

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 795**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/4035** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61P 33/00** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2006 E 11157371 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 2345411**

54 Título: **Inhibidores heterocíclicos de aspartil proteasa, preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**14.06.2005 US 690541 P**

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

**07.01.2014**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, NJ 07065-0907, US y**  
**PHARMACOPEIA, LLC (50.0%)**

72 Inventor/es:

**STAMFORD, ANDREW;**  
**LI, GUOQING;**  
**GREENLEE, WILLIAM J;**  
**ZHU, ZHAONING;**  
**MCKITTRICK, BRIAN;**  
**MAZZOLA, ROBERT;**  
**HUANG, YING;**  
**GUO, TAO;**  
**LE THUY, X. H.;**  
**QIAN, GANG y**  
**SHAO, YUEFEI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 436 795 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores heterocíclicos de aspartil proteasa, preparación y uso de los mismos

**Campo de la invención**

5 La presente divulgación se refiere a compuestos heterocíclicos, que funcionan como inhibidores de aspartil proteasa, su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas, y su uso como inhibidores del virus de la inmunodeficiencia humana, plasmepsinas, catepsina D y enzimas protozoicas.

**Antecedentes**

10 Hasta la fecha se conocen varias proteasas aspárticas, que incluyen pepsina A y C, renina, BACE, BACE 2, napsina A y catepsina D, que han estado implicadas en afecciones patológicas.

15 Se ha establecido bien el papel del sistema renina-angiotensina (RAS) en la regulación de la tensión arterial y electrolito en fluido (Oparil, S y col. N Engl J Med 1974; 291:381-401/446-57). El octapéptido angiotensina-II, un potente vasoconstrictor y estimulador para la liberación de aldosterona adrenal, se procesó a partir del decapeptido precursor angiotensina-I, que a su vez se procesó a partir de angiotensinógeno por la enzima renina. También se encontró que la angiotensina-II desempeñaba funciones en el crecimiento celular de músculo liso vascular, inflamación, generación de especies de oxígeno reactivas y trombosis, influencia de aterogénesis y lesión vascular. Clínicamente, el beneficio de la interrupción de la generación de angiotensina-II mediante el antagonismo de la conversión de angiotensina-I es muy conocido y hay varios fármacos inhibidores de ACE en el mercado. Se espera que el bloqueo de la anterior conversión de angiotensinógeno en angiotensina-I, es decir, la inhibición de la enzima renina, tenga efectos similares, pero no idénticos. Como la renina es una aspartil proteasa cuyo único sustrato natural es el angiotensinógeno, se cree que habría menos efectos adversos frecuentes para controlar la hipertensión arterial y síntomas relacionados regulados por angiotensina-II mediante su inhibición.

20 Otra proteasa, catepsina-D, participa en biogénesis lisosómica y elección de proteínas como diana, y también puede participar en el procesamiento y presentación de antígeno de fragmentos de péptido. Se ha ligado a numerosas enfermedades que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de tejido conjuntivo, distrofia muscular y cáncer de mama.

25 La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que finalmente es mortal. La progresión de la enfermedad está asociada a pérdida gradual de la función cognitiva relacionada con memoria, razonamiento, orientación y juicio. Los cambios de comportamiento que incluyen confusión, depresión y agresividad también se manifiestan a medida que progresa la enfermedad. Se cree que la disfunción cognitiva y de comportamiento resulta de una función neuronal alterada y pérdida neuronal en el hipocampo y la corteza cerebral. Los tratamientos para la EA actualmente disponibles son paliativos, y aunque mejoran los trastornos cognitivos y de comportamiento, no previenen la progresión de la enfermedad. Por tanto, hay una necesidad médica sin satisfacer para obtener tratamientos para la EA que detengan la progresión de la enfermedad.

30 Los distintivos patológicos de EA son el depósito de placas  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ) extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos de proteína tau anormalmente fosforilada. Los individuos con EA presentan depósitos de  $A\beta$  característicos en regiones del cerebro conocidas por ser importantes para la memoria y cognición. Se cree que  $A\beta$  es el agente causante fundamental de la pérdida de células neuronales y disfunción que está asociada con empeoramiento cognitivo y de comportamiento. Las placas amiloides consisten predominantemente en péptidos  $A\beta$  compuestos de 40 - 42 residuos de aminoácidos, que se derivan del procesamiento de proteína precursora de amiloide (APP). La APP se procesa por múltiples actividades de proteasa distintas. Los péptidos  $A\beta$  resultan de la escisión de APP por  $\beta$ -secretasa en la posición correspondiente al extremo N de  $A\beta$ , y en el extremo C por actividad de  $\gamma$ -secretasa. La APP también se escinde por actividad de  $\alpha$ -secretasa produciendo el fragmento no amiloidógeno secretado conocido como APP soluble.

35 Se ha identificado una aspartil proteasa conocida como BACE-1 como la actividad de  $\beta$ -secretasa responsable de la escisión de APP en la posición correspondiente al extremo N de péptidos  $A\beta$ .

Las pruebas bioquímicas y genéticas acumuladas respaldan una función central de  $A\beta$  en la etiología de EA. Por ejemplo, se ha mostrado que  $A\beta$  es tóxico para células neuronales *in vitro* y cuando se inyecta en cerebros de roedor. Además, se conocen formas heredadas de EA de aparición temprana en las que están presentes mutaciones bien definidas de APP o las presenilinas. Estas mutaciones potencian la producción de  $A\beta$  y se consideran causantes de EA.

