2-dimetil-7-fenil-hexahidropirazolo[1,2-a]pirazolidin-1-ona (62 mg) como una mezcla de enantiómeros como un sólido blanco. Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralpak IC (25 × 2,0 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/(EtOH/MeOH 1/1) 50/50 % v/v y un caudal de 18 ml/min proporcionando el compuesto del título como el segundo enantiómero en eluir.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,19 (m, 5H), 5,05 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,48 (a. d, J=9,5 Hz, 1H), 3,35 (s a, 1H), 2,86 (dddd, J=12,5, 8,7, 6,6, 2,5 Hz, 1H), 2,75 (a. d, J=9,3 Hz, 1H), 2,51 (s a, 1H), 2,33 (tdd, J=6,8, 12,5, 10,2 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 231,3 [M+H]<sup>+</sup>, 0,69 min. e.e. >99% como se determinó en una columna Chiralpak IC (25 × 0,46 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/(EtOH/MeOH 1/1) 50/50 % v/v, caudal: 1 ml/min, tiempo de retención: 7,9 min.

**EJEMPLO 2****2,2-dietil-7-(4-fluorofenil)-hexahidropirazolo[1,2-a]pirazolidin-1-ona**

- 25 A una disolución de 2-etil-2-[5-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil]butanoato de etilo (100 mg, 0,3 mmoles) en THF (2,5 ml) a -78 °C se añadió DIBAL (disolución 1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmoles) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se enfrió otra vez hasta -78 °C y se añadió DIBAL (disolución 1 M en tolueno, 0,3 ml, 0,3 mmoles), entonces la agitación continuó a temperatura ambiente durante 5 h. El THF se evaporó a presión reducida, se añadieron metanol (3 ml) y NaBH<sub>3</sub>CN (18 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió NaBH<sub>3</sub>CN adicional (18 mg, 0,3 mmoles) junto con una gota de disolución 1 N de HCl y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 50:50) y luego por cromatografía en columna de fase inversa (agua/MeCN, 50:50) proporcionando el compuesto del título como una mezcla racémica.
- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,26 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 5,03 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,48 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,40-3,29 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,54-2,42 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,65 (c, J=7,5 Hz, 2H), 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,95 (t, J=7,5 Hz, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 277,2 [M+H]<sup>+</sup>, 0,88 min.
- 35

**EJEMPLO 3****7-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-hexahidropirazolo[1,2-a]pirazolidin-1-ona**

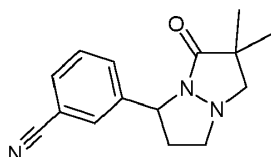
40

El compuesto del título se preparó según el Procedimiento A y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 50:50) proporcionando el racemato como un aceite incoloro. Esta mezcla se resolvió por

HPLC quiral en una columna Chiralpak AD-H (25 × 2,0 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/(EtOH + 0,1 % de isopropilamina) 70/30 % v/v y un caudal de 18 ml/min proporcionando el compuesto del título como el segundo enantiómero en eluir. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,26 (m, 1H), 7,08 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,01 (td, J=2,1, 9,7 Hz, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,03 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,48 (a. d, J=9,0 Hz, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 2,86 (dddd, J=12,6, 8,7, 6,7, 2,4 Hz, 1H), 2,74 (d, J=9,3 Hz, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,29 (tdd, J=7,0, 12,6, 10,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 249,3 [M+H]<sup>+</sup>, 0,75 min. e.e. >99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/(EtOH + 0,1 % de isopropilamina) 70/30 % v/v, caudal: 1 ml/min, tiempo de retención: 8,0 min.

#### EJEMPLO 4

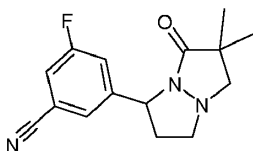
##### 3-[6,6-dimetil-7-oxo-hexahidropirazolo[1,2-a]pirazolidin-1-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó según el Procedimiento A y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano:EtOAc, 70:30 a 0:100) proporcionando el racemato. Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD-H (25 × 2,0 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/EtOH 60/40 % v/v y un caudal de 17 ml/min proporcionando el compuesto del título como el segundo enantiómero en eluir. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,75 (td, J=1,8, 7,0 Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 5,01 (t, J=7,9 Hz, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,31-3,18 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 256,3 [M+H]<sup>+</sup>, 0,69 min. e.e. >99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/EtOH 60/40 % v/v, caudal: 1 ml/min, tiempo de retención: 9,9 min.

#### EJEMPLO 5

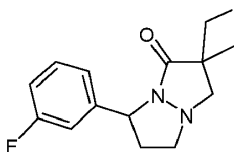
##### 3-[6,6-dimetil-7-oxo-hexahidropirazolo[1,2-a]pirazolidin-1-il]-5-fluorobenzonitrilo



El compuesto del título se preparó según el Procedimiento A y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano:EtOAc, 50:50 a 0:100) proporcionando el racemato. Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralpak IC (25 × 2,0 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/(EtOH + 0,1 % de isopropilamina) 50/50 % v/v y un caudal de 18 ml/min proporcionando el compuesto del título como el segundo enantiómero en eluir. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,41 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 5,04 (t, J=7,5 Hz, 1H), 3,51 (a. d, J=9,8 Hz, 1H), 3,37 (a. t, J=7,4 Hz, 1H), 2,90 (dddd, J=12,7, 8,7, 6,7, 2,0 Hz, 1H), 2,79 (a. d, J=9,5 Hz, 1H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,26 (tdd, J=7,1, 12,7, 10,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 274,3 [M+H]<sup>+</sup>, 0,74 min. e.e. >99% como se determinó en una columna Chiralpak IC (25 × 0,46 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/(EtOH + 0,1 % de isopropilamina) 50/50 % v/v, caudal: 1 ml/min, tiempo de retención: 8,3 min.

#### EJEMPLOS 6 Y 7

##### 2-etil-7-(3-fluorofenil)-2-metil-hexahidropirazolo[1,2-a]pirazolidin-1-onas



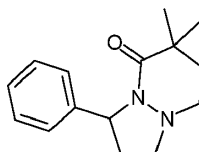
Se preparó según el Procedimiento A y se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 83:17 a 0:100) proporcionando una mezcla de los cuatro estereoisómeros. Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD-H (25 × 2,0 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/EtOH 80/20 % v/v y un caudal de 18 ml/min proporcionando los dos compuestos diaestereoméricos del título como enantiómeros individuales.

2-Etil-7-(3-fluorofenil)-2-metil-hexahidropirazolo[1,2-a]pirazolidin-1-ona como tercer estereoisómero en eluir (Ejemplo 6). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32-7,27 (m, 1H), 7,08 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,01 (dt, J=9,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,94 (td, J=8,2, 2,2 Hz, 1 H), 5,04 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,60 (a. d, J=8,3 Hz, 1 H), 3,33 (s a, 1 H), 2,83 (dddd, J=12,7, 8,6, 6,6, 2,5 Hz, 1 H), 2,71 (a. d, J=9,8 Hz, 1 H), 2,49 (s a, 1 H), 2,26 (ddt, J=12,6, 10,5, 7,0 Hz, 1 H), 1,81-1,66 (m, 2 H), 1,23 (s, 3 H), 1,01 (t, J=7,6 Hz, 3 H). LC-MS (Método A): m/z = 263,8 [M+H]<sup>+</sup>, 0,83 min. e.e. >99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/EtOH 80/20 % v/v, caudal: 1 ml/min, tiempo de retención: 8,6 min.

2-Etil-7-(3-fluorofenil)-2-metil-hexahidropirazolo[1,2-a]pirazolidin-1-ona (Ejemplo 7) como el cuarto estereoisómero en eluir. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,27 (m, 1H), 7,09 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,03 (td, J=2,0, 9,8 Hz, 1H), 6,95 (dt, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 5,03 (t, J=7,6 Hz, 1H), 3,44-3,27 (m, 2H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,36-2,14 (m, 1H), 1,66 (c, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,96 (t, J=7,5 Hz, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 263,8 [M+H]<sup>+</sup>, 0,83 min. e.e. >99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/EtOH 80/20 % v/v, caudal: 1 ml/min, tiempo de retención: 9,3 min.

#### EJEMPLO 8

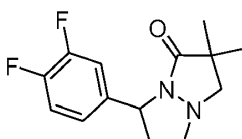
##### 6,6-dimetil-3-fenil-hexahidro-1H-pirazolidino[1,2-a]piridazin-5-ona



Se añadió gota a gota a 0 °C trietilborohidruro de litio (disolución 1 M en THF, 2,92 ml, 2,92 mmoles) a una disolución con agitación de 4-cloro-2,2-dimetil-1-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)butan-1-ona (406 mg, 1,46 mmoles) en THF (25 ml). La mezcla se agitó y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gota a gota trietilborohidruro de litio adicional (disolución 1 M en THF, 0,8 ml, 0,8 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se evaporaron a presión reducida dando un aceite amarillo, que se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución sat. de KHCO<sub>3</sub> y disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 50:50 a 0:100) proporcionando 6,6-dimetil-3-fenil-hexahidro-1H-pirazolidino[1,2-a]piridazin-5-ona como una mezcla racémica aislada como un sólido blanco. Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD-H (25 × 2,0 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/EtOH 65/35 % v/v y un caudal de 17 ml/min proporcionando el compuesto del título como el segundo enantiómero en eluir como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,17 (m, 5H), 5,20 (dd, J=9,0, 6,0 Hz, 1H), 3,35-3,23 (m, 2H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,60 (dddd, J=12,5, 9,1, 6,7, 4,4 Hz, 1H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,87 (ddd, J=13,8, 6,1, 2,9 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 245,3 [M+H]<sup>+</sup>, 0,78 min. e.e. >99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/EtOH 65/35 % v/v, caudal: 1 ml/min, tiempo de retención: 7,1 min.

#### EJEMPLO 9

##### 3-(3,4-difluorofenil)-6,6-dimetil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona

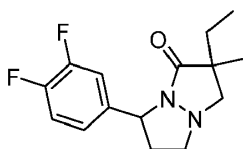


Se preparó según el Procedimiento A y se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 50/50 a 0/100) proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19-7,08 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 4,99

(t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 3,48 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,85 (dddd,  $J=12,6, 8,7, 6,7, 2,1$  Hz, 1H), 2,75 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H), 2,59-2,47 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). LC-MS (Método A):  $m/z = 267,2$   $[M+H]^+$ , 0,79 min.

## EJEMPLOS 10 Y 11

### 5 3-(3,4-difluorofenil)-6-etil-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona



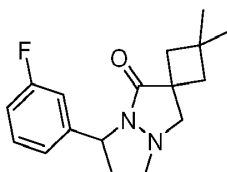
10 Se preparó según el Procedimiento A y se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 80:20 a 0:100) dando los compuestos del título como una mezcla de los cuatro estereoisómeros aislados como un aceite amarillo. Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD-H (25 × 2,0 cm), 5  $\mu$ m, usando una fase móvil de n-hexano/2-propanol 60/40 % v/v y un caudal de 18 ml/min proporcionando los dos compuestos diaestereoméricos del título como enantiómeros individuales.

15 3-(3,4-Difluorofenil)-6-etil-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el tercer estereoisómero en eluir (Ejemplo 10).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,18-7,08 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 5,00 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 3,60 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H), 3,34 (t,  $J=6,8$  Hz, 1H), 2,83 (dddd,  $J=12,7, 8,6, 6,7, 2,1$  Hz, 1H), 2,73 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,25 (tdd,  $J=7,0, 12,6, 10,5$  Hz, 1H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,02 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H). LC-MS (Método A):  $m/z = 281,2$   $[M+H]^+$ , 0,88 min. e.e.>99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5  $\mu$ m, usando una fase móvil de n-hexano/EtOH 80/20 % v/v, caudal: 1 ml/min, tiempo de retención: 9,7 min.

20 3-(3,4-Difluorofenil)-6-etil-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el cuarto estereoisómero en eluir (Ejemplo 11).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,18-7,08 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 4,98 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,91-2,76 (m, 2H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,28 (tdd,  $J=7,0, 12,7, 10,3$  Hz, 1H), 1,65 (c,  $J=7,5$  Hz, 2H), 1,36 (s, 3H), 0,95 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H). LC-MS (Método A):  $m/z = 281,2$   $[M+H]^+$ , 0,88 min. e.e.>99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5  $\mu$ m, usando una fase móvil de n-hexano/EtOH 80/20 % v/v, caudal: 1 ml/min, tiempo de retención: 11,8 min.

## EJEMPLO 12

### 3-(3-fluorofenil)-3',3'-dimetil-espiro[1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6,1'-ciclobutano]-5-ona



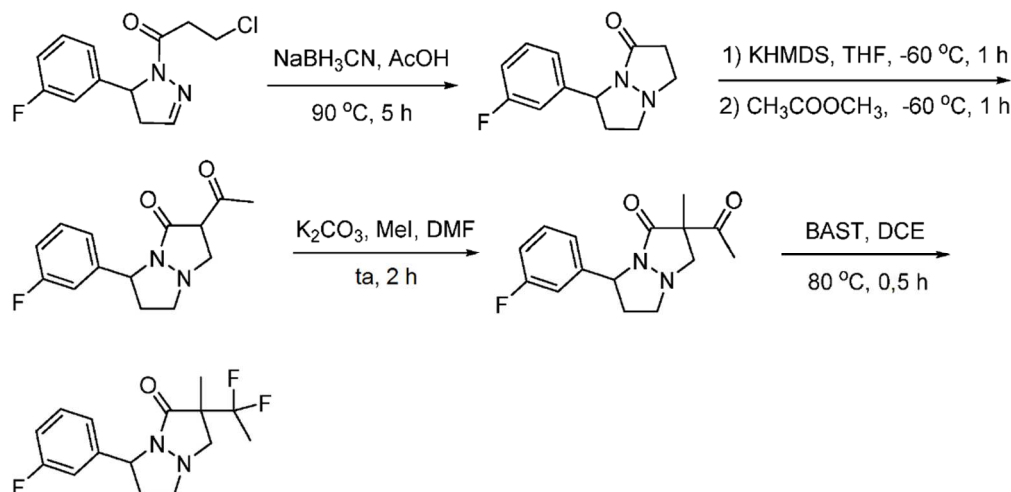
30 Se disolvió 1-[1-(clorometil)-3,3-dimetilciclobutanocarbonil]-5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (65 mg, 0,20 mmoles) en THF anhidro (6 ml) y se enfrió la disolución resultante hasta 0 °C. Se añadió gota a gota superhidruro (disolución 1 M en THF, 0,6 ml, 0,6 mmoles) y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió otro equivalente de disolución de superhidruro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se

35 añadió disolución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc, 85:15 a 20:80) proporcionando el compuesto del título como una mezcla racémica.  $^1\text{H}$ RMN(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,29 (m, 1H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,99-6,88 (m, 1H), 5,10-4,99 (m, 1H), 3,78 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 3,33-3,20 (m, 2H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,49-2,33 (m, 3H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,95

40 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 1,74 (d,  $J=11,8$  Hz, 1H), 1,25-1,17 (m, 6H). LC-MS (Método A):  $m/z = 289,2$   $[M+H]^+$ , 1,01 min.

## EJEMPLO 13

## 6-(1,1-difluoroetil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona

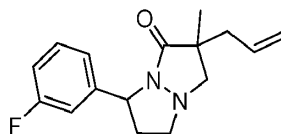


3-(3-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (Procedimiento B): A una mezcla con agitación de 3-cloro-1-(5-(3-fluorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-il) propan-1-ona (2 g, 7,85 mmoles) en ácido acético (50 ml) se añadió cianoborohidruro de sodio (1,2 g, 19,1 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90 °C, y se agitó durante 5 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con agua (50 ml), el valor de pH se ajustó a 9 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (1 N, 50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metano/diclorometano, 1/10) proporcionando el compuesto del título (1,5 g, 87 %) como un aceite amarillo. CL-EM (Método E): m/z = 221,0 [M+H]<sup>+</sup>, 0,577 min.

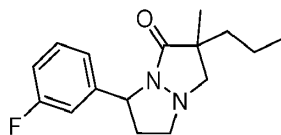
6-acetil-3-(3-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: Se añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amida de potasio en tetrahidrofurano (1 M, 17 ml, 17 mmoles) a una mezcla con agitación de 3-(3-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (3,0 g, 13,6 mmoles) en tetrahidrofurano (70 ml) gota a gota a -60 °C. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 hora, seguido por la adición de una disolución de acetato de metilo (1,2 g, 16,4 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora a -60 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) proporcionando el compuesto del título como el primer diaestereómero racémico en eluir (1,40 g, 39 %) aislado como un aceite amarillo. CL-EM (Método M): m/z = 263,0 [M+H]<sup>+</sup>, 1,066 min.

6-acetil-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: A una mezcla con agitación de 6-acetil-3-(3-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (600 mg, 2,30 mmoles) y carbonato de potasio (316 mg, 2,30 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió yodometano (325 mg, 2,30 mmoles) gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 3/2) proporcionando el compuesto del título (150 mg, 24 %) como un aceite incoloro. CL-EM (Método M): m/z = 277,1 [M+H]<sup>+</sup>, 1,387 min.

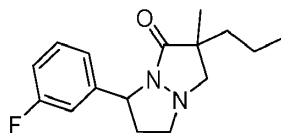
6-(1,1-difluoroetil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: A una mezcla con agitación de 6-acetil-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (14 mg, 0,05 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1,0 ml) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (23 mg, 0,10 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 0,5 hora. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C18, 5 mm, 30 × 100 mm; fase móvil A: agua (0,1 % de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: 20 % de B a 50 % de B durante 8,5 min; UV 254 y 220 nm; Rt: 8,00 min; proporcionando el compuesto del título como el primer diaestereómero racémico en eluir. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39-7,33 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 5,02 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,33-3,20 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,79 (t, J = 20,0 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H). LC-MS (Método E): m/z = 299,0 [M+H]<sup>+</sup>, 1,711 min.

**EJEMPLO 14****6-alil-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**

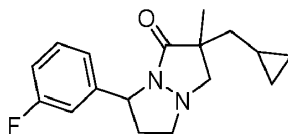
- 5 A una disolución de 3-(3-fluorofenil)-6-metil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (431 mg, 2,2 mmoles) en THF a -78 °C se añadió DMPU (2 ml), seguido por disolución de KHMDS (0,5 M/PhMe, 4,31 ml, 2,2 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 min antes de añadir bromuro de alilo (285 mg, 2,36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con disolución de NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) y EtOAc (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó empleando cromatografía en gel de sílice (25-90 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título como el segundo diaestereómero racémico en eluir. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30 (td, *J* = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,85-5,74 (m, 1H), 5,17-5,10 (m, 2H), 5,04-5,00 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,52-2,46 (m, 1H), 2,41 (ddt, *J* = 14,0, 6,7, 1,3 Hz, 1H), 2,34-2,25 (m, 2H), 1,40 (s, 3H). LCMS (Método C): *m/z* = 275,59 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 15****3-(3-fluorofenil)-6-metil-6-propil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**

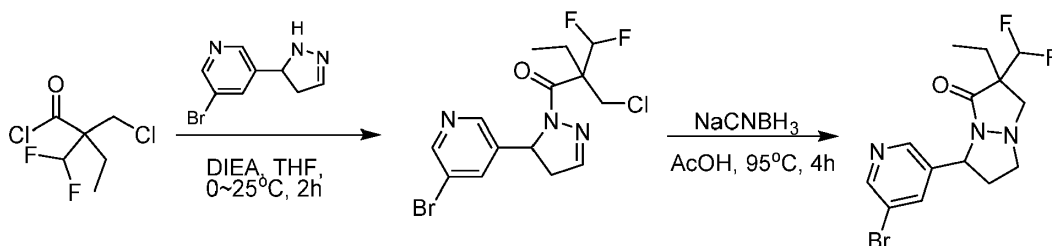
- 20 A una disolución de 6-alil-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (25 mg, 0,091 mmoles) (primer diaestereómero racémico en eluir) en EtOH (2 ml) se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (2,5 mg, 20 % en peso). La disolución se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-7,27 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,04 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,83 (dddd, *J* = 12,6, 8,7, 6,5, 2,3 Hz, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,27 (ddt, *J* = 12,6, 10,3, 7,0 Hz, 1H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). LCMS (Método C): *m/z* = 277,50 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 16****3-(3-fluorofenil)-6-metil-6-propil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**

- 35 A una disolución de 6-alil-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (3,3 mg, 0,012 mmoles) (segundo diaestereómero racémico en eluir) en EtOH (1 ml) se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (1 mg, 20 % en peso). La disolución se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31 (td, *J* = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,30 (ddt, *J* = 12,6, 10,2, 6,9 Hz, 1H), 1,67-1,45 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 0,98-0,95 (m, 3H).

**EJEMPLO 17****6-(ciclopropilmetil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**

- 5 Se trataron 6-(ciclopropilmetil)-3-(3-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (16,0 mg, 0,06mmol) y DMPU (0,4 ml, 0,06 mmoles) con disolución de KHMDS (0,5 M/PhMe, 0,13 ml, 0,06 mmoles) en THF a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió Mel (60,0 µl, 0,09 mmoles) y la reacción se calentó hasta 0 °C. La mezcla de reacción se trató con disolución de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó empleando cromatografía en columna de gel de sílice (0-80 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el producto deseado como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-7,28 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,95 (tdd, J = 8,5, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,86 (dddd, J = 12,7, 8,6, 6,5, 2,2 Hz, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,30 (ddt, J = 12,6, 10,4, 7,0 Hz, 1H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 0,74-0,65 (m, 1H), 0,57-0,52 (m, 1H), 0,49-0,44 (m, 1H), 0,15-0,08 (m, 2H). LCMS (Método C): m/z = 289,1 [M+H]<sup>+</sup>.

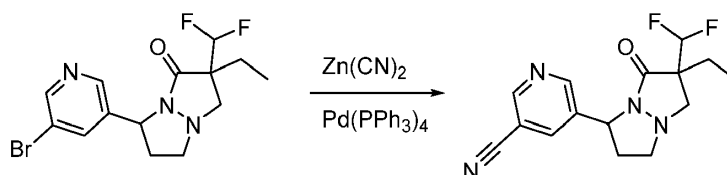
**EJEMPLO 18****3-(5-bromo-3-piridil)-6-(difluorometil)-6-etil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**

20

1-(5-(5-bromopiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2-(clorometil)-2-(difluorometil)butan-1-ona: Se sintetizó según la Preparación 6 y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) proporcionando el compuesto del título (0,33 g, 13,19 %) como un aceite amarillo claro.

- 25 3-(5-bromo-3-piridil)-6-(difluorometil)-6-etil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: Se preparó según el Procedimiento B. La mezcla de reacción en bruto se purificó empleando HPLC de fase inversa proporcionando el compuesto del título como el primer diaestereómero en eluir aislado como una mezcla de enantiómeros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 56,3 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,85 (dddd, J = 12,6, 8,7, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,24 (ddt, J = 12,6, 11,2, 7,2 Hz, 1H), 1,90 (dc, J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método C): m/z = 360,1, 362,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

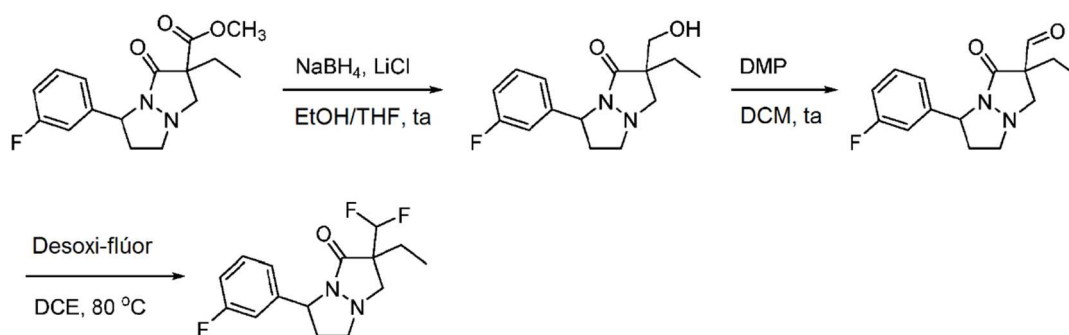
**EJEMPLO 19****5-(6-(difluorometil)-6-etil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il)piridin-3-carbonitrilo****Procedimiento C**



A un matraz que contenía 3-(5-bromo-3-piridil)-6-(difluorometil)-6-etil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (38,0 mg, 0,11 mmoles) (primer diaestereómero en eluir como una mezcla de enantiómeros) y  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (12,4 mg, 0,11 mmoles) se añadió DMF (1,0 ml). La suspensión se burbujeó con argón durante 15 min antes de añadir  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (24,4 mg, 0,02 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se trató con disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó empleando HPLC de fase inversa proporcionando el producto del título como una mezcla de enantiómeros.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,83-8,80 (m, 2H), 7,94-7,93 (m, 1H), 5,97 (dd,  $J = 56,6, 56,0$  Hz, 1H), 5,14 (dd,  $J = 8,3, 7,9$  Hz, 1H), 3,59 (dd,  $J = 12,1, 2,1$  Hz, 1H), 3,47 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,91 (dddd,  $J = 12,6, 8,8, 6,7, 1,2$  Hz, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,10 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (Método C):  $m/z = 307,13$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## EJEMPLO 20

### 6-(difluorometil)-6-etil-3-(3-fluorofenil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona



6-etil-3-(3-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-carboxilato de metilo: Se preparó según el Procedimiento B proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. CL-EM (Método C):  $m/z = 307,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

6-etil-3-(3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: Se añadieron cloruro de litio (21,7 mg, 0,50 mmoles) y borohidruro de sodio (37,8 mg, 1,0 mmoles) a una disolución de 6-etil-3-(3-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-carboxilato de metilo (153 mg, 0,50 mmoles) en THF (5 ml) y etanol (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó añadiendo 10 ml de agua, entonces se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Los extractos orgánicos se recogieron y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  antes de la concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo en hexanos) dando el compuesto del título como un aceite incoloro (49 mg, 0,18 mmoles, 35,2 %). CL-EM (Método C):  $m/z = 279,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

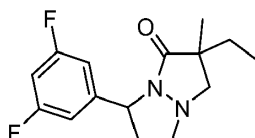
6-etil-3-(3-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-carbaldehído: Se añadió peryodinano de Dess-Martin (68,6 mg, 0,16 mmoles) a una disolución de 6-etil-3-(3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (30 mg, 0,11 mmoles) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h antes de añadir disolución de tiosulfato de sodio (2,0 M, 2 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 2) y las fases orgánicas se recogieron y se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (20 ml) antes de la concentración a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (5 mg, 30 %). CL-EM (Método C):  $m/z = 277,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

6-(difluorometil)-6-etil-3-(3-fluorofenil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: Se añadió desoxi-flúor (0,07 ml, 0,41 mmoles) a una disolución de 6-etil-3-(3-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-carbaldehído (56 mg, 0,20 mmoles) en DCE (5 ml). La mezcla de reacción se cerró y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 % de disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (0-80 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionando el compuesto del título como una mezcla racémica aislada como un aceite amarillo. Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralpak IA (25 × 2,0 cm), 5  $\mu\text{m}$ , usando una fase móvil de n-hexano/etanol 75/25 % v/v y un caudal de 17 ml/min proporcionando el compuesto del título como el segundo enantiómero en eluir. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,29 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,97 (dt,  $J = 2,8, 8,4$  Hz, 1H), 5,97 (t,  $J = 56,7$  Hz, 1H), 5,07 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,56 (dd,  $J = 11,8, 2,0$  Hz, 1H), 3,40 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 3,35 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 2,83 (td,  $J = 7,5, 12,6$  Hz, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,27 (tt,  $J = 11,8, 7,2$  Hz, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,76 (qd,  $J = 7,3, 14,2$

Hz, 1H), 1,13 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H). CL-EM (Método A):  $m/z = 299,5$   $[M+H]^+$ , 597,4  $[2M+H]^+$ , 0,99 min. e.e.>99 % como se determinó en una columna Chiralpak IA (25 × 0,46 cm), 5  $\mu$ m, usando una fase móvil de n-hexano/etanol 75/25 % v/v, caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 10,3 min.

## EJEMPLOS 21 Y 22

### 5 3-(3,5-difluorofenil)-6-etil-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona



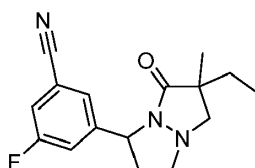
10 Se preparó según el Procedimiento A dando los compuestos del título como una mezcla de los cuatro estereoisómeros. Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD-H (25 × 2,0 cm), 5  $\mu$ m, usando una fase móvil de n-hexano/etanol 85/15 % v/v y un caudal de 17 ml/min proporcionando los dos compuestos diaestereoméricos del título como enantiómeros individuales.

15 3-(3,5-difluorofenil)-6-etil-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el tercer estereoisómero en eluir (Ejemplo 21).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,89-6,81 (m, 2H), 6,70 (tt,  $J=8,9$ , 2,3 Hz, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 3,61 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 2,84 (dddd,  $J=12,7$ , 8,7, 6,7, 2,1 Hz, 1H), 2,74 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,25 (tdd,  $J=7,0$ , 12,6, 10,4 Hz, 1H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,03 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H). LC-MS (Método B):  $m/z = 281,2$   $[M+H]^+$ , 561,4  $[2M+H]^+$ , 0,92 min. e.e.>99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5  $\mu$ m, usando una fase móvil de n-hexano/etanol 85/15 % v/v, caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 9,9 min.

20 3-(3,5-difluorofenil)-6-etil-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el cuarto estereoisómero en eluir (Ejemplo 22).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,88-6,80 (m, 2H), 6,70 (tt,  $J=8,9$ , 2,3 Hz, 1H), 5,03-4,95 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,27 (tdd,  $J=6,9$ , 12,7, 10,4 Hz, 1H), 1,65 (c,  $J=7,5$  Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,96 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H). LC-MS (Método B):  $m/z = 281,2$   $[M+H]^+$ , 561,4  $[2M+H]^+$ , 0,91 min. e.e.>99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5  $\mu$ m, usando una fase móvil de n-hexano/etanol 85/15 % v/v, caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 11,3 min.

## 25 EJEMPLOS 23 Y 24

### 3-fluoro-5-(6-etil-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il)benzonitrilo



30 Se preparó según el Procedimiento A dando los compuestos del título como una mezcla de los cuatro estereoisómeros. Esta mezcla se resolvió por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD-H (25 × 2,0 cm), 5  $\mu$ m, usando una fase móvil de n-hexano/etanol 55/45 % v/v y un caudal de 17 ml/min proporcionando los dos compuestos diaestereoméricos del título como enantiómeros individuales.

35 3-fluoro-5-(6-etil-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il)benzonitrilo como el tercer estereoisómero en eluir (Ejemplo 23).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,43 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 5,06 (t,  $J=7,9$  Hz, 1H), 3,63 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 3,42-3,29 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,77 (d,  $J=10,3$  Hz, 1H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,23 (tdd,  $J=7,0$ , 12,6, 10,5 Hz, 1H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,03 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H). LC-MS (Método A):  $m/z = 288,2$   $[M+H]^+$ , 0,86 min. e.e.>99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5  $\mu$ m, usando una fase móvil de n-hexano/etanol 55/45 % v/v, caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 8,5 min.

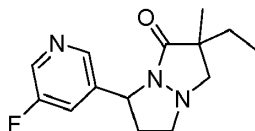
40 3-fluoro-5-(6-etil-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il)benzonitrilo como el cuarto estereoisómero en eluir (Ejemplo 24).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,42 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 5,07-5,00 (m, 1H), 3,46-3,32 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,26 (tdd,  $J=7,0$ , 12,7, 10,4 Hz, 1H), 1,66 (c,  $J=7,5$  Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,96 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H). LC-MS (Método A):  $m/z = 288,2$   $[M+H]^+$ , 0,86 min. e.e.>99% como se determinó en una columna

Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/etanol 55/45 % v/v, caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 9,9 min.

## EJEMPLOS 25 Y 26

### 6-etil-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona

5



Se preparó según el Procedimiento A dando los compuestos del título como una mezcla de los cuatro estereoisómeros. Esta mezcla se resolvió por SFC quiral en una columna Chiralpak AD-H (25 × 2,0 cm), 5 µm, usando una fase móvil de 12 % de metanol en CO<sub>2</sub> y un caudal de 45 ml/min proporcionando los dos compuestos diaestereoméricos del título como enantiómeros individuales.

10

6-etil-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el tercer estereoisómero en eluir (Ejemplo 25). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44-8,41 (m, 1H), 8,40 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,39 (td, J=2,1, 9,1 Hz, 1H), 5,11 (t, J=7,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J=9,8 Hz, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 2,90 (dddd, J=12,7, 8,8, 6,7, 2,0 Hz, 1H), 2,77 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,29 (tdd, J=7,0, 12,7, 10,4 Hz, 1H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,02 (t, J=7,5 Hz, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 264,2 [M+H]<sup>+</sup>, 0,63 min. e.e. >99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/etanol 75/25 % v/v, caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 22,6 min.

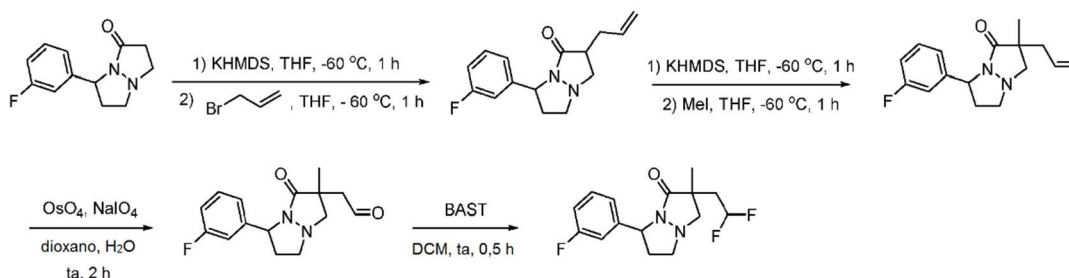
15

6-etil-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el cuarto estereoisómero en eluir (Ejemplo 26). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (t, J=1,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,38 (td, J=2,0, 9,0 Hz, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 3,40 (d, J=10,0 Hz, 2H), 2,92 (dddd, J=12,7, 8,7, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 2,84 (d, J=9,8 Hz, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,32 (tdd, J=7,0, 12,8, 10,3 Hz, 1H), 1,66 (c, J=7,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 0,96 (t, J=7,5 Hz, 3H). LC-MS (Método A): m/z = 264,2 [M+H]<sup>+</sup>, 0,63 min. e.e.>99% como se determinó en una columna Chiralpak AD-H (25 × 0,46 cm), 5 µm, usando una fase móvil de n-hexano/etanol 75/25 % v/v, caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 31,3 min.

20

## EJEMPLO 27

### 6-(2,2-difluoroetil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona



6-alil-3-(3-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: A una mezcla con agitación de 3-(3-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (9,3 g, 42,3 mmoles) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amida de potasio en tetrahidrofurano (1 M, 42,3 ml, 42,3 mmoles) gota a gota a -60 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -60 °C, seguido por la adición de una disolución de bromuro de alilo (5,12 g, 42,3 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora a -60 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) proporcionando el compuesto del título (2,3 g, 21 %) como un aceite amarillo. CL-EM (Método D): m/z = 261,2 [M+H]<sup>+</sup>, 0,886 min.