40 Como los péptidos  $A\beta$  se forman como resultado de la actividad de  $\beta$ -secretasa, la inhibición de BACE-1 debe inhibir la formación de péptidos  $A\beta$ . Así, la inhibición de BACE-1 es un enfoque terapéutico al tratamiento de EA y otras enfermedades cognitivas y neurodegenerativas producidas por el depósito de placas de  $A\beta$ .

45 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Tradicionalmente, una diana importante para los investigadores ha sido la proteasa del VIH-1, una aspartil proteasa relacionada con renina. Se ha demostrado clínicamente que compuestos tales como indinavir, ritonavir y

saquinavir, que son inhibidores de la aspartil proteasa del VIH, producen una reducción de la carga viral. Como tales, se esperaría que los compuestos descritos en el presente documento fueran útiles para el tratamiento del SIDA.

Además, el virus de la leucemia de linfocitos T humana tipo I (HTLV-I) es un retrovirus humano que se ha asociado clínicamente a leucemia de linfocitos T del adulto que se ha asociado clínicamente a leucemia de linfocitos T del adulto y otras enfermedades crónicas. Al igual que otros retrovirus, el HTLV-I requiere una aspartil proteasa para procesar proteínas precursoras víricas que producen viriones maduros. Esto hace que la proteasa sea una diana atractiva para el diseño de inhibidores. (Moore y col. Purification of HTLV-I Protease and Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-I Infection 55th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Atlanta, GA, EE.UU., 16-19 de noviembre de 2003 (2003), 1073. CODEN; 69EUCH Conference, AN 2004:137641 CAPLUS).

- 5
- 10 Las plasmepsinas son enzimas aspartil proteasas esenciales del parásito de la malaria. Los compuestos para la inhibición de aspartil proteasas plasmepsinas, particularmente I, II, IV y HAP, están en desarrollo para el tratamiento de malaria. Freire y col. documento WO 2002074719. Na Byoung-Kuk y col. Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates Korean Journal of Parasitology (junio de 2004), 42(2) 61-6. Código de revista: 9435800
- 15 Además, se han usado compuestos usados para las aspartil proteasas diana plasmepsinas (por ejemplo I, II, IV y HAP), para destruir parásitos de la malaria, tratando así pacientes así aquejados. Ciertos compuestos también presentaron actividad inhibidora contra catepsina D.

Se describen compuestos que actúan como inhibidores de la aspartil proteasa, por ejemplo, en la solicitud USSN 11/010.772, presentada el 13 de diciembre de 2004.

- 20 El documento WO 93/04047 describe compuestos que tienen un núcleo de quinazolin-2-(ti)ona. El documento alega que los compuestos descritos en él son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

La publicación de los EE. UU. N.º US 2005/0282826 A1 describe difenilimidazopirimidin- o -imidazol aminas, que se dice que son útiles para el tratamiento terapéutico, la prevención o la mejora de una enfermedad o trastorno caracterizado por depósitos  $\beta$ -amiloides o niveles  $\beta$ -amiloides elevados en un paciente. Los estados de enfermedad mencionados en la publicación incluyen enfermedad de Alzheimer, dificultad cognitiva leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, angiopatía amiloide cerebral y demencia degenerativa.

- 25

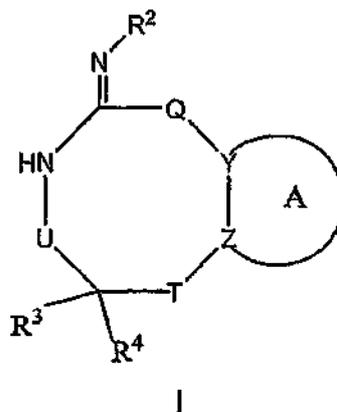
La publicación de los EE. UU. N. US 2005/0282825 A1 describe amino-5, 5-difenilimidazolonas, que se dice que son útiles para el tratamiento terapéutico, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno caracterizado por depósitos  $\beta$ -amiloides o niveles  $\beta$ -amiloides elevados en un paciente. Los estados de enfermedad mencionados en la publicación incluyen enfermedad de Alzheimer, dificultad cognitiva leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, angiopatía amiloide cerebral y demencia degenerativa.

- 30

Otras publicaciones que divulgan compuestos que son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer incluyen el documento WO 2006/044492, que divulga compuestos de espiropiperidina que se dice que son inhibidores de  $\beta$ -secretasa, y el documento WO 2006/041404, que divulga compuestos amino sustituidos que se dice que son útiles para el tratamiento o profilaxis de patologías relacionadas con A $\beta$ .