35

6-alil-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: A una mezcla con agitación de 6-alil-3-(3-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (2,3 g, 8,85 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) a -60 °C

40

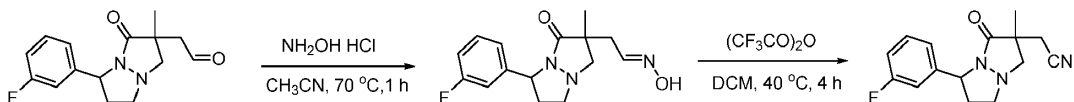
se añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amida de potasio en tetrahidrofurano (1 M, 8,85 ml, 8,85 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -60 °C, y siguió la adición de una disolución de yodometano (1,26 g, 8,85 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora a -60 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/3) proporcionando el compuesto del título (1,65 g, 68 %) como una mezcla racémica aislada como un aceite amarillo. CL-EM (Método D):  $m/z = 275,2$   $[M+H]^+$ , 0,955 min.

2-[3-(3-fluorofenil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-il]acetaldehído: A una mezcla con agitación de 6-alil-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (1,70 g, 6,20 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml) se añadieron tetraóxido de osmio (16 mg, 0,06 mmoles) y peryato de sodio (2,66 g, 12,4 mmoles). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/4) proporcionando el compuesto del título como una mezcla racémica aislada como un aceite amarillo (800 mg, 47 %). CL-EM (Método D):  $m/z = 277,2$   $[M+H]^+$ , 0,761 min.

6-(2,2-difluoroetil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: A una mezcla con agitación de 2-[3-(3-fluorofenil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-il]acetaldehído (200 mg, 0,72 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (1,59 g, 7,20 mmoles). Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Prep C18, 5  $\mu$ m, 19 × 150 mm; fase móvil A: agua (0,1 % de  $NH_4HCO_3$ ), fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: 22 % de B a 55 % de B durante 8 min; UV 254 y 220 nm; Rt: 7,78 min proporcionando el compuesto del título como una mezcla racémica.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,40-7,32 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,30-5,97 (m, 1H), 5,01 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 3,53 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,33-1,99 (m, 3H), 1,43 (s, 3H). LC-MS (Método J):  $m/z = 299,0$   $[M+H]^+$ , 1,238 min.

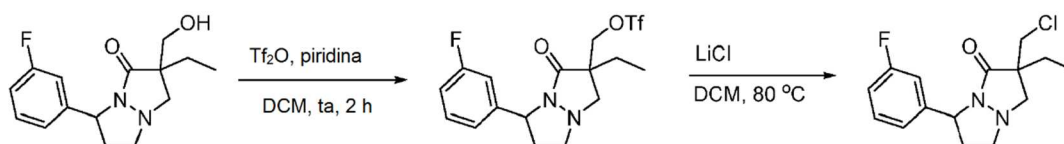
## EJEMPLO 28

### 2-(3-(3-fluorofenil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-il)acetonitrilo



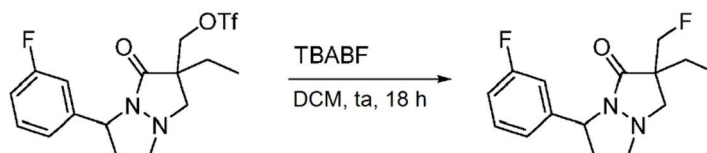
2-[3-(3-fluorofenil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-il]acetaldehído-oxima: Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (45 mg, 0,65 mmoles) a una mezcla de 2-[3-(3-fluorofenil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-il]acetaldehído (150 mg, 0,54 mmoles) en acetonitrilo (8 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 70 °C. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (125 mg en bruto) como un aceite amarillo. CL-EM (Método K):  $m/z = 292,15$   $[M+H]^+$ , 0,842 min.

2-[3-(3-fluorofenil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-il]acetonitrilo: Se añadió anhídrido trifluoroacético (451 mg, 2,15 mmoles) a una mezcla de 2-(7-(3-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-hexahidropirazolo[1,2-a]pirazol-2-il]acetaldehído-oxima (125 mg, 0,43 mmoles) en diclorometano (6 ml). Después de agitar durante 4 horas a 40 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo, 2/1) proporcionando el racemato como un aceite amarillo. CL-EM (Método F):  $m/z = 274,25$   $[M+H]^+$ , 0,721 min. El racemato se separó por Prep-Chiral-HPLC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG UL001, 20 × 250 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil A: hexano, fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: 50 % de B a 50 % de B durante 20 min; UV 254 y 220 nm; Rt: 17,149 min proporcionando el compuesto del título como el segundo enantiómero en eluir.  $^1H$  RMN (300 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,39 (td,  $J = 7,9, 5,8$  Hz, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 5,04 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 3,62 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 3,45 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 3,07-2,92 (m, 2H), 2,87-2,69 (m, 2H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 1H), 1,46 (s, 3H). LC-MS (Método I):  $m/z = 274,1$   $[M+H]^+$ , 1,129 min.

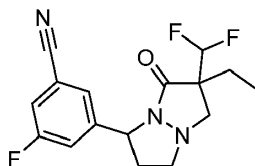
**EJEMPLO 29****6-(clorometil)-6-etil-3-(3-fluorofenil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**

5 trifluorometanosulfonato de [6-etil-3-(3-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-il]metilo: Se añadieron anhídrido trifluorometanosulfónico (55,8 mg, 0,20 mmoles) y piridina (17,1 mg, 0,22 mmoles) a una disolución de 6-etil-3-(3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona (50 mg, 0,18 mmoles) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en EtOAc (25 ml), se lavó con 2 × 10 ml de agua y 1 × 10 ml de disolución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> antes de la concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con 25 % de EtOAc en hexanos dando el compuesto del título como una mezcla racémica aislada como un sólido incoloro (15 mg, 21 %). CL-EM (Método C): m/z = 411,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15 6-(clorometil)-6-etil-3-(3-fluorofenil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: Se añadió LiCl (8,5 mg, 0,2 mmoles) a una disolución de trifluorometanosulfonato de [6-etil-3-(3-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-il]metilo (44 mg, 0,11 mmoles) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y luego se concentró a sequedad. El residuo resultante se recogió en EtOAc (25 ml) y se lavó con 2 × 20 ml de agua y 1 × 25 ml de disolución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos entonces se separaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> antes de la concentración a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con 50 % de EtOAc en hexanos dando el compuesto del título como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,31 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 3,84 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,54 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método C): m/z = 297,1, 299,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 30****6-Etil-6-(fluorometil)-3-(3-fluorofenil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**

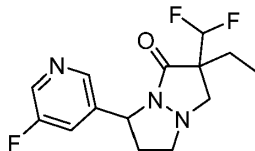
30 Se añadió TBABF (36 mg, 0,13 mmoles) a una disolución de trifluorometanosulfonato de [6-etil-3-(3-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-6-il]metilo (44 mg, 0,11 mmoles) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y luego se concentró a sequedad. El residuo resultante se recogió en EtOAc (25 ml) y se lavó con 2 × 20 ml de agua y 1 × 25 ml de disolución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se separaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> antes de la concentración a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con 50 % de EtOAc en hexanos proporcionando el compuesto del título como una mezcla racémica. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32 (dt, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,69 (dd, J = 47,1, 9,2 Hz, 1H), 4,31-4,17 (m, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 3H). LCMS (Método C): m/z = 281,1, [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLOS 31 y 32****3-fluoro-5-(6-(difluorometil)-6-etil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il)benzonitrilo**

Se preparó según el Procedimiento B y se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando los dos compuestos diaestereoméricos del título.

- 5 3-Fluoro-5-(6-(difluorometil)-6-etil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il)benzonitrilo como el primer diaestereómero en eluir (Ejemplo 31). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (td, *J* = 1,3, 0,3 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 5,96 (dd, *J* = 56,6, 56,1 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 8,2, 7,9 Hz, 1H), 3,59-3,42 (m, 2H), 3,36 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,87 (dddd, *J* = 12,6, 8,8, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 2,60 (dddd, *J* = 11,1, 8,4, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 2,21 (ddt, *J* = 12,5, 11,2, 7,2 Hz, 1H), 1,92 (dc, *J* = 14,3, 7,2 Hz, 1H), 1,76 (ddd, *J* = 13,9, 7,5, 1,2 Hz, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método C): *m/z* = 324,3 [M+H]<sup>+</sup>. e.e.=90%.

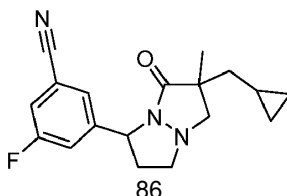
- 10 3-Fluoro-5-(6-(difluorometil)-6-etil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il)benzonitrilo como el segundo diaestereómero en eluir (Ejemplo 32). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,41 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 6,08-5,80 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,28 (ddt, *J* = 12,7, 10,1, 6,9 Hz, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método C): *m/z* = 324,3 [M+H]<sup>+</sup>. e.e.=90%.

**EJEMPLOS 33 Y 34****6-(difluorometil)-6-etil-3-(5-fluoro-3-piridil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**

Se preparó según el Procedimiento B y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-70 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionando los dos compuestos diaestereoméricos del título.

- 25 6-(Difluorometil)-6-etil-3-(5-fluoro-3-piridil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el segundo diaestereómero en eluir aislado como una mezcla de enantiómeros (Ejemplo 33). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8,43-8,42 (m, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,39 (dddd, *J* = 9,1, 2,7, 1,9, 0,7 Hz, 1H), 5,97 (t, *J* = 56,3 Hz, 1H), 5,15-5,11 (m, 1H), 3,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,38 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,88 (dddd, *J* = 12,6, 8,8, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,91 (dt, *J* = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 1,75 (ddd, *J* = 14,4, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 1,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método C): *m/z* = 300,1 [M+H]<sup>+</sup>.

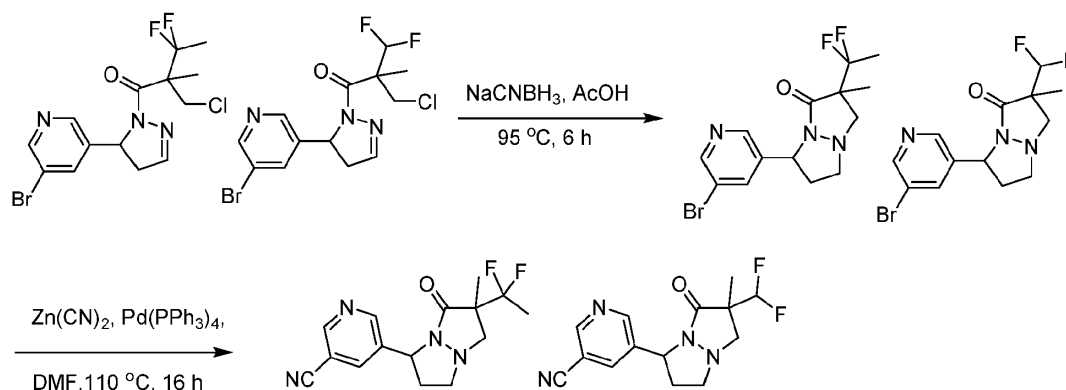
- 30 6-(Difluorometil)-6-etil-3-(5-fluoro-3-piridil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el primer diaestereómero en eluir aislado como una mezcla de enantiómeros (Ejemplo 34). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8,40 (dd, *J* = 4,6, 2,2 Hz, 2H), 7,39 (dddd, *J* = 9,1, 2,6, 1,9, 0,7 Hz, 1H), 5,93 (t, *J* = 55,9 Hz, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 3,95 (dd, *J* = 11,1, 0,5 Hz, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,32 (ddt, *J* = 12,7, 9,8, 6,8 Hz, 1H), 1,89 (dt, *J* = 14,5, 7,3 Hz, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Método C): *m/z* = 300,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 35****3-fluoro-5-(6-(ciclopropilmetil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il)benzonitrilo**

Se preparó según el Procedimiento B y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-70 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionando el compuesto del título como el primer diaestereómero en eluir (una mezcla racémica de un único diaestereómero). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,41 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 5,00-5,05 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,55-0,45 (m, 2H), 0,20-0,10 (m, 2H). LCMS (Método C): m/z = 314,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### EJEMPLOS 36, 37, 38 Y 39

**5-[6-(1,1-difluoroetil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]piridin-3-carbonitrilo y 5-[6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]piridin-3-carbonitrilo**



3-(5-bromo-3-piridil)-6-(1,1-difluoroetil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona y 3-(5-bromo-3-piridil)-6-(difluorometil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: Se prepararon según el Procedimiento B dando una mezcla de 3-(5-bromo-3-piridil)-6-(1,1-difluoroetil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona. CL-EM (Método O): m/z = 360,1 362,1 [M+H]<sup>+</sup>, 1,180 min y 3-(5-bromo-3-piridil)-6-(difluorometil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona. CL-EM (Método O): m/z = 346,1, 348,1 [M+H]<sup>+</sup>, 1,133 min como un aceite amarillo claro. El residuo en bruto se usó sin purificación en la siguiente etapa.

5-[6-(1,1-difluoroetil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]piridin-3-carbonitrilo y 5-[6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]piridin-3-carbonitrilo: Se prepararon según el Procedimiento C y se purificaron por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Agela Durashell C18 150 mm × 25 mm 5 μm; fase móvil A: agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM), fase móvil B: ACN; 10 %-35 % de B durante 10,5 min proporcionando los compuestos del título, que se purificaron además por CCF preparativa (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc = 1:1) dando productos puros.

5-[6-(1,1-difluoroetil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]piridin-3-carbonitrilo como el segundo producto en eluir (ee 89 %). Este compuesto se purificó además por SFC con las siguientes condiciones: Instrumento: Thar SFC80 preparative SFC; columna: Chiralpak AD-H 250 mm × 30 mm i.d. 5 μm; fase móvil A: CO<sub>2</sub> fase móvil B: MeOH (0,1 % de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); gradiente: B % = 30 %; caudal: 65 g/min; longitud de onda: 220 nm; temperatura de la columna: 40 °C; contrapresión del sistema: 100 bar proporcionando el primer isómero en eluir como un enantiómero individual (Ejemplo 36). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,81 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,77 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,90 (t, J=2,0 Hz, 1H), 5,10 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,16 (a d, J=10,2 Hz, 1H), 3,41 (s a, 1H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,59 (s a, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,76 (t, J=19,5 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H). LC-MS (Método N): m/z = 307,3 [M+H]<sup>+</sup>, 1,235 min.

5-[6-(1,1-difluoroetil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]piridin-3-carbonitrilo como el cuarto producto en eluir (ee 89 %). Este compuesto se purificó además por SFC con las siguientes condiciones: Instrumento: Thar SFC80 preparative SFC; columna: Chiralpak AD-H 250 mm × 30 mm i.d. 5 μm; fase móvil A: CO<sub>2</sub> fase móvil B: MeOH (0,1 % de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); gradiente: B % = 40 %; caudal: 70 g/min; longitud de onda: 220 nm; temperatura de la columna: 40 °C; contrapresión del sistema: 100 bar proporcionando el segundo isómero en eluir como un enantiómero individual (Ejemplo 37). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,80 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,77 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,91 (t, J=2,0 Hz, 1H), 5,09 (t, J=8,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,37 (t, J=7,8 Hz, 1H), 2,92 (dddd, J=12,7, 8,5, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,27 (tdd, J=12,6, 10,9, 7,2 Hz, 1H), 1,84 (t, J=20,0 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H). LC-MS (Método N): m/z = 307,3 [M+H]<sup>+</sup>, 1,291 min.

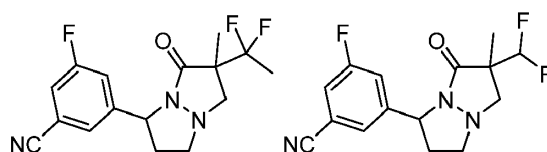
5-[6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]piridin-3-carbonitrilo como el primer producto en eluir (ee 88 %) (Ejemplo 38). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,91

(t,  $J=2,1$  Hz, 1H), 5,87 (t,  $J=56$  Hz, 1H), 5,06-5,15 (m, 1H), 4,06 (a d,  $J=11,3$  Hz, 1H), 3,41 (s a, 1H), 2,97 (dddd,  $J=12,8$ , 8,8, 6,7, 2,1 Hz, 1H), 2,90 (a d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 1,42 (s, 3H). LC-MS (Método N):  $m/z$  = 293,3  $[M+H]^+$ , 1,154 min.

- 5 5-[6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]piridin-3-carbonitrilo como el tercer producto en eluir (ee 85 %) (Ejemplo 39).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,82 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,78 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,93 (t,  $J=1,9$  Hz, 1H), 5,92 (t,  $J=56$  Hz, 1H), 5,10 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 3,42-3,57 (m, 2H), 3,37 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 2,84-2,98 (m, 1H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,25 (tdd,  $J=12,7$ , 11,0, 7,1 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H). LC-MS (Método N):  $m/z$  = 293,3  $[M+H]^+$ , 1,208 min.

#### EJEMPLOS 40, 41, 42 Y 43

- 10 3-[6-(1,1-difluoroetil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]-5-fluoro-benzonitrilo y 3-[6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]-5-fluoro-benzonitrilo



- 15 Se preparó según el Procedimiento B y se purificó por CCF preparativa ( $SiO_2$ , PE:EtOAc = 1:1) seguido por purificación por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Agela Durashell C18 150 mm  $\times$  25 mm 5  $\mu$ m; fase móvil: [A: agua (0,1 % de TFA) - B: ACN]; caudal: 25 ml/min; gradiente: B % 20 %-50 % durante 10,5 min proporcionando los compuestos del título.

- 20 3-[6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]-5-fluoro-benzonitrilo como el primer producto en eluir (ee 76 %) (Ejemplo 40).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,42 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H), 5,92 (t,  $J=56,4$  Hz, 1H), 5,03 (t,  $J=7,9$  Hz, 1H), 3,40-3,54 (m, 2H), 3,35 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 2,87 (dddd,  $J=12,6$ , 8,6, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,23 (tdd,  $J=12,6$ , 11,1, 7,3 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H). LC-MS (Método N):  $m/z$  = 310,3  $[M+H]^+$ , 1,420 min.

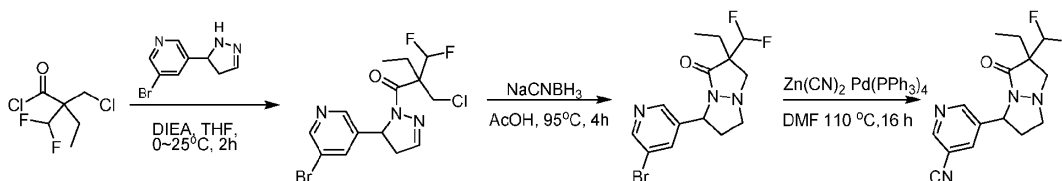
- 25 3-[6-(difluorometil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]-5-fluoro-benzonitrilo como el segundo producto en eluir (ee 78 %) (Ejemplo 41).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 5,89 (t,  $J=56$  Hz, 1H), 5,00-5,08 (m, 1H), 4,05 (a d,  $J=11,3$  Hz, 1H), 3,38 (s a, 1H), 2,81-3,00 (m, 2H), 2,56 (a d,  $J=7,1$  Hz, 1H), 2,20-2,33 (m, 1H), 1,41 (s, 3H). LC-MS (Método N):  $m/z$  = 310,3  $[M+H]^+$ , 1,362 min.

- 30 3-[6-(1,1-difluoroetil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]-5-fluoro-benzonitrilo como el tercer producto en eluir. Este compuesto se purificó además por SFC (columna: IC (250 mm  $\times$  30 mm, 10  $\mu$ m); fase móvil A:  $CO_2$ ; fase móvil B: MeOH; B %: 10 %-10 % durante 10 min) proporcionando el segundo isómero en eluir ( $R_t$  = 5,5 min) como un enantiómero individual (Ejemplo 42).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,41 (s, 1H), 7,28 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J=1,3$  Hz, 1H), 5,03 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,35 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 2,88 (dddd,  $J=12,7$ , 8,5, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 2,62 (td,  $J=10,7$ , 7,8 Hz, 1H), 2,24 (tdd,  $J=12,6$ , 11,0, 7,2 Hz, 1H), 1,85 (t,  $J=20,0$  Hz, 3H), 1,53 (s, 3H). LC-MS (Método N):  $m/z$  = 324,3  $[M+H]^+$ , 1,499 min.

- 35 3-[6-(1,1-difluoroetil)-6-metil-5-oxo-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-3-il]-5-fluoro-benzonitrilo como el cuarto producto en eluir. Purificación adicional por SFC (columna: AD (250 mm  $\times$  30 mm, 5  $\mu$ m); fase móvil A:  $CO_2$ ; fase móvil B: MeOH; B %: 15 %-15 % durante 10 min) proporcionando el segundo isómero en eluir ( $R_t$  = 8 min) como un enantiómero individual (Ejemplo 43).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,40 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 5,04 (t,  $J=7,9$  Hz, 1H), 4,14 (a d,  $J=11,5$  Hz, 1H), 3,38 (s a, 1H), 2,79-2,98 (m, 2H), 2,46-2,62 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 1H), 1,76 (t,  $J=19,5$  Hz, 3H), 1,44 (s, 3H). LC-MS (Método N):  $m/z$  = 324,3  $[M+H]^+$ , 1,422 min.

#### EJEMPLO 44

##### 5-(6-(difluorometil)-6-etil-7-oxohexahidropirazolo[1,2-a]pirazol-1-il)nicotinonitrilo





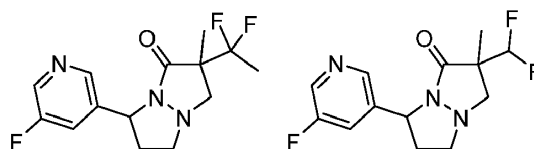
1-(5-(5-bromopiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2-(clorometil)-2-(difluorometil)butan-1-ona: A una disolución de 3-bromo-5-[4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il]piridina (1,43 g, 6,34 mmoles) en THF (15 ml) se añadió DIPEA (1,64 g, 12,68 mmoles) y una disolución de cloruro de 2-(clorometil)-2-(difluorometil)butanoilo (1,3 g, 6,34 mmoles) en THF (10 ml) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La disolución de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (60 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) dando 1-(5-(5-bromopiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2-(clorometil)-2-(difluorometil)butan-1-ona (el primer diaestereómero racémico en eluir) y 1-(5-(5-bromopiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2-(clorometil)-2-(difluorometil)butan-1-ona (el segundo diaestereómero racémico en eluir). CL-EM (Método N): m/z = 394,1, 396,0 [M+H]<sup>+</sup>, 1,308 min.

7-(5-bromopiridin-3-il)-2-(difluorometil)-2-etiltetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-1(5H)-ona: Se preparó a partir de 1-(5-(5-bromopiridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-2-(clorometil)-2-(difluorometil)butan-1-ona (el primer diaestereómero racémico en eluir) (330 mg, 836,20 µmoles) usando el Procedimiento B y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) proporcionando el compuesto del título. CL-EM (Método O): m/z = 360,1, 362,1 [M+H]<sup>+</sup>, 1,145 min.

5-(6-(difluorometil)-6-etil-7-oxohexahidropirazolo[1,2-a]pirazol-1-il)nicotinonitrilo: Se preparó según el Procedimiento C y se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Nano-micro Kromasil C18 100 mm × 30 mm 5 µm; fase móvil A: agua (0,1 % de TFA); fase móvil B: ACN; B %: 20 %-45 % de B durante 10 min seguido por neutralización. Purificación adicional por SFC con las siguientes condiciones: Instrumento: Thar SFC80 preparative SFC; columna: Chiralpak AS-H 250 mm × 30 mm i.d. 5 µm; fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH; gradiente: B % = 20 %; caudal: 55 g/min; longitud de onda: 220 nm; temperatura de la columna: 40 °C; contrapresión del sistema: 100 bar proporcionando el compuesto del título como un enantiómero individual (segundo enantiómero en eluir). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,81 (d, J=2,01 Hz, 1H), 8,78 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,91 (t, J=2,0 Hz, 1H), 5,81-6,13 (m, 1H), 5,12 (t, J=8,0 Hz, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,37 (t, J=7,8 Hz, 1H), 2,90 (dt, J=12,7, 7,3 Hz, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,22 (tt, J=1 1,9, 7,3 Hz, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,74 (dc, J=14,3, 7,1 Hz, 1H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H). LCMS (Método N): m/z = 307,3 [M+H]<sup>+</sup>, 1,264 min.

#### EJEMPLOS 45, 46 Y 47

**6-(1,1-difluoroetil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona, y 6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**



Se preparó según el Procedimiento B y se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Agela Durashell C18 150 mm × 25 mm 5 µm; fase móvil A: agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM) fase móvil B: ACN; caudal: 25 ml/min; B %: 15 %-35 % durante 10,5 min dando cuatro picos de producto, que se purificaron además por CCF preparativa (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc = 1:1) dando el producto puro.

Se obtuvo 6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el segundo producto en eluir (Ejemplo 45). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36-8,46 (m, 2H), 7,38 (td, J=9,0, 2,1 Hz, 1H), 5,92 (t, J=5,6 Hz, 1H), 5,09 (t, J=7,9 Hz, 1H), 3,39-3,56 (m, 2H), 3,36 (t a, J=7,7 Hz, 1H), 2,83-2,94 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,29 (tdd, J=12,6, 11,0, 7,1 Hz, 1H), 1,50 (m, 3H). LC-MS (Método N): m/z = 286,3 [M+H]<sup>+</sup>, 1,195 min.

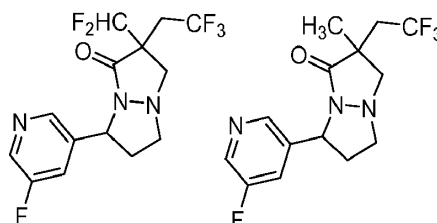
Se obtuvo 6-(1,1-difluoroetil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el tercer producto en eluir. La purificación adicional por SFC (columna: IC-H (250 mm × 30 mm i.d., 5 µm); fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH; B %: 20 %-20 % durante 10 min) proporcionó el primer isómero en eluir como un enantiómero individual (Ejemplo 46). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (d, J=2,8 Hz, 2H), 7,37 (td, J=9,1, 2,1 Hz, 1H), 5,09 (t a, J=7,8 Hz, 1H), 4,13 (a d, J=8,2 Hz, 1H), 3,38 (s a, 1H), 2,78-2,98 (m, 2H), 2,56 (s a, 1H), 2,24-2,37 (m, 1H), 1,76 (t, J=19,5 Hz, 3H), 1,44 (s, 2H), 1,440 (m, 1H). LC-MS (Método N): m/z = 300,3 [M+H]<sup>+</sup>, 1,182 min.

Se obtuvo 6-(1,1-difluoroetil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el cuarto producto en eluir y se purificó además por SFC (columna: Chiralpak AD-H 250 mm × 30 mm i.d. 5 µm; fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH; gradiente: B % = 20 %-20 % durante 10 min) proporcionando el primer isómero en eluir como un enantiómero individual (Ejemplo 47). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34-8,45 (m, 2H), 7,37 (td, J=9,0, 2,1 Hz, 1H), 5,07 (t, J=8,0 Hz, 1H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,36 (t a, J=7,7 Hz, 1H), 2,89 (dddd, J=12,7, 8,5, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 2,57-

2,68 (m, 1H), 2,30 (tdd,  $J=12,7, 10,9, 7,2$  Hz, 1H), 1,85 (t,  $J=20,0$  Hz, 3H), 1,51 (s, 3H). LC-MS (Método N):  $m/z = 300,3$   $[M+H]^+$ , 1,247 min.

#### EJEMPLOS 48, 49, 50 Y 51

- 5 **6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona y 3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**



- 10 Se preparó según el Procedimiento B y se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones: columna: Agela Durashell C18 150 mm  $\times$  25 mm 5  $\mu$ m; fase móvil A: agua ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mM) fase móvil B: ACN; B %: 25 %-45 % durante 10,5 min proporcionando los compuestos del título.

- 15 6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el cuarto producto en eluir (ee 82 %) (Ejemplo 48).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45-8,35 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 1H), 5,81-6,19 (t,  $J=56$  Hz, 1H), 5,11 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 3,82 (a d,  $J=11,8$  Hz, 1H), 3,44 (a d,  $J=11,8$  Hz, 1H), 3,39 (t a,  $J=7,2$  Hz, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H). LCMS (Método N):  $m/z = 354,3$   $[M+H]^+$ , 1,371 min.

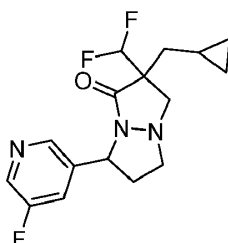
- 20 6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el tercer producto en eluir (Ejemplo 49).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45-8,36 (m, 2H), 7,36 (td,  $J=8,9, 2,1$  Hz, 1H), 6,16-5,84 (t,  $J=56$  Hz, 1H), 5,11 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 4,01 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 3,44 (t a,  $J=7,2$  Hz, 1H), 3,20 (a d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H). LCMS (Método N):  $m/z = 354,3$   $[M+H]^+$ , 1,351 min.

- 25 3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el segundo producto en eluir (ee 79 %) (Ejemplo 50).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (d,  $J=2,4$  Hz, 2H), 7,35 (td,  $J=9,0, 2,2$  Hz, 1H), 5,05 (t,  $J=7,9$  Hz, 1H), 3,64 (a d,  $J=9,5$  Hz, 1H), 3,45 (t a,  $J=7,4$  Hz, 1H), 2,94 (dddd,  $J=12,7, 8,4, 6,5, 1,8$  Hz, 1H), 2,86 (a d,  $J=9,5$  Hz, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,47-2,57 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 2H), 1,50 (s, 3H). LCMS (Método N):  $m/z = 318,3$   $[M+H]^+$ , 1,318 min.

- 30 3-(5-fluoro-3-piridil)-6-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona como el primer producto en eluir (Ejemplo 51).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36-8,44 (m, 2H), 7,35 (td,  $J=9,0, 2,1$  Hz, 1H), 5,04 (t a,  $J=7,5$  Hz, 1H), 3,73 (s a, 1H), 3,29 (s a, 1H), 2,82-3,01 (m, 2H), 2,71 (s a, 1H), 2,39-2,62 (m, 2H), 2,33 (tdd,  $J=12,9, 8,9, 6,6$  Hz, 1H), 1,40 (d,  $J=0,9$  Hz, 3H). LCMS (Método N):  $m/z = 318,3$   $[M+H]^+$ , 1,283 min.

#### EJEMPLOS 52 Y 53

**6-(ciclopropilmetil)-6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona**



35

Se preparó según la Preparación 6 y se purificó por CCF preparativa ( $\text{SiO}_2$ , PE: EtOAc = 1:1) proporcionando 2-(clorometil)-2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-1-[3-(5-fluoro-3-piridil)-3,4-dihidropirazol-2-il]propan-1-ona como el isómero que eluye más rápido (0,2 g, 15 %) como un aceite amarillo, CL-EM (Método O):  $m/z = 360,2$   $[M+H]^+$ ,

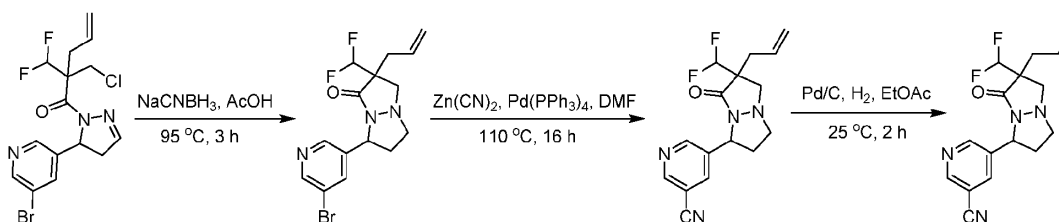
1,299 min y 2-(clorometil)-2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-1-[3-(5-fluoro-3-piridil)-3,4-dihidropirazol-2-il]propan-1-ona como el isómero que eluye más lento (0,27 g, 21 %) como un aceite amarillo, CL-EM (Método O):  $m/z = 360,2 [M+H]^+$ , 1,272 min.

6-(ciclopropilmetil)-6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: Se preparó a partir de 2-(clorometil)-2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-1-[3-(5-fluoro-3-piridil)-3,4-dihidropirazol-2-il]propan-1-ona (isómero que eluye más rápido) según el Procedimiento B y se purificó por CCF preparativa ( $SiO_2$ , PE:EtOAc = 1:3) proporcionando el compuesto del título (ee 97 %) (Ejemplo 52).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46-8,35 (m, 2H), 7,40 (td,  $J=9,1, 2,1$  Hz, 1H), 6,17-5,85 (t,  $J=56$  Hz, 1H), 5,13 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 3,72 (dd,  $J=11,7, 2,0$  Hz, 1H), 3,43 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 3,37 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,92 (dd,  $J=14,2, 5,4$  Hz, 1H), 1,55-1,46 (m, 1H), 0,97-0,86 (m, 1H), 0,63-0,45 (m, 2H), 0,23-0,10 (m, 2H). LC-MS (Método N):  $m/z = 326,3 [M+H]^+$ , 1,407 min.

6-(ciclopropilmetil)-6-(difluorometil)-3-(5-fluoro-3-piridil)-1,2,3,7-tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona: Se preparó a partir de 2-(clorometil)-2-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-1-[3-(5-fluoro-3-piridil)-3,4-dihidropirazol-2-il]propan-1-ona (isómero que eluye más lento) según el Procedimiento B y se purificó por CCF preparativa ( $SiO_2$ , EtOAc) proporcionando el compuesto del título (ee 94 %) (Ejemplo 53).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,39 (d,  $J=2,4$  Hz, 2H), 7,38 (td,  $J=9,1, 2,1$  Hz, 1H), 6,13-5,80 (t,  $J=56$  Hz, 1H), 5,14-5,06 (m, 1H), 3,96 (a d,  $J=11,4$  Hz, 1H), 3,25 (d,  $J=11,3$  Hz, 1H), 2,94 (dddd,  $J=12,8, 8,9, 6,7, 2,3$  Hz, 1H), 2,64 (a d,  $J=7,4$  Hz, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 2H), 0,88-0,75 (m, 1H), 0,65-0,48 (m, 2H), 0,28-0,12 (m, 2H). LC-MS (Método N):  $m/z = 326,3 [M+H]^+$ , 1,353 min.