35 **Sumario de la invención**

La presente divulgación se refiere a compuestos que tienen la fórmula estructural I



o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

Q es un enlace o-N(R<sup>5</sup>)-;

- 40 T es un enlace, -O-, - C (O)-; - S-, - N (R<sup>5</sup>)-, - S (O)-, - S (O)<sub>2</sub>- o- C (R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)-;

U es un enlace o- C (R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>)-;

Y es C o N;

Z es C o N;

5 El anillo A, incluyendo las variables Y y Z, es un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo, y heteroarilo de tres a nueve miembros que tiene de 0 a 7, preferentemente de 0 a 4, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, N y-N(R)-, en la que el anillo A está insustituido o sustituido con de 1 a 5 restos R<sup>1</sup> seleccionados independientemente y/o oxo cuando el anillo A es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

en la que,

10 R está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, -OR<sup>15</sup>, -C (O) R<sup>8</sup>, -C (O) OR<sup>9</sup>, -S (O) R<sup>10</sup>, -S (O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C (O) N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>), -S (O) N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>), y- S (O)<sub>2</sub>N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>); R<sup>1</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR<sup>15</sup>, -C (O) R<sup>15</sup>, -C (O) OR<sup>15</sup>, -C (O) N (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), -S (O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S (O) N (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), S (O)<sub>2</sub>N (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), -C (=NOR<sup>15</sup>) R<sup>16</sup>, -P (O) (OR<sup>15</sup>) (OR<sup>16</sup>), -N (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), -N (R<sup>15</sup>) C (O) R<sup>16</sup>, -N (R<sup>15</sup>) S (O) R<sup>16</sup>, -N (R<sup>15</sup>) S (O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N (R<sup>15</sup>) S (O)<sub>2</sub>N (R<sup>16</sup>) (R<sup>17</sup>), -N (R<sup>15</sup>) S (O) N (R<sup>16</sup>) (R<sup>17</sup>), -N (R<sup>15</sup>) C (O) N (R<sup>16</sup>) (R<sup>17</sup>), y -N (R<sup>15</sup>) C (O) OR<sup>16</sup>;

y opcionalmente:

20 i) cuando el anillo A está disustituido con dos grupos R<sup>1</sup> en el mismo átomo de carbono, los dos grupos R<sup>1</sup> junto con el átomo de carbono del anillo forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 4, preferentemente de 0 a 2, heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, o -N(R)-, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>14</sup>; o

25 ii) cuando el anillo A está disustituido con: a) dos grupos R<sup>1</sup>; o bien b) un grupo R y un grupo R<sup>1</sup>, los dos grupos R<sup>1</sup> o el grupo R y el grupo R<sup>1</sup> junto con los átomos del anillo A a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 4, preferentemente de 0 a 2 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, o -N(R)-, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>14</sup>;

30 R<sup>2</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, -OR<sup>15</sup>, -CN, -C (O) R<sup>8</sup>, -C (O) OR<sup>9</sup>, -S (O) R<sup>10</sup>, -S (O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C (O) N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>), -S (O) N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>), -S (O)<sub>2</sub>N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>), -NO<sub>2</sub>, -N=C (R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> y- N (R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>;

40 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, -CH<sub>2</sub>- O- Si (R<sup>9</sup>) (R<sup>10</sup>) (R<sup>19</sup>), -SH, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C (O) R<sup>8</sup>, -C (O) OR<sup>9</sup>, -C (O) N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>), -SR<sup>19</sup>, -S (O) N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>), -S (O)<sub>2</sub>N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>), -N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>), -N (R<sup>11</sup>) C (O) R<sup>8</sup>, -N (R<sup>11</sup>) S (O) R<sup>10</sup>, -N (R<sup>11</sup>) S (O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -N (R<sup>11</sup>) C (O) N (R<sup>12</sup>) (R<sup>13</sup>), N (R<sup>11</sup>) C (O) OR<sup>9</sup> y- C (=NOH) R<sup>8</sup>; y opcionalmente,

50 (i) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, y -N(R)-, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>14</sup> y/o oxo, cuando dicho anillo es un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, o heterociclenilo;

55 (ii) R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, o -N(R)-, que está opcionalmente

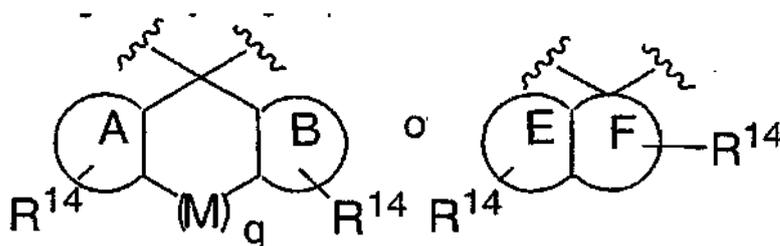
sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{14}$  y/o oxo, cuando dicho anillo es un anillo de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, o heterociclenilo;

5 (iii) cuando U es  $-C(R^6)(R^7)-$ ,  $R^3$  y  $R^6$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 4, preferentemente de 0 a 2 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, o  $-N(R)-$ , que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{14}$  y/o oxo cuando dicho anillo es un anillo de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, o heterociclenilo;

10 (iv) cuando T es  $-C(R^6)(R^7)-$ ,  $R^3$  y  $R^6$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 4, preferentemente de 0 a 2 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, o  $-N(R)-$ , que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{14}$  y/o oxo cuando dicho anillo es un anillo de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, o heterociclenilo;

15 (v) cuando T es  $-N(R^5)-$ ,  $R^3$  y  $R^5$  junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 4, preferentemente de 1 a 2, heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, o  $-N(R)-$ , que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{14}$  y/o por oxo cuando dicho anillo es heterociclilo, o un anillo heterociclenilo;  
o