## EJEMPLO 54

### 5-(6-(difluorometil)-7-oxo-6-propilhexahidropirazolo[1,2-a]pirazol-1-il)nicotinonitrilo

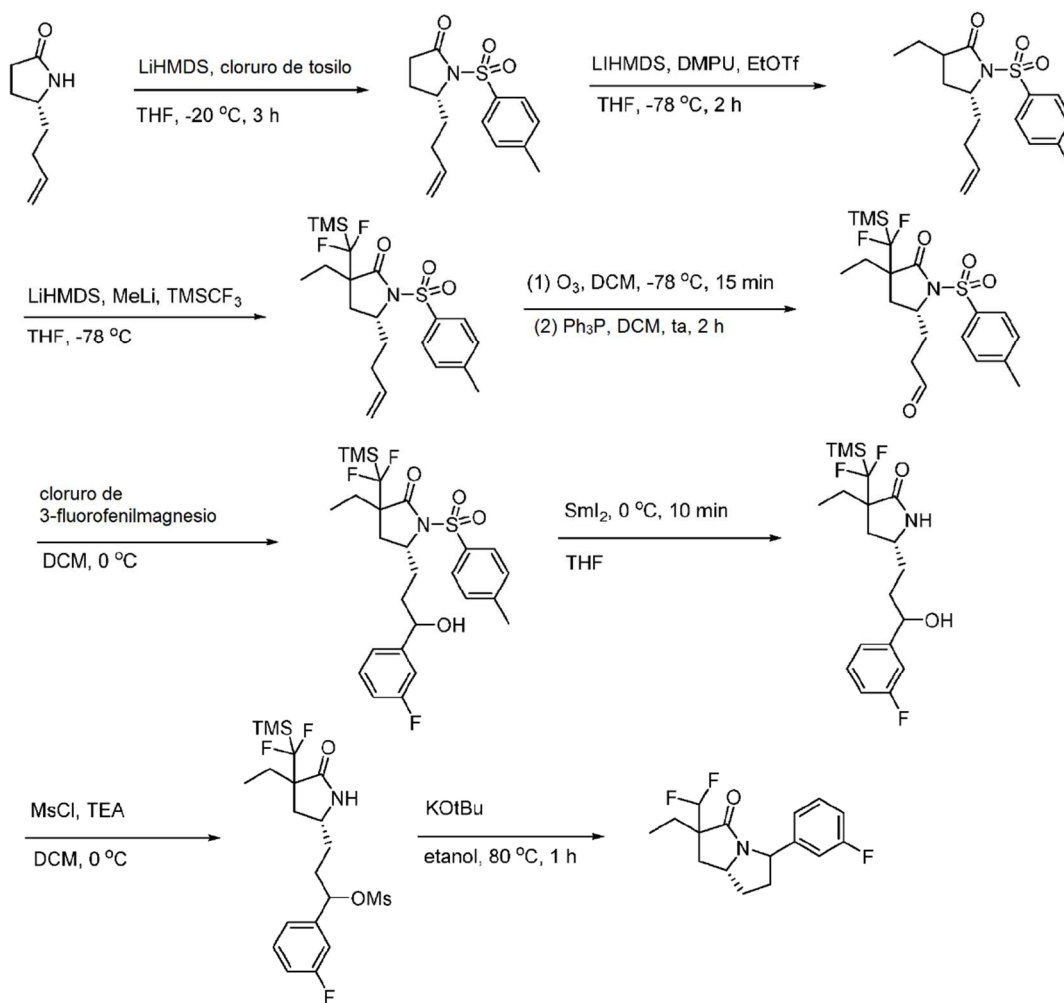


2-alil-7-(5-bromopiridin-3-il)-2-(difluorometil)tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-1(5H)-ona: Se preparó a partir de 1-[3-(5-bromo-3-piridil)-3,4-dihidropirazol-2-il]-2-(clorometil)-2-(difluorometil)pent-4-en-1-ona (1 g, 2,46 mmoles) usando el Procedimiento B y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) proporcionando el compuesto del título (0,6 g, 66 %) como un aceite amarillo.

5-(6-alil-6-(difluorometil)-7-oxohexahidropirazolo[1,2-a]pirazol-1-il)nicotinonitrilo: Se preparó a partir de 2-alil-7-(5-bromopiridin-3-il)-2-(difluorometil)tetrahidropirazolo[1,2-a]pirazol-1(5H)-ona usando el Procedimiento C y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1 a 0:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

5-(6-(difluorometil)-7-oxo-6-propilhexahidropirazolo[1,2-a]pirazol-1-il)nicotinonitrilo: A una disolución de 5-(6-alil-6-(difluorometil)-7-oxohexahidropirazolo[1,2-a]pirazol-1-il)nicotinonitrilo (400 mg, 402,11  $\mu$ moles) en EtOAc (5 ml) se añadió 10 % de Pd/C (43 mg) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó durante 2 h bajo  $H_2$  a 103,4 KPa (15 psi). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters Xbridge 150 mm  $\times$  25 mm 5  $\mu$ m; fase móvil A: agua (0,05 % de HCl); fase móvil B: ACN; B %: 20 %-40 % durante 12 min proporcionando el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,79 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 8,77 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 6,08-5,76 (t,  $J=56$  Hz, 1H), 5,10 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 3,56 (dd,  $J=12,1, 2,0$  Hz, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,35 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,41-1,26 (m, 1H), 0,98 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H). HPLC (Método T): Tiempo de retención: 2,049 min,  $m/z = 321,2 [M+H]^+$ .

## EJEMPLOS 55 Y 56

**(8R)-2-(difluorometil)-2-etil-5-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolizin-3-ona**

(5R)-5-but-3-enil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolidin-2-ona: Se añadió LiHMDS (1 M en metil terc-butil éter) (39,51 ml, 39,51 mmoles) a una disolución de (5R)-5-but-3-enilpirrolidin-2-ona (5 g, 35,92 mmoles) en THF (100 ml) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 30 min antes de añadir cloruro de p-toluenosulfonilo (7,53 g, 39,51 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con 2 × 50 ml de agua, luego 1 × 50 ml de disolución saturada de salmuera. Entonces se separaron los extractos orgánicos y se secaron (MgSO<sub>4</sub>) antes de la concentración a sequedad. Entonces se purificó el bruto por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad a vacío. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,35 (dd, J=8,6, 0,6 Hz, 2H), 5,83 (ddt, J=17,0, 10,4, 6,5 Hz, 1H), 5,09-5,03 (m, 2H), 4,46-4,41 (m, 1H), 2,55 (ddd, J=17,7, 11,2, 9,1 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J=17,7, 9,5, 2,3 Hz, 1H), 2,25-2,09 (m, 4H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H). LCMS (Método C): m/z = 294,4 [M+H]<sup>+</sup>, 1,98 min.

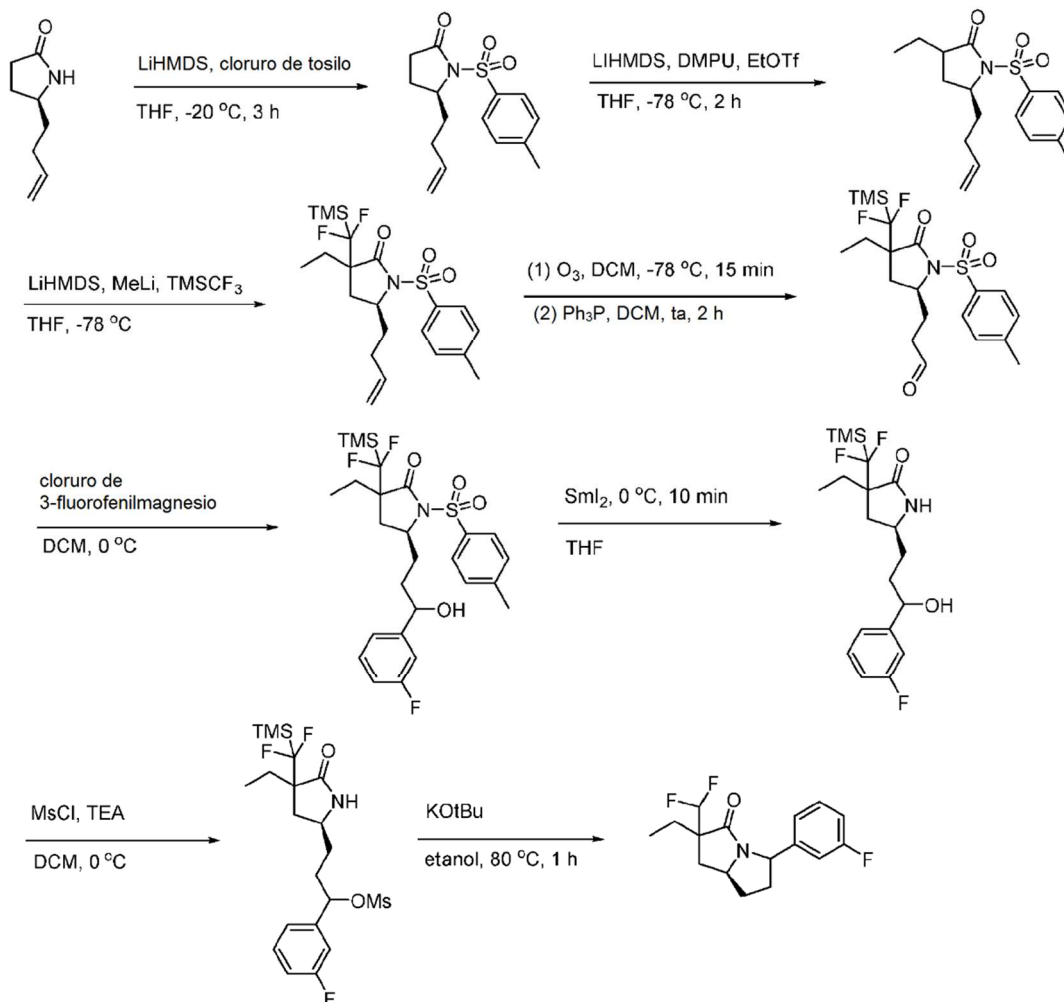
(5R)-5-but-3-enil-3-etil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolidin-2-ona: Se añadió LiHMDS (1 M en metil terc-butil éter) (22,25 ml, 22,25 mmoles) a una disolución de (5R)-5-but-3-enil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolidin-2-ona (6,1 g, 20,79 mmoles) en THF (100 ml) y DMPU (2,53 ml, 20,79 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 90 min antes de añadir trifluorometanosulfonato de etilo (3,5 ml, 27,03 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h antes del calentamiento hasta ta y la agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en 100 ml de agua con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con 2 × 50 ml de agua y 1 × 100 ml de disolución saturada de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) antes de la concentración a sequedad. El bruto se purificó entonces por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con 60 % de EtOAc en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad a vacío. CL-EM (Método C): m/z = 322,4 [M+H]<sup>+</sup>, 1,92 min.

(5R)-5-but-3-enil-3-[difluoro(trimetilsilil)metil]-3-etil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolidin-2-ona: A una disolución de (5R)-5-but-3-enil-3-etil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolidin-2-ona (2,3 g, 7,16 mmoles) en THF (100 ml) se añadió una disolución de LiHMDS (1 M en metil terc-butil éter) (7,3 ml, 7,3 mmoles) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se enfrió hasta -78 °C. Se añadió metil-litio (1,6 M en dietil éter) (4,47 ml, 7,16 mmoles) y la mezcla se agitó

- a -78 °C durante 10 min antes de la adición de trimetil(trifluorometil)silano (5,29 ml, 35,78 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua con hielo (100 ml) y entonces se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 × 100 ml), luego disolución saturada de salmuera (1 × 150 ml). Entonces se separaron los extractos orgánicos y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> antes de la concentración a sequedad. Entonces se purificó el bruto por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con 20 % de EtOAc en heptanos. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad a vacío. CL-EM (Método C): m/z = 444,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2,32 min.
- 5 3-[(2R)-4-[difluoro(trimetilsilil)metil]-4-etil-5-oxo-1-(p-tolilsulfonil)pirrolidin-2-il]propanal: Se burbujeó ozono a través de una disolución enfriada (-78 °C) de (5R)-5-but-3-enil-3-[difluoro(trimetilsilil)metil]-3-etil-1-(p-tolilsulfonil)pirrolidin-2-ona (2,5 g, 5,64 mmoles) en DCM (100 ml) hasta que apareció un color azul claro. Entonces se burbujeó oxígeno a través de la disolución durante 10 min, seguido por argón durante 30 min. Se añadió trifenilfosfina (2,22 g, 8,45 mmoles) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el compuesto del título (1,3 g, 2,92 mmoles, 52 % de rendimiento). CL-EM (Método C): m/z = 446,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2,01 min.
- 10 (5R)-3-[difluoro(trimetilsilil)metil]-3-etil-5-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]-1-(p-tolilsulfonil)pirrolidin-2-ona: Se añadió cloruro de 3-fluorofenilmagnesio en disolución de THF (0,57 ml, 0,57 mmoles) a una disolución de 3-[(2R)-4-[difluoro(trimetilsilil)metil]-4-etil-5-oxo-1-(p-tolilsulfonil)pirrolidin-2-il]propanal (240 mg, 0,54 mmoles) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche antes de extinguir añadiendo 5 ml de HCl 1,0 N. La mezcla de reacción se recogió en 50 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> antes de la concentración a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el compuesto del título (110 mg, 37,7 % de rendimiento). CL-EM (Método C): m/z = 542,4 [M+H]<sup>+</sup>, 1,95 min.
- 15 (5R)-3-[difluoro(trimetilsilil)metil]-3-etil-5-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]pirrolidin-2-ona: A una disolución de (5R)-3-[difluoro(trimetilsilil)metil]-3-etil-5-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]-1-(p-tolilsulfonil)pirrolidin-2-ona (40 mg, 0,07 mmoles) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió una disolución de Sml<sub>2</sub> (0,1 M, 3,69 ml, 0,37 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se apagó añadiendo agua (10 ml). La mezcla se recogió en acetato de etilo (50 ml), luego se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se recogió y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> antes de la concentración. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto del título (22,5 mg, 78,6 %). CL-EM (Método C): m/z = 388,4 [M+H]<sup>+</sup>, 1,92 min.
- 20 3-[(2R)-4-[difluoro(trimetilsilil)metil]-4-etil-5-oxo-pirrolidin-2-il]-1-(3-fluorofenil)propil]metanosulfonato: A una disolución de (5R)-3-[difluoro(trimetilsilil)metil]-3-etil-5-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]pirrolidin-2-ona (46 mg, 0,12 mmoles) en DCM (5 ml) a -10 °C se añadió trietilamina (0,02 ml, 0,18 mmoles), seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,01 ml, 0,14 mmoles). La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 min, se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM (Método C): m/z = 466,4 [M+H]<sup>+</sup>, 2,15 min.
- 30 (8R)-2-(difluorometil)-2-etil-5-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolizina-3-ona: Se añadió terc-butóxido de potasio (72,3 mg, 0,54 mmoles) a una disolución de 3-[(2R)-4-[difluoro(trimetilsilil)metil]-4-etil-5-oxo-pirrolidin-2-il]-1-(3-fluorofenil)propil]metanosulfonato (30 mg, 0,056 mmoles) en etanol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h calentada por microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (25 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml) antes de la concentración. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0-100 % de EtOAc/hexanos proporcionando los compuestos del título.
- 35 Segundo y tercer isómeros en eluir aislados como una mezcla (Ejemplo 55). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-7,29 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,05-5,60 (m, 1H), 4,99-4,65 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,72-1,48 (m, 1H), 1,12-1,08 (m, 3H). LC-MS (Método C): m/z = 298,3 [M+H]<sup>+</sup>, 1,74 min.
- 40 Cuarto isómero en eluir aislado como un único estereoisómero (Ejemplo 56): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31 (dd, J=8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,90 (dt, J=9,9, 2,1 Hz, 1H), 5,94 (t, J=56,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,11-4,03 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,42 (dd, J=13,2, 8,9 Hz, 1H), 2,14-2,03 (m, 3H), 1,86-1,66 (m, 3H), 1,08 (t, J=7,5 Hz, 3H). LC-MS (Método C): m/z = 298,3 [M+H]<sup>+</sup>, 1,73 min.
- 45

## EJEMPLOS 57 Y 58

## (8S)-2-(difluorometil)-2-etil-5-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolizin-3-ona



5

Los compuestos del título se prepararon usando (5S)-5-but-3-enilpirrolidin-2-ona empleando los procedimientos descritos para la síntesis de los Ejemplos 55 y 56, seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0-100 % de EtOAc/hexanos.

10 El primer isómero en eluir se aisló como un único estereoisómero (Ejemplo 57).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33-7,29 (m, 1H), 7,02 (ddt,  $J=7,7, 1,6, 0,8$  Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 5,98 (t,  $J=56,5$  Hz, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,31 (dd,  $J=14,0, 5,9$  Hz, 1H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,89 (td,  $J=14,2, 6,8$  Hz, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,11 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H). LC-MS (Método C):  $m/z = 298,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1,81 min.

15 El segundo y tercer isómeros en eluir se aislaron como una mezcla (Ejemplo 58).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33-7,29 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,05-5,60 (m, 1H), 4,99-4,65 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,72-1,48 (m, 1H), 1,12-1,08 (m, 3H). LC-MS (Método C):  $m/z = 298,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1,77 min.

Otro(s) compuesto(s) mostrado(s) anteriormente en la Tabla 1 se prepararon según los ejemplos anteriores y/o procedimientos generales descritos en el presente documento.

**Ensayo 1 *in vitro*****Inhibición de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor por compuestos de la fórmula I**

Se realizó el ensayo de unión por polarización fluorescente (unión PF) (Berger S.B. et al. (2015) Cell Death Discovery, 1: 15009; Maki J.L. et al. (2012) Anal Biochem., 427(2): 164-174) en una placa negra de poliestireno de bajo volumen de 384 pocillos, a temperatura ambiente (TA) en un volumen final de 10,1 µl/pocillo usando 10 nM de la enzima de fusión de GST-proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor humana (8-327) y 5 nM de ligando marcado fluorescente (14-(2-([3-([2-([4-(cianometil)fenil]amino)-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-pirimidinil]amino)propil]amino)-2-oxoetil)-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenczo[2",3"]indolizino[8",7":5',6']pirano [3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io-2-sulfonato).

Los compuestos de prueba se diluyeron sucesivamente en DMSO en concentraciones finales de 100 veces en el ensayo (1 % de DMSO final). En cada pocillo de una placa de 384 pocillos se dispensaron 0,1 µl de disolución de compuesto (o DMSO para controles), seguido por 5 µl de la enzima de fusión de GST-proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor humana (8-327) a dos veces las concentraciones finales en tampón de ensayo (HEPES 50 mM a pH 7,5, NaCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 50 mM, 0,02 % de CHAPS, DTT 0,5 mM y 0,01 % de Pluronic F127). Para el control negativo, la adición de enzima se sustituyó por tampón de ensayo solo.

Después de la adición de 5 µl de ligando marcado fluorescente a dos veces las concentraciones finales en tampón de ensayo, la placa se incubó a TA durante 30 min. Al final, la unión se midió como valor de FP con el lector de placas Envision (PerkinElmer) usando filtro para una excitación  $\lambda = 531$  nm FP y una emisión  $\lambda = 595$  nm FP (S & P-pol).

La inhibición del compuesto de prueba se expresó como el porcentaje de inhibición de los controles internos del ensayo. Para las curvas de concentración-respuesta, se ajustan los datos normalizados y se determina la CI<sub>50</sub> usando XL-fit (IDBS) para Excel. Se promediaron las CI<sub>50</sub> para determinar un valor medio, para un mínimo de dos experimentos independientes.

Se determinó la actividad de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor de los compuestos a modo de ejemplo según los procedimientos generales anteriores. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

**Tabla 3**

N.º	CI <sub>50</sub>	N.º	CI <sub>50</sub>	N.º	CI <sub>50</sub>	N.º	CI <sub>50</sub>
1	+++	8	++	15	++	22	+++
2	++	9	++	16	+++	23	+++
3	+++	10	+++	17	+++	24	+++
4	++	11	+++	18	+++	25	+++
5	+++	12	+++	19	+++	26	++
6	+++	13	+++	20	+++	27	+++
7	+++	14	+++	21	+++	28	+++
N.º	CI <sub>50</sub>	N.º	CI <sub>50</sub>	N.º	CI <sub>50</sub>	N.º	CI <sub>50</sub>
29	+++	37	+++	45	+++	53	++
30	+++	38	++	46	++	54	+++
31	+++	39	+++	47	+++	55	+++
32	+++	40	+++	48	++	56	+++
33	+++	41	++	49	++	57	+++
34	++	42	+++	50	+++	58	+++
35	+++	43	++	51	++		
36	++	44	+++	52	+++		

+++ indica CI<sub>50</sub> < 1 µM++ indica 1 µM ≤ CI<sub>50</sub> < 30 µM+ indica CI<sub>50</sub> ≥ 30 µM

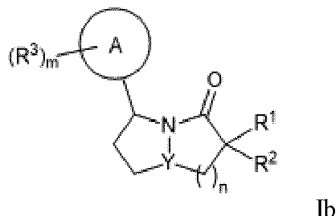
Aunque en el presente documento se desvelan diversas realizaciones de la divulgación, se pueden hacer muchas adaptaciones y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

- 5 Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. La palabra "que comprende" se usa en el presente documento como un término de extremos abiertos, equivalente a la expresión "que incluye, pero no se limita a" y la palabra "comprende" tiene un significado correspondiente. Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Por lo tanto, por ejemplo, referencia a "una cosa" incluye más de una cosa tal. La citación de referencias en el presente documento no es una admisión de que dichas referencias sean estado de la técnica para la presente divulgación.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula Ib:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso en terapia, en donde:

Y es N o CH;

n es 1 o 2;

10 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heterociclilo;

15 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>1</sup>; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-10</sub> se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>2</sup>;

20 R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, -OR<sup>5</sup>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -OC(=O)OR<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OC(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>4</sup>, -OS(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup> o -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>3</sup>;

25 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> en cada caso son independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>4</sup>; o

30 dos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo; en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>5</sup>;

35 cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -OC(=O)OR<sup>11</sup>, -OC(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>12</sup> o -NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>12</sup>;

40 en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

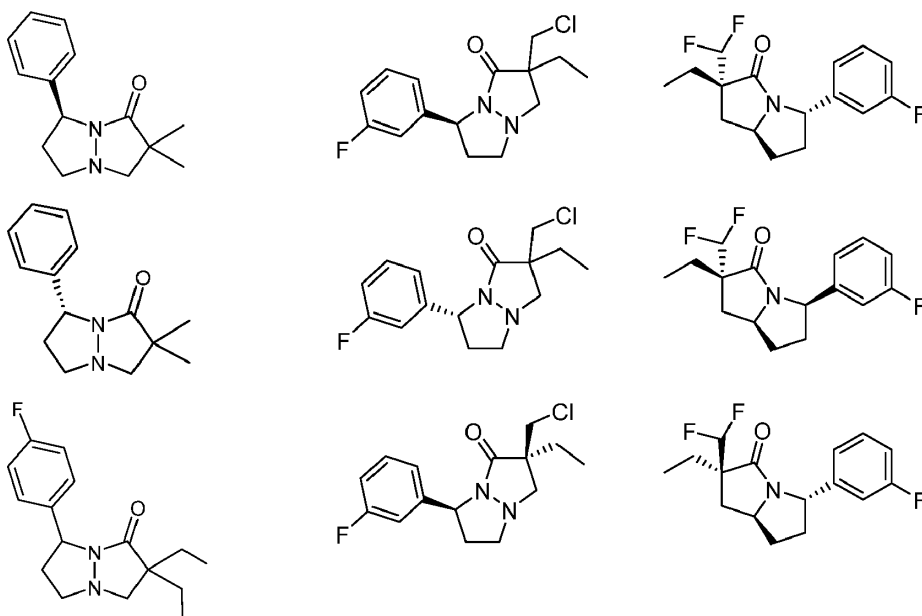
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> en cada caso son independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>11</sup>; o

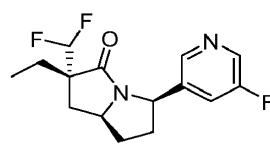
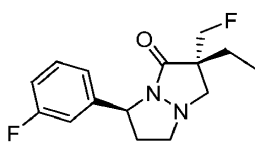
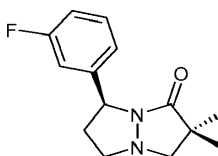
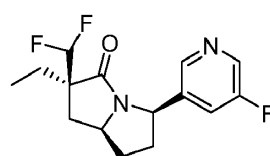
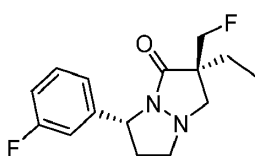
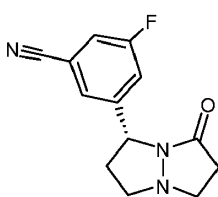
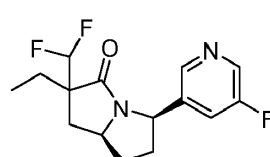
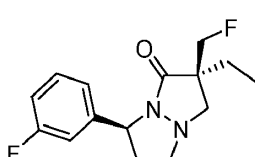
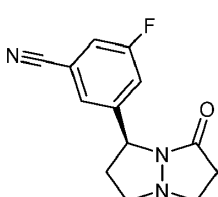
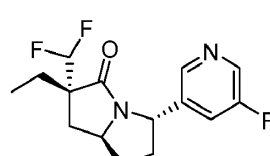
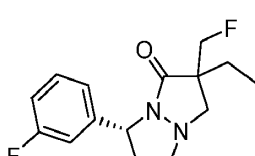
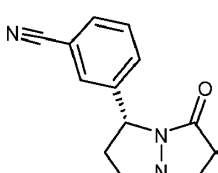
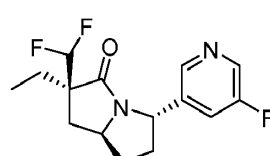
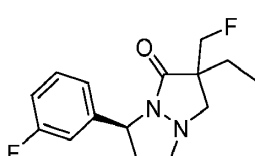
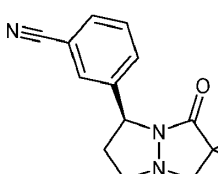
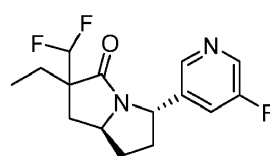
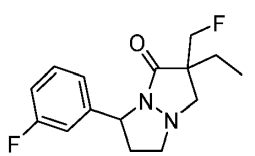
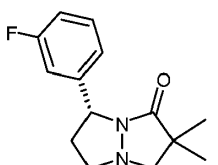
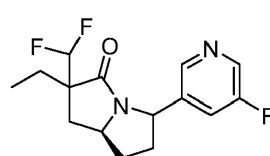
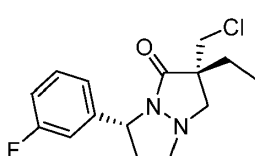
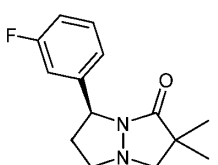
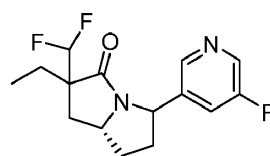
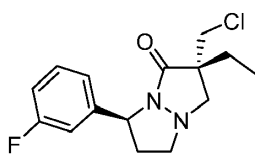
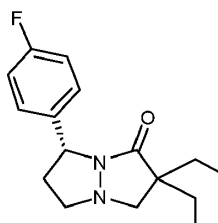
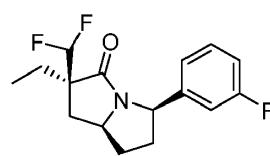
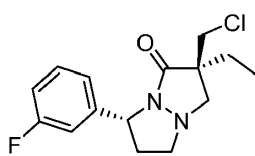
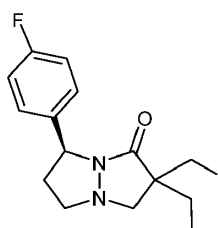
dos de  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo; en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco  $Z^{12}$ ;

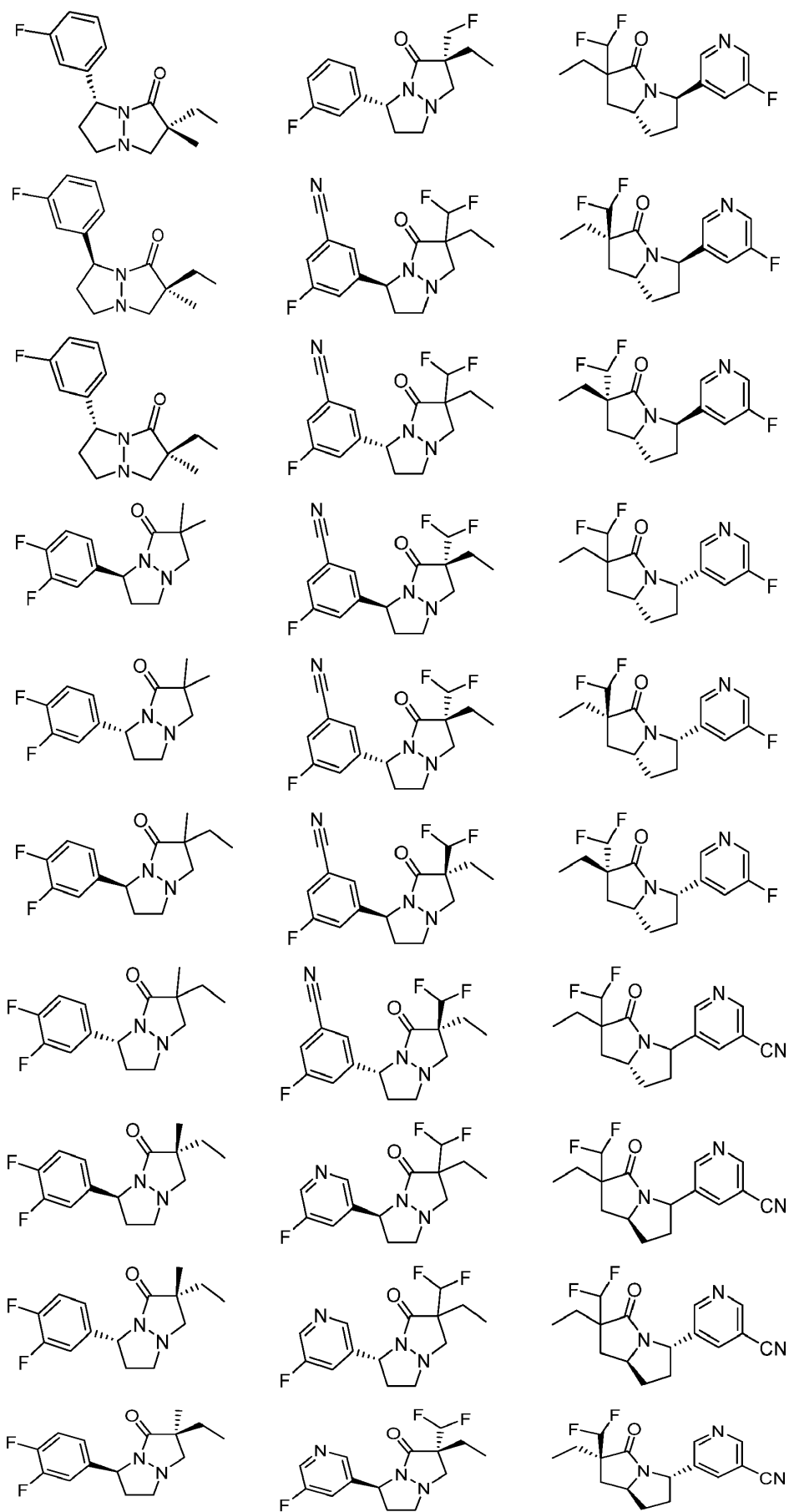
en donde cada uno de  $Z^{11}$  y  $Z^{12}$  es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o alquilo  $C_{1-12}$ ; en donde el alquilo  $C_{1-12}$  se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres halógeno, hidroxilo, amino u oxo.

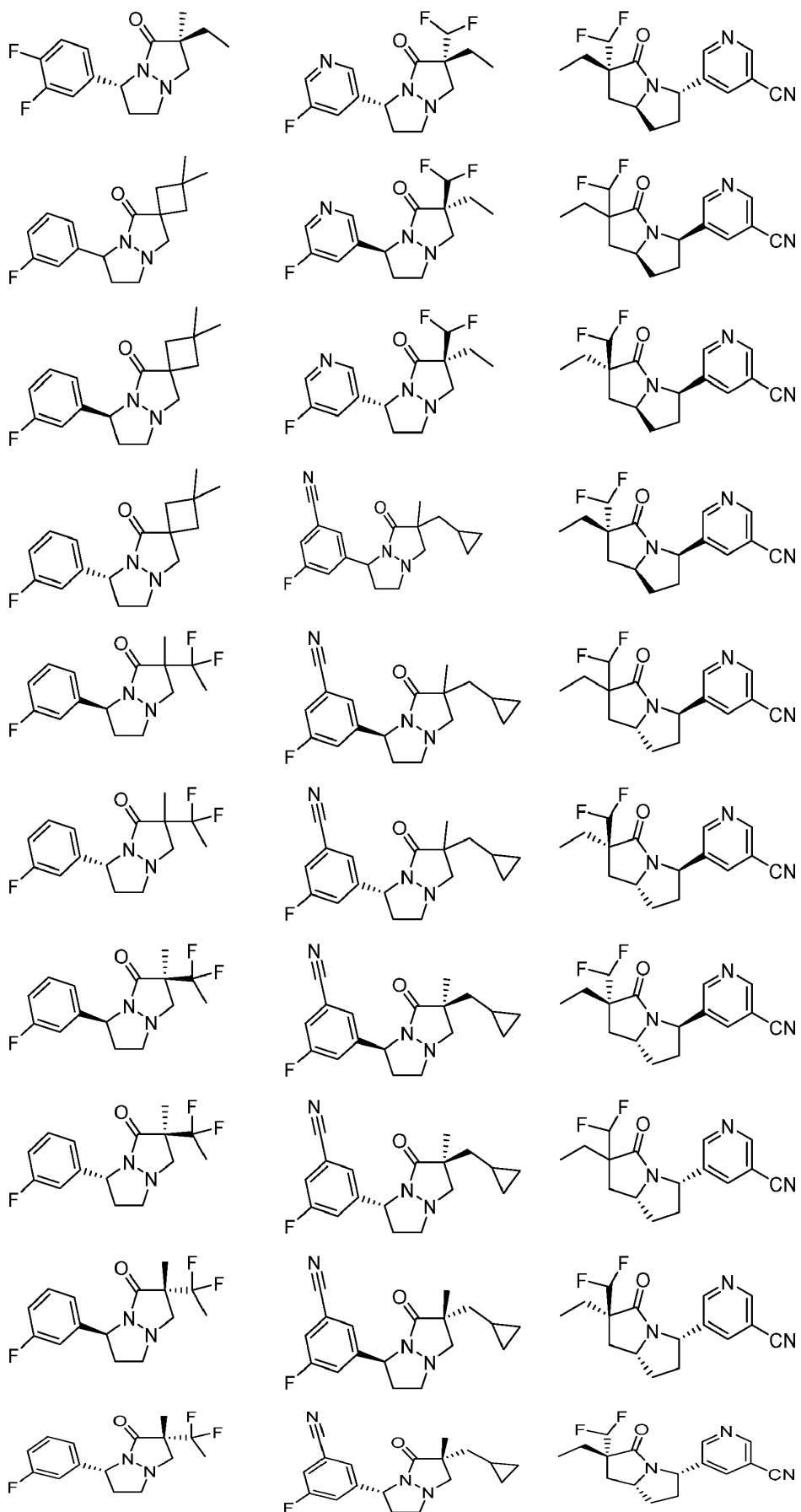
- 5 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde Y es N.
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde Y es CH.
- 10 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde n es 1.
5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde n es 2.
6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno, deuterio, haloalquilo  $C_{1-12}$  o alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente en donde cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente haloalquilo  $C_{1-12}$  o alquilo  $C_{1-12}$ .
- 15 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde (a) uno de  $R^1$  y  $R^2$  es metilo y el otro de  $R^1$  y  $R^2$  es etilo, o (b)  $R^1$  y  $R^2$  son metilo.
- 20 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde m es 1, 2 o 3.
9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde (a)  $R^3$  en cada caso es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o alquilo  $C_{1-12}$ , o (b)  $R^3$  en cada caso es independientemente halógeno o ciano, o (c)  $R^3$  en cada caso es independientemente flúor o ciano.
- 25 10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde m es 0.
11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