(vi) a)  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el carbono al que están unidos, o b)  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el carbono al que están unidos, forman uno de los siguientes grupos multicíclicos:



20

en los que:

M es independientemente  $-(CH_2)-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^{19})-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , o  $-C(O)-$ ;

q es 0, 1, o 2;

A y B son independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo;

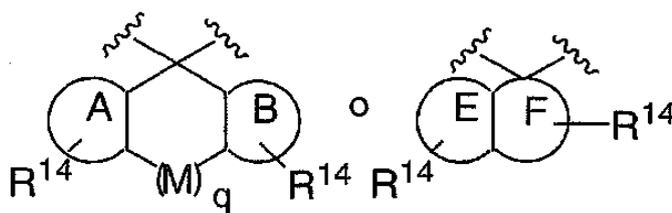
25

E es arilo o heteroarilo; y

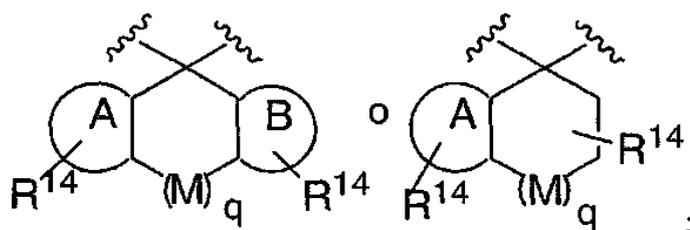
F es cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo o heterociclenilo

a condición de que no haya átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos y además a condición de que ambos (a)  $R^3$  y  $R^4$ ; y (b)  $R^6$  y  $R^7$  no se puedan combinar para formar dichos grupos multicíclicos:

30



al mismo tiempo, preferentemente, a)  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el carbono al que están unidos, o b)  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el carbono al que están unidos, forman uno de los siguientes grupos multicíclicos



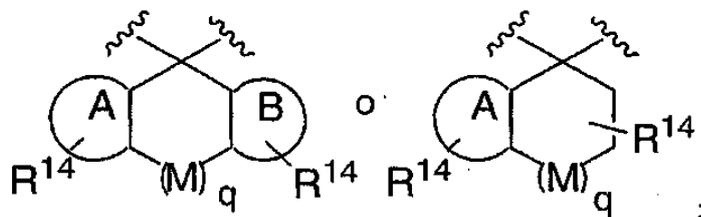
en los que

M es- CH<sub>2</sub>-, -S-, -N(R<sup>19</sup>)-, -O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>19</sup>)-o- N(R<sup>19</sup>)-CH<sub>2</sub>-

5 A y B son independientemente arilo o heteroarilo,

q es 0 o 1,

a condición de que ambos (a) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>; y (b) R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no se puedan combinar para formar dichos grupos multicíclicos:



10 al mismo tiempo,

y a condición de que, cuando haya al menos dos heteroátomos presentes, éstos no pueden ser ninguno de los átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en los sistemas de anillos descritos anteriormente.

R<sup>5</sup> está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, -CH<sub>2</sub>-O-Si(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)(R<sup>19</sup>), -CN, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -SR<sup>19</sup>, -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)OR<sup>9</sup> y -C(=NOH)R<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está seleccionadon independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, -halo, -CH<sub>2</sub>-O-Si(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)(R<sup>19</sup>), -SH, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -SR<sup>19</sup>, -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)OR<sup>9</sup> y -C(=NOH)R<sup>8</sup>; u opcionalmente R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, y -N(R)-, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>14</sup> y/o oxo, cuando dicho anillo es un anillo de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, o heterociclenilo a condición de que, cuando haya al menos dos heteroátomos presentes, éstos no pueden ser ninguno de los átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos;

R<sup>8</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR<sup>15</sup>, -N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)S(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>) y -N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>;

R<sup>9</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

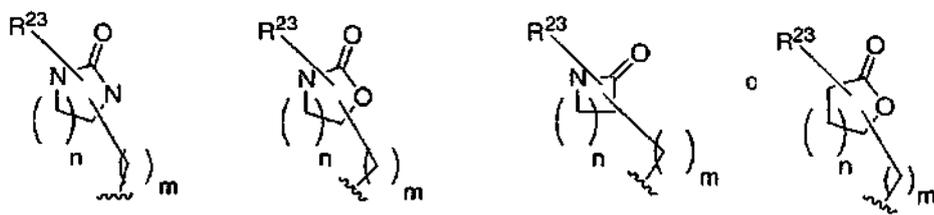
5 R<sup>10</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y -N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>);

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -S(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>) y -CN;

10 R<sup>14</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -SR<sup>15</sup>, -S(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -C(=NOR<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)S(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>) y -N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>;

15 R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R<sup>18</sup>-alquilo, R<sup>18</sup>-cicloalquilo, R<sup>18</sup>-cicloalquilalquilo, R<sup>18</sup>-heterocicloalquilo, R<sup>18</sup>-heterocicloalquilalquilo, R<sup>18</sup>-arilo, R<sup>18</sup>-arilalquilo, R<sup>18</sup>-heteroarilo y R<sup>18</sup>-heteroarilalquilo; o