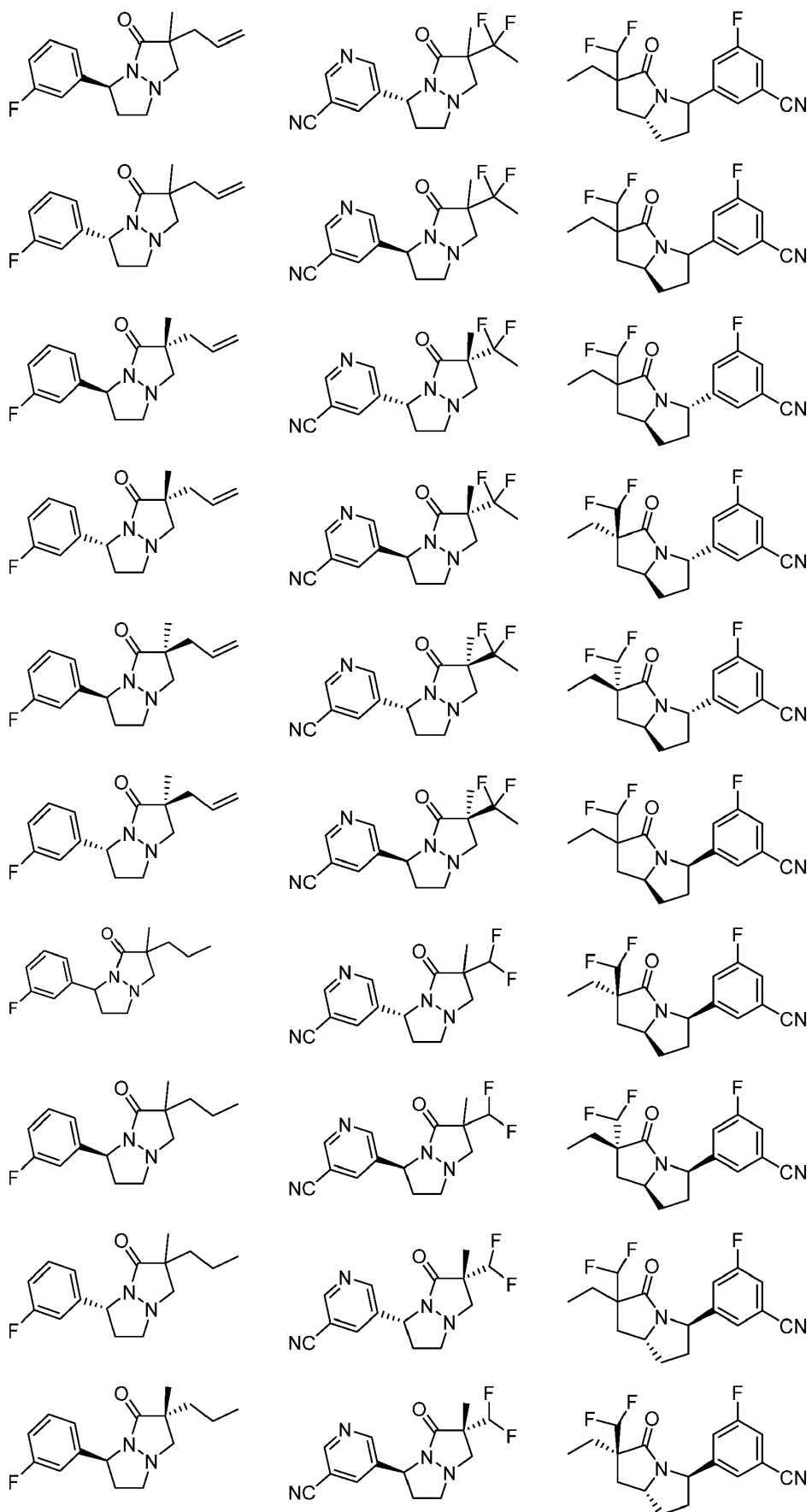
30

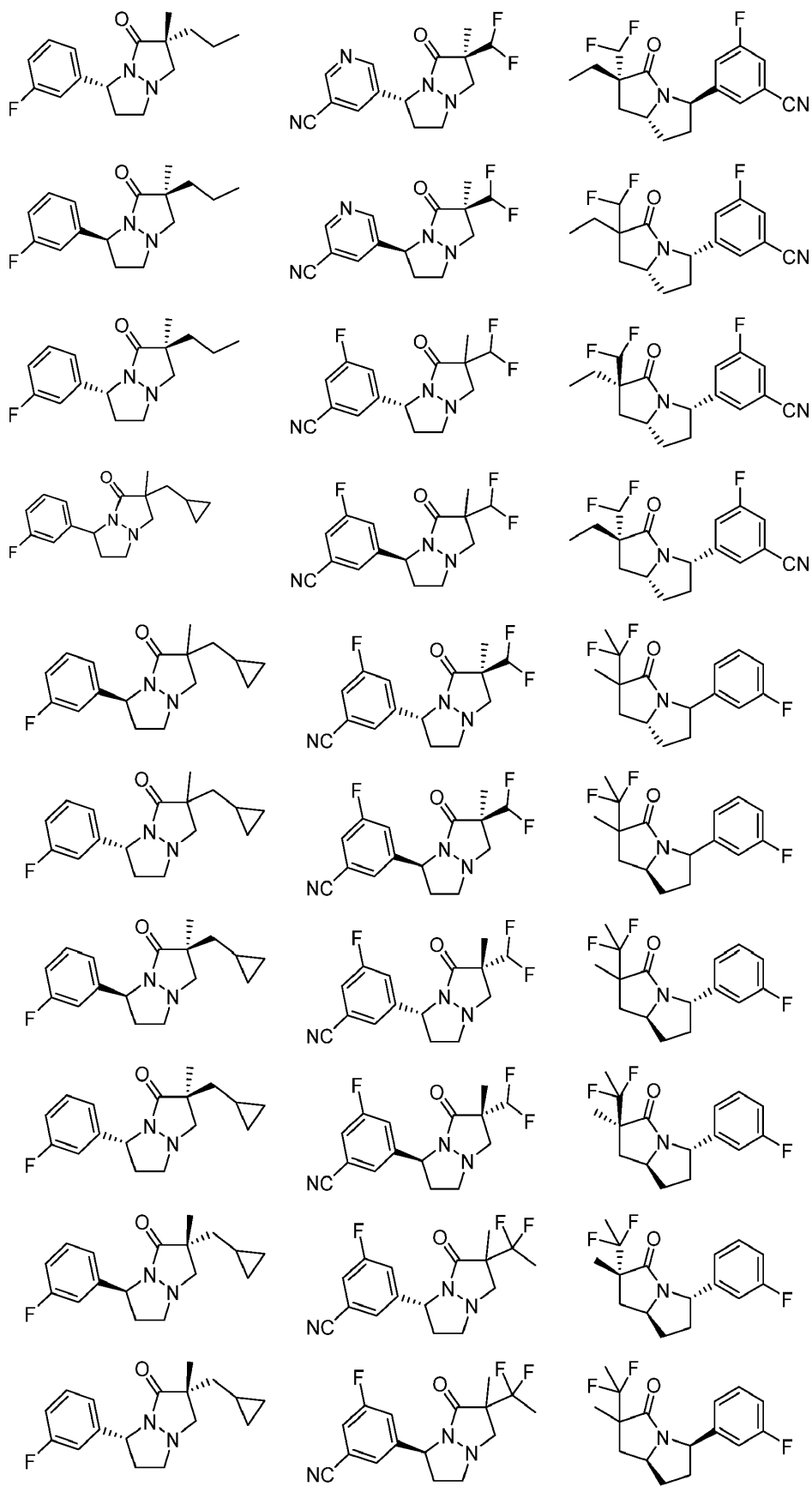


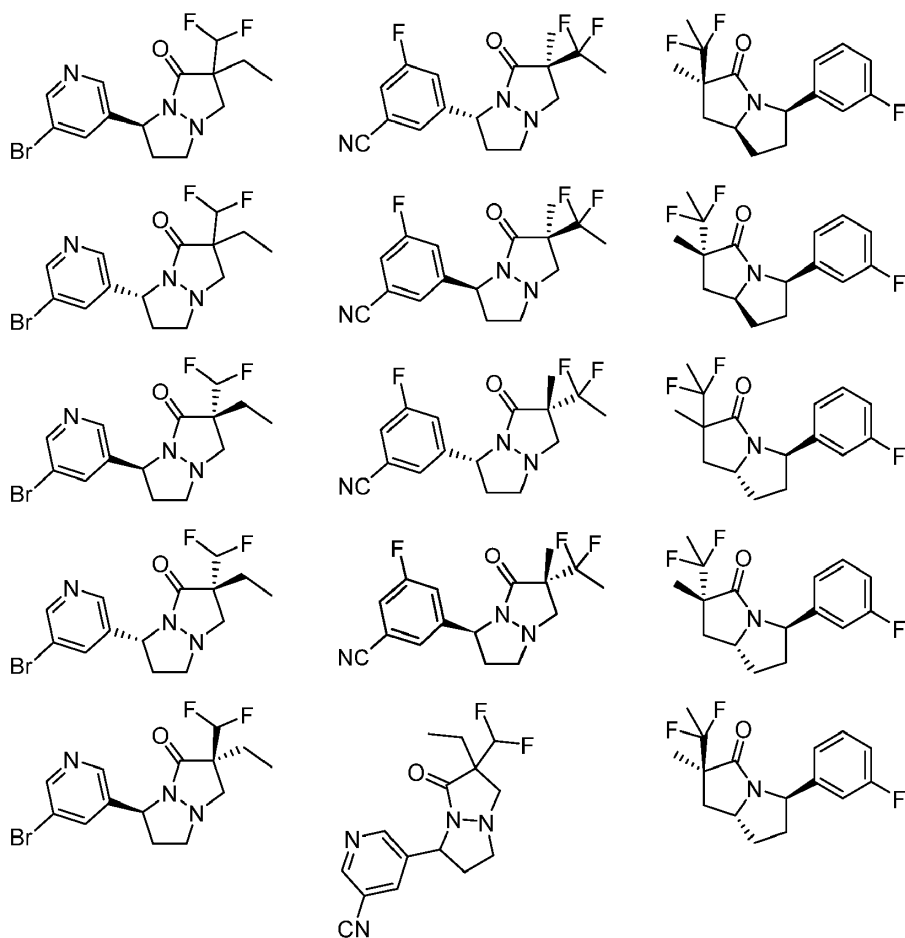




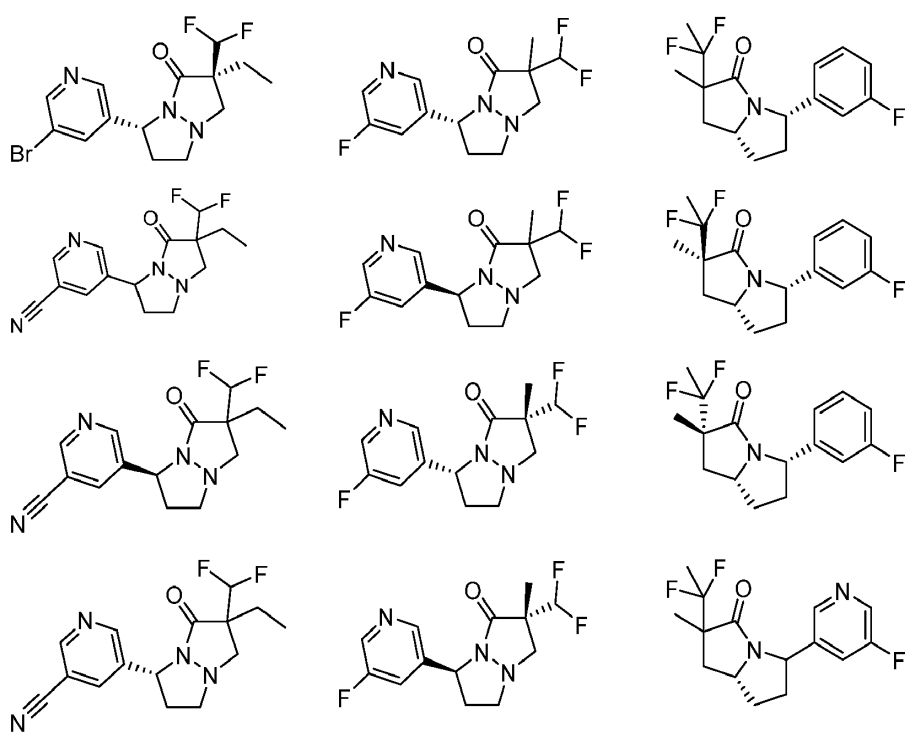




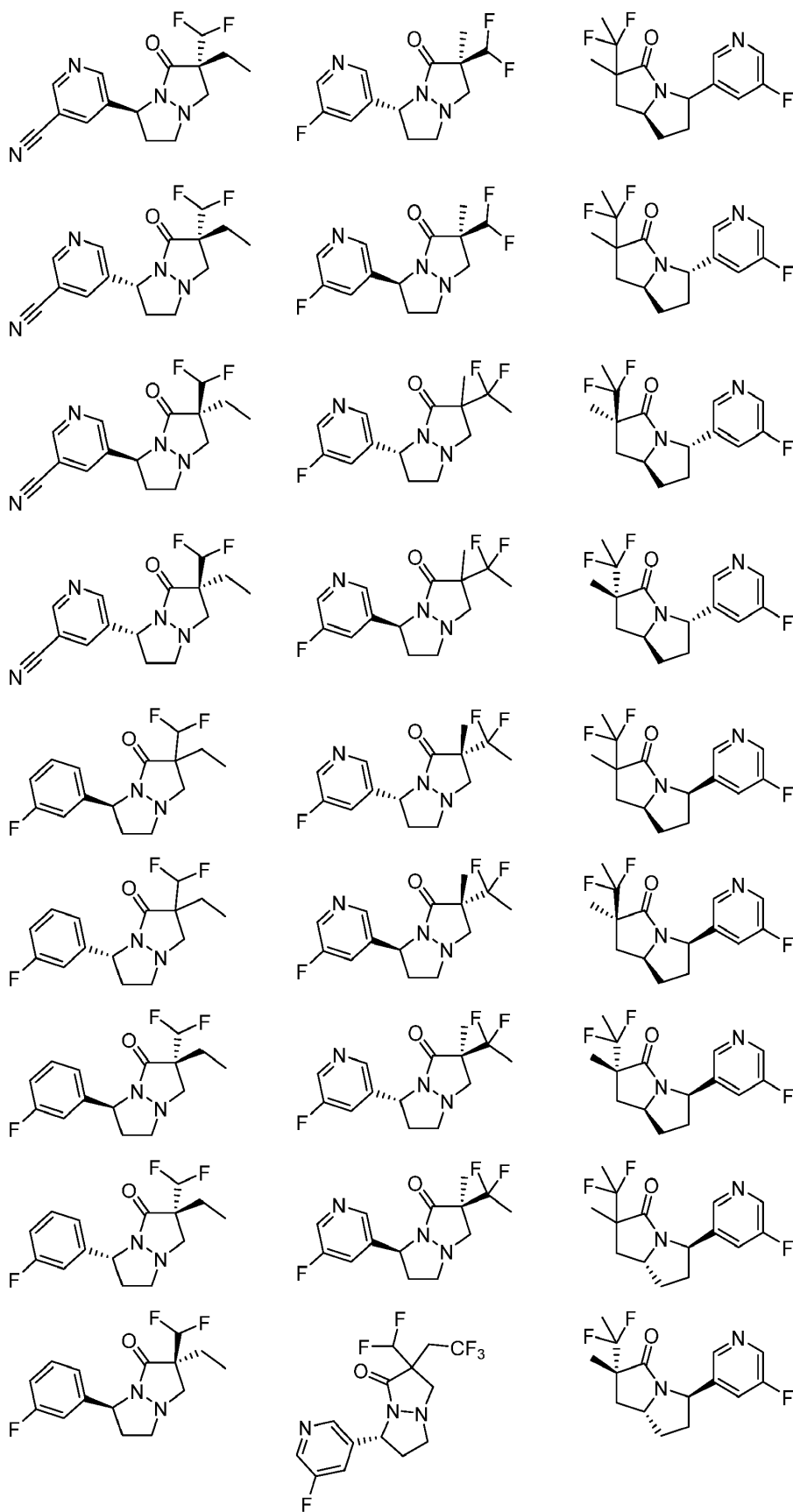


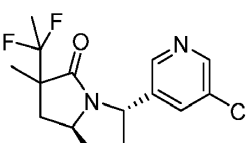
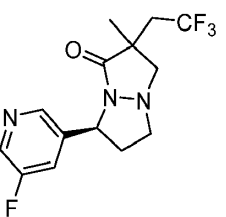
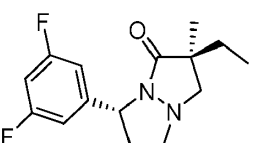
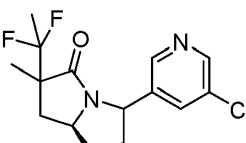
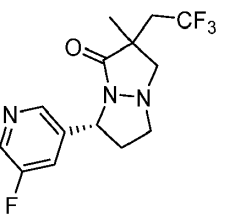
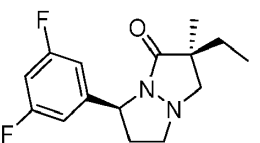
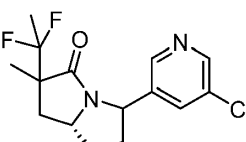
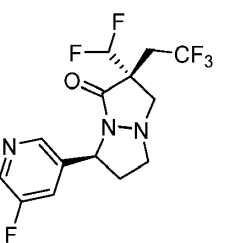
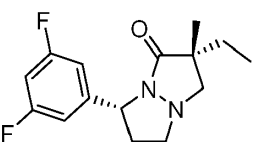
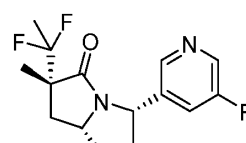
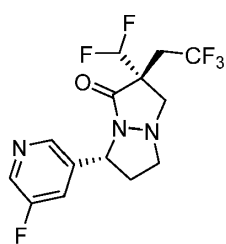
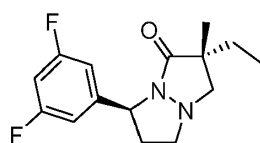
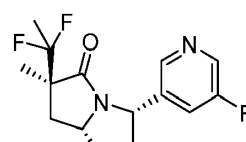
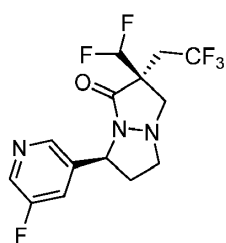
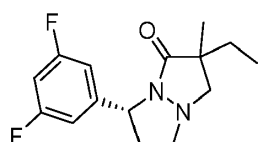
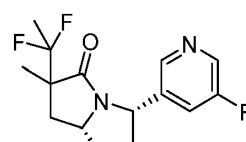
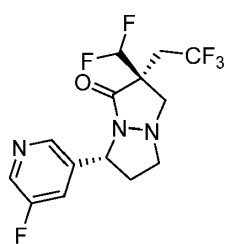
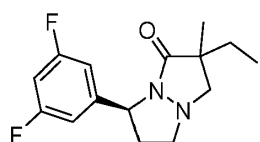
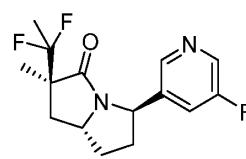
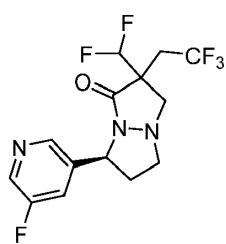
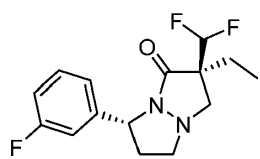


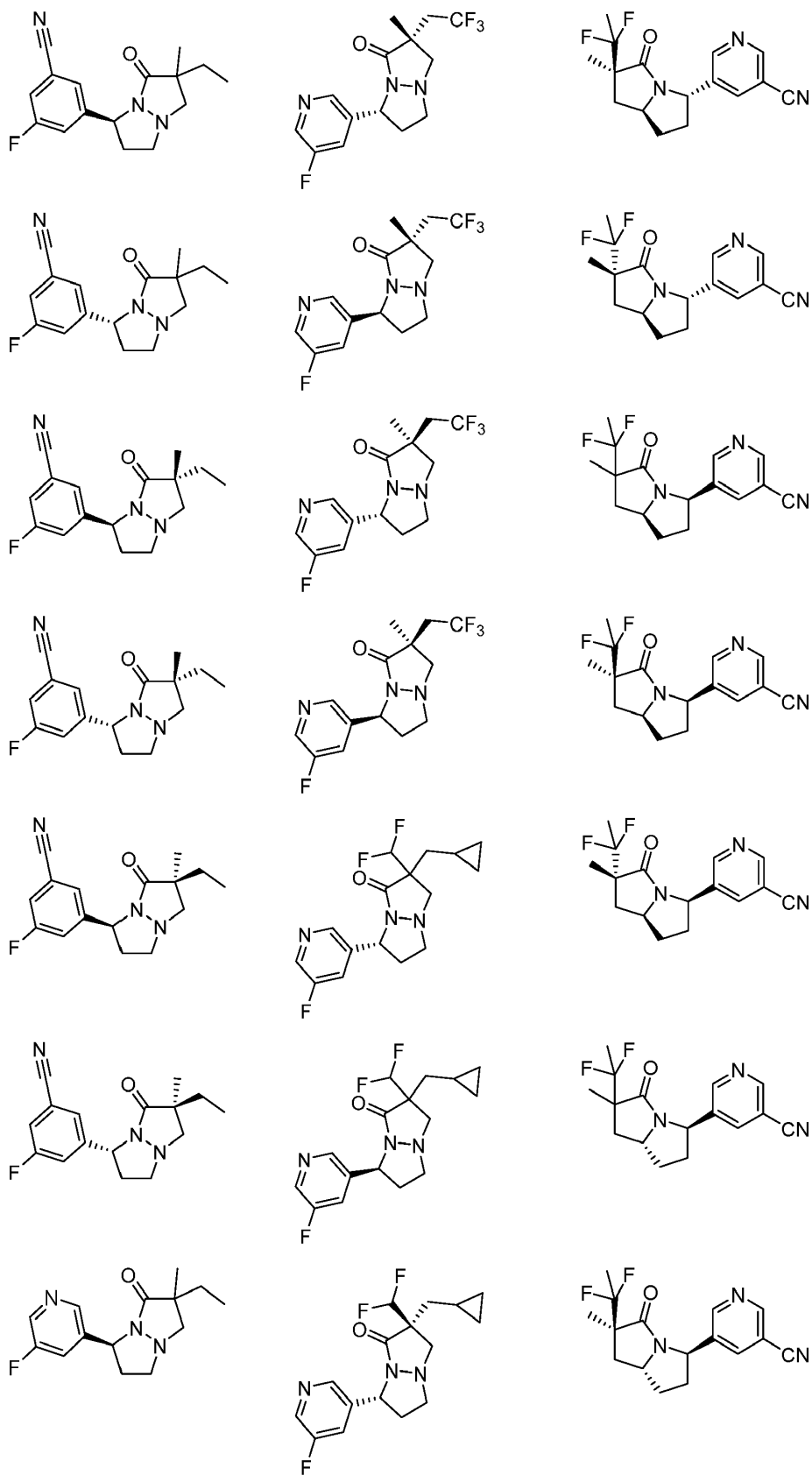
segundo enantiómero en eluir

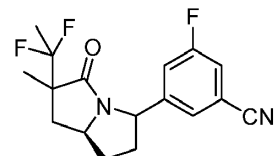
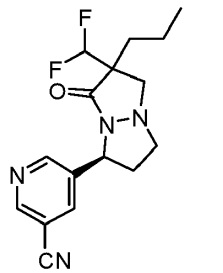
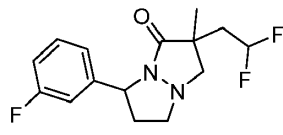
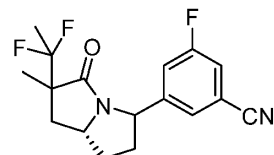
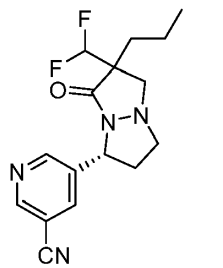
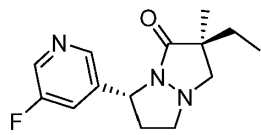
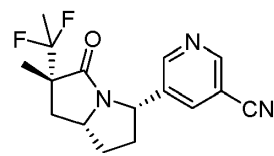
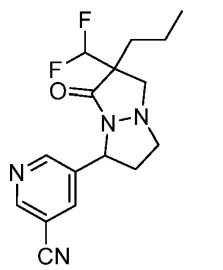
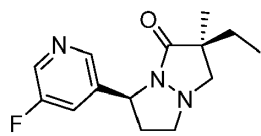
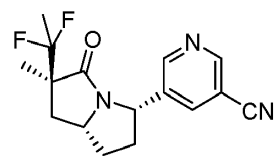
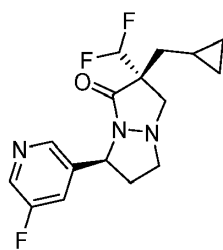
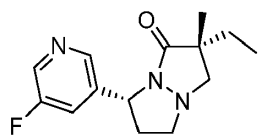
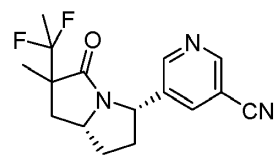
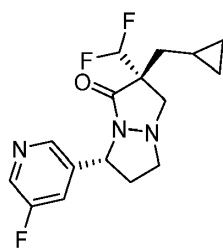
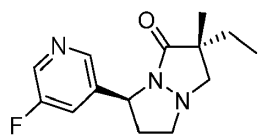
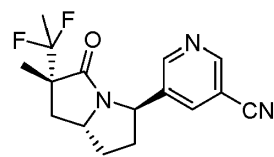
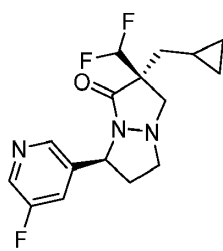
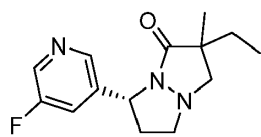


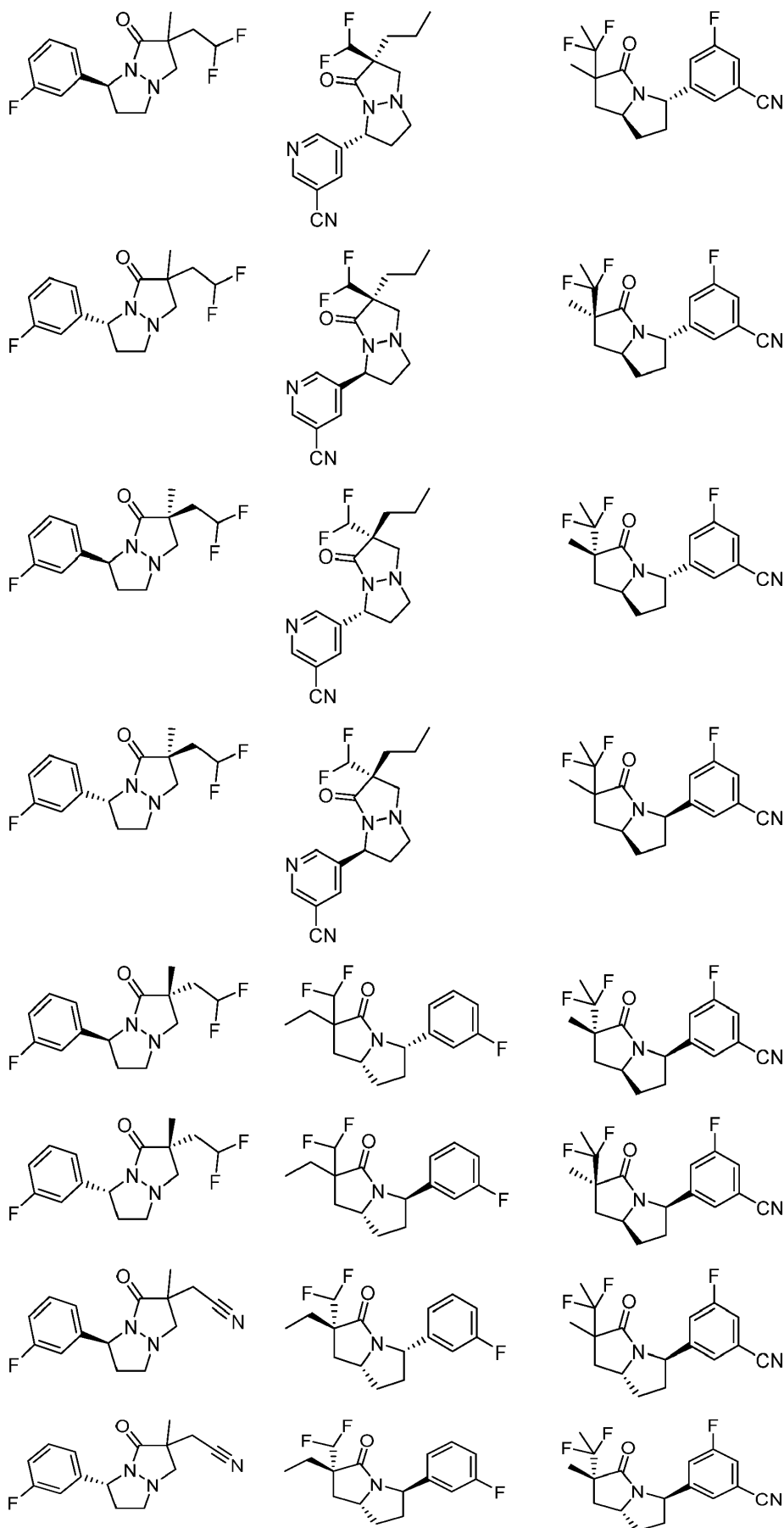


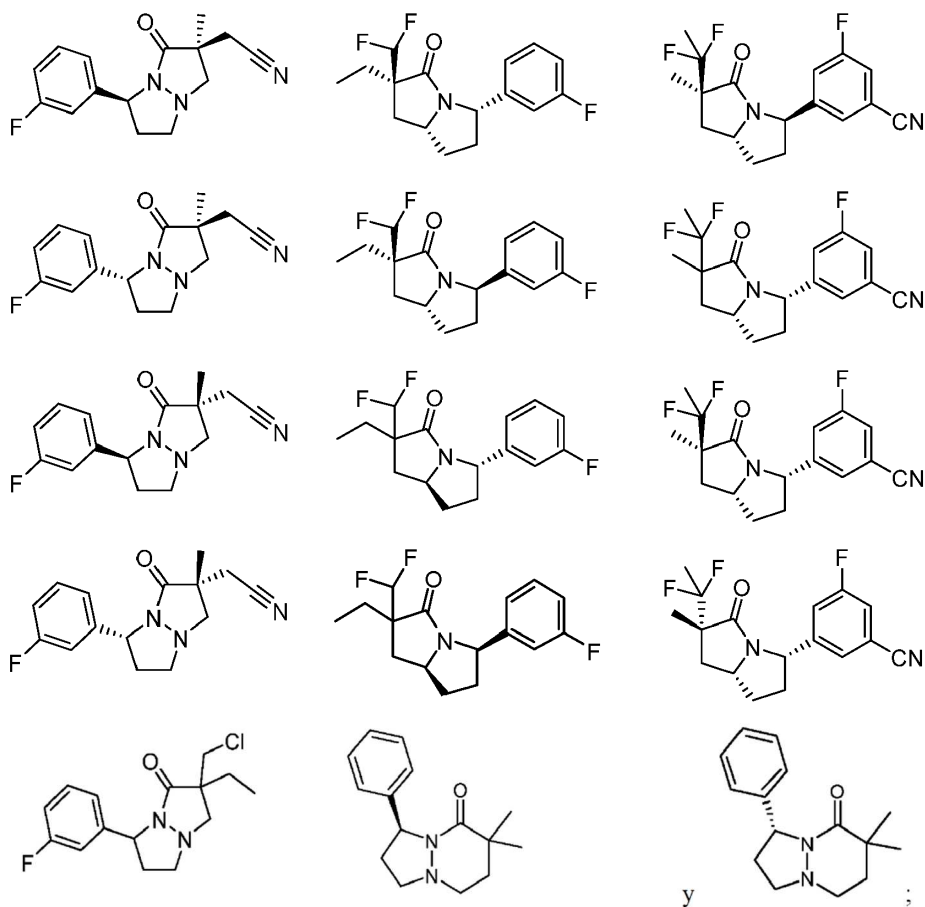












5

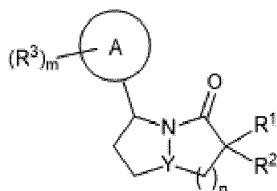
y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros del mismo.

12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo es para su uso en el tratamiento de una enfermedad de células necróticas o una enfermedad inflamatoria, opcionalmente en donde la enfermedad de células necróticas es traumatismo, isquemia, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infección, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Krabbe, septicemia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad degenerativa retiniana, glaucoma, degeneración macular senil, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad inflamatoria del intestino, y opcionalmente en donde la enfermedad inflamatoria es enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

10

15

13. Un compuesto de la fórmula Ib:



Ib

20

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, en donde:

Y es N o CH;

n es 1 o 2;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heterociclilo;

5 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>1</sup>; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; en donde el cicloalquilo C<sub>3-10</sub> se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>2</sup>;

10 R<sup>3</sup> en cada caso es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, -OR<sup>5</sup>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -OC(=O)OR<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -OC(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>4</sup>, -OS(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>4</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup> o -NR<sup>4</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>3</sup>;

20 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> en cada caso son independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>4</sup>; o

dos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo; en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>5</sup>;

25 cada uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> son independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -OC(=O)OR<sup>11</sup>, -OC(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>OR<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>1-2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>12</sup> o -NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>12</sup>;

30 en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, azido, oxo, alquilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, haloalquilo C<sub>1-12</sub>, haloalcoxi C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>2-12</sub>, alquinilo C<sub>2-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

35 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> en cada caso son independientemente alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o arilo; en donde cada alquilo C<sub>1-12</sub>, alquenilo C<sub>1-12</sub>, alquinilo C<sub>1-12</sub>, alcoxi C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo y arilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>11</sup>; o

dos de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo; en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco Z<sup>12</sup>;

40 en donde cada uno de Z<sup>11</sup> y Z<sup>12</sup> es independientemente deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o alquilo C<sub>1-12</sub>; en donde el alquilo C<sub>1-12</sub> se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres halógeno, hidroxilo, amino u oxo, a condición de que

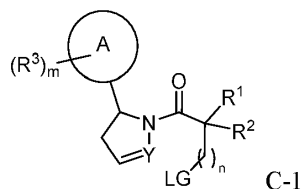
cuando n sea 1, Y sea CH, y ambos de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sean hidrógeno, entonces A no sea heterociclilo sustituido con oxo; y

45 cuando n sea 2, Y sea CH y uno de R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> sea yodo, o ambos de R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> sean hidrógeno, entonces A no sea 4-clorofenilo, 2,6-difluoropiridin-3-ilo, fenilo ni fenilo sustituido con 1, 2 o 3 flúor, y el compuesto no se elija de (3R,8aR)-6-cloro-3-(4-fluorofenil)hexahidroindolizin-5(1H)-ona; (3R,6S,8aS)-6-metil-3-fenilhexahidroindolizin-5(1H)-ona; hexahidro-6-metil-3-fenil-5(1H)-indolizina; y 6-[(2-bromo-1H-indol-3-il)metil]hexahidro-3-(4-hidroxifenil)-5(1H)-indolizina.

50 14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo según la reivindicación 13, en donde Y, n, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 2-10, o en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo es como se define en la reivindicación 11.

15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo según la reivindicación 13 o la reivindicación 14.

5 16. Un método de preparación de un compuesto de la fórmula Ib de la reivindicación 13, que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula C-1:



10 con un reactivo de hidruro adecuado, en condiciones que proporcionen el compuesto de la fórmula Ib, en donde el anillo A, Y, n, m, R¹, R² y R³ son como se definen en la reivindicación 13 y LG es un grupo saliente.