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son

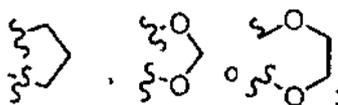


20

en los que R<sup>23</sup> cuenta de 0 a 5 sustituyentes, m es de 0 a 6 y n es de 1 a 5;

25 R<sup>18</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, -NO<sub>2</sub>, halo, heteroarilo, HO- alquioxialquilo, -CF<sub>3</sub>, -CN, alquil- CN, -C(O)R<sup>19</sup>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>19</sup>, -C(O)NHR<sup>20</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>-C(O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(O)N(alquilo)(arilo), -C(O)N(alquilo)(heteroarilo), -SR<sup>19</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquilo)(alquilo), -S(O)NH(arilo), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>19</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH(heterocicloalquilo), -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)(arilo), -OCF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>20</sup>, -O- heterocicloalquilo, -O- cicloalquilalquilo, -O- heterocicloalquilalquilo, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>20</sup>, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -N(arilalquilo)<sub>2</sub>, -N(arilalquilo)(heteroarilalquilo), -NHC(O)R<sup>20</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquilo)(alquilo), -N(alquilo)C(O)NH(alquilo), -N(alquilo)C(O)N(alquilo)(alquilo), -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH(alquilo), -NHS(O)<sub>2</sub>N(alquilo)(alquilo), -N(alquilo)S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo) y -N(alquilo)S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)(alquilo); o dos restos R<sup>18</sup> en carbonos adyacentes se pueden unir juntos para formar

30



R<sup>19</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

R<sup>20</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilo halosustituido, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

35 y en los que:

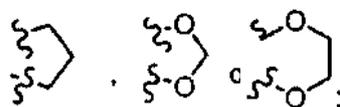
40 i) cada uno de los grupos alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, en R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup>; y

40

ii) cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,

heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino en R, R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>

están independientemente insustituídos o sustituidos con de 1 a 5 grupos R<sup>21</sup> seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, -CN, -OR<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -SR<sup>15</sup>, -S(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -CH(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -C(=NOR<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -alquil-N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)S(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)S(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>; y en el que cada uno de los grupos alquilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino en R<sup>21</sup> están independientemente insustituídos o sustituidos con de 1 a 5 grupos R<sup>22</sup> seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OR<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -alquil-C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -SR<sup>15</sup>, -S(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -C(=NOR<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -alquil-N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)S(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>15</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>; o dos restos R<sup>21</sup> o dos R<sup>22</sup> en carbonos adyacentes pueden estar unidos juntos para formar



y cuando R<sup>21</sup> o R<sup>22</sup> estén seleccionados del grupo que consiste en -C(=NOR<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)S(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup> y -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> juntos pueden ser una cadena C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub> en la que, opcionalmente, uno, dos o tres carbonos de anillo se pueden reemplazar por -C(O)- o -N(H)- y R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con R<sup>23</sup>;

R<sup>23</sup> es de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR<sup>24</sup>, -C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)OR<sup>24</sup>, -C(O)N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -SR<sup>24</sup>, -S(O)N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -C(=NOR<sup>24</sup>)R<sup>25</sup>, -P(O)(OR<sup>24</sup>)(OR<sup>25</sup>), -N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -alquil-N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)S(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -S(O)R<sup>24</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>; y en el que cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino en R<sup>23</sup> están independientemente insustituídos o sustituidos con de 1 a 5 grupos R<sup>27</sup> grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OR<sup>24</sup>, -C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)OR<sup>24</sup>, alquil-C(O)OR<sup>24</sup>, C(O)N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -SR<sup>24</sup>, -S(O)N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -C(=NOR<sup>24</sup>)R<sup>25</sup>, -P(O)(OR<sup>24</sup>)(OR<sup>25</sup>), -N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -alquil-N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)S(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -S(O)R<sup>24</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>;

R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R<sup>27</sup>-alquilo, R<sup>27</sup>-cicloalquilo, R<sup>27</sup>-cicloalquilalquilo, R<sup>27</sup>-heterocicloalquilo, R<sup>27</sup>-heterocicloalquilalquilo, R<sup>27</sup>-arilo, R<sup>27</sup>-arilalquilo, R<sup>27</sup>-heteroarilo y R<sup>27</sup>-heteroarilalquilo;

R<sup>27</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, -NO<sub>2</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, alquil-CN, -C(O)R<sup>28</sup>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>28</sup>, -C(O)NHR<sup>28</sup>, -C(O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(O)N(alquilo)(arilo), -C(O)N(alquilo)(heteroarilo), -SR<sup>28</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>28</sup>, -S(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquilo)(alquilo), -S(O)NH(arilo), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>28</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>NH(heterocicloalquilo), -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)(arilo), -OH, -OR<sup>29</sup>, -O- heterocicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O- heterocicloalquilalquilo, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>29</sup>, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -N(arilalquilo)<sub>2</sub>, -N(arilalquil)(heteroarilalquilo), -NHC(O)R<sup>29</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquilo)(alquilo), -N(alquilo)C

(O) NH (alquilo), - N (alquil) C (O) N (alquil) (alquilo), - NHS (O)<sub>2</sub>R<sup>29</sup>, -NHS (O)<sub>2</sub>NH (alquilo), - NHS (O)<sub>2</sub>N (alquil) (alquilo), - N (alquil) S (O)<sub>2</sub>NH (alquilo) y- N (alquil) S (O)<sub>2</sub>N (alquil) (alquilo);

R<sup>28</sup> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

R<sup>29</sup> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

5

a condición de que:

i) cuando U es un enlace, Q es un enlace, Y es N, y Z es C, entonces T no es -N(R<sup>5</sup>)-;

ii) cuando U es -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-, Q es un enlace, Y es N, y Z es C, entonces T no es -N(R<sup>5</sup>)-;

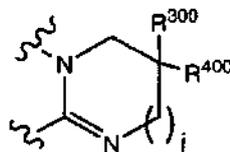
iii) cuando Q es -N(R<sup>5</sup>)-, U es un enlace, entonces T no es un enlace;

10

iv) cuando Q es -N(R<sup>5</sup>)-, T es un enlace, Z es N e Y es C, entonces U no es un enlace;

v) cuando Q es -N(R<sup>5</sup>)-, Z es un N, Y es C y U es un enlace, entonces T no es un enlace, -C(O)-, o -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-; y

vi) cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos fenilo, entonces A no es



15

en la que

R<sup>300</sup> es H, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, o junto con el carbono al que está unido y un átomo de carbono del anillo adyacente forman un doble enlace;

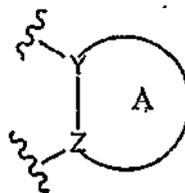
R<sup>400</sup> es H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o

20

R<sup>300</sup> y R<sup>400</sup> se toman conjuntamente y forman un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos opcionalmente seleccionados de O, N y S; y

j es 0, 1, 2, o 3, y

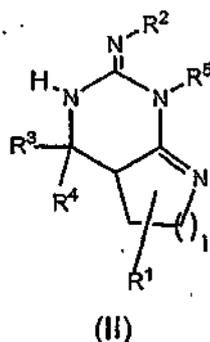
vii) cuando Q es NR<sup>5</sup> y T es un enlace o -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, entonces



no es un anillo de cicloalquilo o cicloalquiléter de 3 a 7 miembros.

25

En el presente documento también se divulgan compuestos de la fórmula:



o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

R está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, -OR<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>),  $\gamma$ -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>); R<sup>1</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -C(=NOR<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)S(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>),  $\gamma$ -N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>;

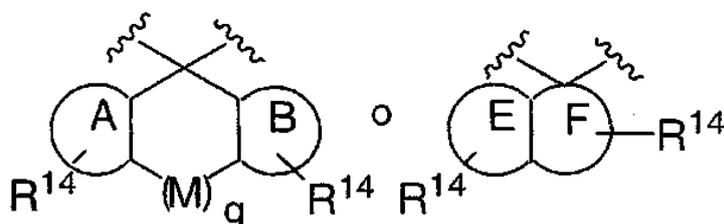
R<sup>2</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, -OR<sup>15</sup>, -CN, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -NO<sub>2</sub>, -N=C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>  $\gamma$ -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, -CH<sub>2</sub>-O-Si(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)(R<sup>19</sup>), -SH, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -SR<sup>19</sup>, -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)OR<sup>9</sup>  $\gamma$ -C(=NOH)R<sup>8</sup>;

y opcionalmente,

(i) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, y -N(R)-, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>14</sup> y/o oxo, cuando dicho anillo es un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, o heterociclenilo;

(ii) a) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman uno de los siguientes grupos multicíclicos:



en los que:

M es independientemente  $-(CH_2)-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^{19})-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , o  $-C(O)-$ ;

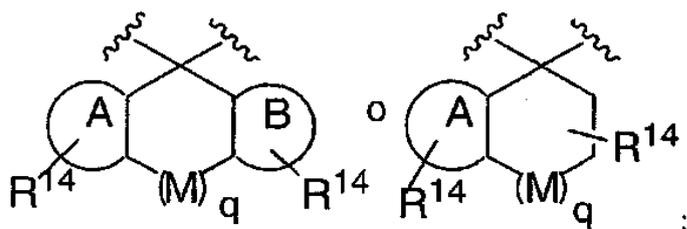
q es 0, 1, o 2;

A y B son independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo;

5 E es arilo o heteroarilo; y

F es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo

a condición de que no haya átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos; preferentemente, a)  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el carbono al que están unidos, forman uno de los siguientes grupos multicíclicos



10

en los que

M es  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^{19})-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-CH_2-N(R^{19})-$  o  $-N(R^{19})-CH_2-$

A y B son independientemente arilo o heteroarilo,

15 q es 0 o 1,

y a condición de que, cuando haya al menos dos heteroátomos presentes, éstos no pueden ser ninguno de los átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en los sistemas de anillos descritos anteriormente.

18  $R^5$  está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo,  $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})-$ ,  $-CN-$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)N(R^{11})(R^{12})-$ ,  $-SR^{19}$ ,  $-S(O)N(R^{11})(R^{12})-$ ,  $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})-$ ,  $-N(R^{11})(R^{12})-$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^8$ ,  $-N(R^{11})S(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$ ,  $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})-$ ,  $-N(R^{11})C(O)OR^9$  y  $-C(=NOH)R^8$ ;

22  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-OR^{15}$ ,  $-N(R^{15})(R^{16})-$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})-$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})-$ ,  $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$  y  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ;

26  $R^9$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

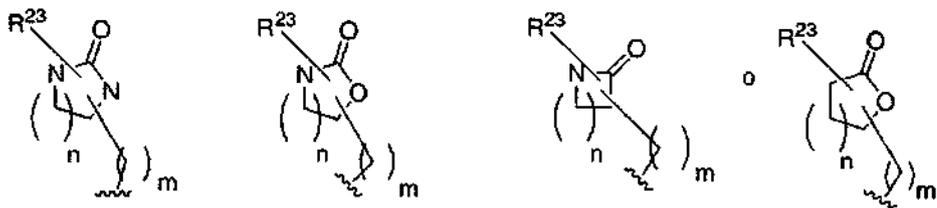
30  $R^{10}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y  $-N(R^{15})(R^{16})$ ;

34  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{15})(R^{16})-$ ,  $-S(O)N(R^{15})(R^{16})-$ ,  $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$  y  $-CN$ ;

38  $R^{14}$  es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo,  $-CN$ ,  $-OR^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{15})(R^{16})-$ ,  $-SR^{15}$ ,  $-S(O)N(R^{15})(R^{16})-$ ,  $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})-$ ,  $-C(=NOR^{15})R^{16}$ ,  $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})-$ ,  $-N(R^{15})(R^{16})-$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})-$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})-$ ,  $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$  y  $-N(R^{15})C$

(O) OR<sup>16</sup>;

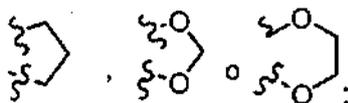
R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R<sup>18</sup>-alquilo, R<sup>18</sup>-cicloalquilo, R<sup>18</sup>-cicloalquilalquilo, R<sup>18</sup>-heterocicloalquilo, R<sup>18</sup>-heterocicloalquilalquilo, R<sup>18</sup>-arilo, R<sup>18</sup>-arilalquilo, R<sup>18</sup>-heteroarilo y R<sup>18</sup>-heteroarilalquilo; o R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son



en el que R<sup>23</sup> numera de 0 a 5 sustituyentes, m es 0 a 6 y n es de 1 a 5;

R<sup>18</sup> es 1- 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, -NO<sub>2</sub>, halo, heteroarilo, HO- alquioxialquilo, -CF<sub>3</sub>, -CN, alquil- CN, -C(O) R<sup>19</sup>, -C(O) OH, -C(O) OR<sup>19</sup>, -C(O) NHR<sup>21</sup>, -C(O) NH<sub>2</sub>, -C(O) NH<sub>2</sub>-C(O) N (alquilo)<sub>2</sub>, -C(O) N (alquil) (arilo), -C(O) N (alquil) (heteroarilo), -SR<sup>19</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -S(O) NH<sub>2</sub>, -S(O) NH (alquilo), -S(O) N (alquil) (alquilo), -S(O) NH (arilo), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>19</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH (heterocicloalquilo), -S(O)<sub>2</sub>N (alquilo)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N (alquil) (arilo), -OCF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>20</sup>, -O- heterocicloalquilo, -O- cicloalquilalquilo, -O- heterocicloalquilalquilo, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>20</sup>, -N (alquilo)<sub>2</sub>, -N (arilalquilo)<sub>2</sub>, -N (arilalquil)- (heteroarilalquilo), -NHC(O) R<sup>20</sup>, -NHC(O) NH<sub>2</sub>, -NHC(O) NH (alquilo), -NHC(O) N (alquil) (alquilo), -N (alquil) C(O) NH (alquilo), -N (alquil) C(O) N (alquil) (alquilo), -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH (alquilo), -NHS(O)<sub>2</sub>N (alquil) (alquilo), -N (alquil) S(O)<sub>2</sub>NH (alquilo) y -N (alquil) S(O)<sub>2</sub>N (alquil) (alquilo);

o dos restos R<sup>18</sup> en carbonos adyacentes pueden estar unidos juntos para formar



R<sup>19</sup> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; R<sup>20</sup> es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilo halosustituido, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

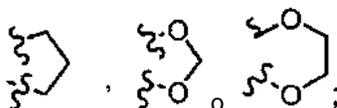
y en los que:

iii) cada uno de los grupos alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, en R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup>; y

iv) cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino en R, R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>

están independientemente insustituidos o sustituidos con de 1 a 5 grupos R<sup>21</sup> seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, -CN, -OR<sup>15</sup>, -C(O) R<sup>15</sup>, -C(O) OR<sup>15</sup>, -C(O) N (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), -SR<sup>15</sup>, -S(O) N (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), -CH (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), -C(=NOR<sup>15</sup>) R<sup>16</sup>, -P(O) (OR<sup>15</sup>) (OR<sup>16</sup>), -N (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), -alquil- N (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), -N (R<sup>15</sup>) C(O) R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>- N (R<sup>15</sup>) C(O) R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>- N (R<sup>15</sup>) C(O) N (R<sup>16</sup>) (R<sup>17</sup>), -CH<sub>2</sub>- R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>N (R<sup>15</sup>) (R<sup>16</sup>), -N (R<sup>15</sup>) S(O) R<sup>16</sup>, -N (R<sup>15</sup>) S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>- N (R<sup>15</sup>) S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N (R<sup>15</sup>) S(O)<sub>2</sub>N (R<sup>16</sup>) (R<sup>17</sup>), -N (R<sup>15</sup>) S(O) N (R<sup>16</sup>) (R<sup>17</sup>), -N (R<sup>15</sup>) C(O) N (R<sup>16</sup>) (R<sup>17</sup>), -CH<sub>2</sub>- N (R<sup>15</sup>) C(O) N (R<sup>16</sup>) (R<sup>17</sup>), -N (R<sup>15</sup>) C(O) OR<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>- N (R<sup>15</sup>) C(O) OR<sup>16</sup>, -S(O) R<sup>15</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>; y en el que cada uno de los grupos alquilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y

- alquinilo en R<sup>21</sup> son independientemente insustituídos o sustituidos con de 1 a 5 grupos R<sup>22</sup> seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OR<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -alquil-C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -SR<sup>15</sup>, -S(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -C(=NOR<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -alquil-N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)S(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>15</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>; o dos restos R<sup>21</sup> o dos R<sup>22</sup> en carbonos adyacentes pueden estar unidos juntos para formar



- 10 y cuando R<sup>21</sup> o R<sup>22</sup> estén seleccionados del grupo que consiste en -C(=NOR<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)S(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup> y -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> juntos pueden ser una cadena C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub> en la que, opcionalmente, uno, dos o tres carbonos del anillo se pueden reemplazar por -C(O)- o -N(H)- y R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con R<sup>23</sup>,

- R<sup>23</sup> es de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR<sup>24</sup>, -C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)OR<sup>24</sup>, -C(O)N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -SR<sup>24</sup>, -S(O)N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -C(=NOR<sup>24</sup>)R<sup>25</sup>, -P(O)(OR<sup>24</sup>)(OR<sup>25</sup>), -N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -alquil-N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)S(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -S(O)R<sup>24</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, y en el que cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R<sup>23</sup> son independientemente insustituídos o sustituidos con de 1 a 5 grupos R<sup>27</sup> grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OR<sup>24</sup>, -C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)OR<sup>24</sup>, alquil-C(O)OR<sup>24</sup>, C(O)N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -SR<sup>24</sup>, -S(O)N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -C(=NOR<sup>24</sup>)R<sup>25</sup>, -P(O)(OR<sup>24</sup>)(OR<sup>25</sup>), -N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -alquil-N(R<sup>24</sup>)(R<sup>25</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)S(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>25</sup>)(R<sup>26</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -S(O)R<sup>24</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>;

- R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R<sup>27</sup>-alquilo, R<sup>27</sup>-cicloalquilo, R<sup>27</sup>-cicloalquilalquilo, R<sup>27</sup>-heterocicloalquilo, R<sup>27</sup>-heterocicloalquilalquilo, R<sup>27</sup>-arilo, R<sup>27</sup>-arilalquilo, R<sup>27</sup>-heteroarilo y R<sup>27</sup>-heteroarilalquilo;

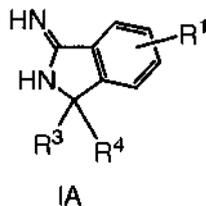
- 35 R<sup>27</sup> es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, -NO<sub>2</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, -CN, alquil-CN, -C(O)R<sup>28</sup>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>28</sup>, -C(O)NHR<sup>29</sup>, -C(O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(O)N(alquilo)(arilo), -C(O)N(alquilo)(heteroarilo), -SR<sup>28</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>29</sup>, -S(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquilo)(alquilo), -S(O)NH(arilo), -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>28</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NH(arilo), -S(O)<sub>2</sub>NH(heterocicloalquilo), -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)(arilo), -OH, -OR<sup>29</sup>, -O-heterocicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-heterocicloalquilalquilo, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>29</sup>, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -N(arilalquilo)<sub>2</sub>, -N(arilalquilo)(heteroarilalquilo), -NHC(O)R<sup>29</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquilo)(alquilo), -N(alquilo)C(O)NH(alquilo), -N(alquilo)C(O)N(alquilo)(alquilo), -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>29</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH(alquilo), -NHS(O)<sub>2</sub>N(alquilo)(alquilo), -N(alquilo)S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo) y -N(alquilo)S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)(alquilo);

R<sup>28</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

- 45 R<sup>29</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; e

i es 1, 2, o 3.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en la inhibición de aspartil proteasa en un paciente, en el que el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural IA:



o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se define en la reivindicación 1.

5 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un compuesto de dicha fórmula estructural IA, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular, una enfermedad cognitiva o una enfermedad neurodegenerativa en un paciente, o para su uso en la inhibición del virus de la inmunodeficiencia humana, una plasmepsina, catepsina D o una enzima protozoica en un paciente.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de dicha fórmula estructural IA, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, a condición de que el compuesto no sea uno de los compuestos (i) a (vii) como se define en la reivindicación 11.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de dicha fórmula estructural IA, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 También se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I y/o II y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se divulga en el presente documento un procedimiento de inhibición de aspartil proteasa que comprende administrar al menos un compuesto de fórmula I y/o II a un paciente que necesita dicho tratamiento.

20 Más específicamente, se divulga en el presente documento: un procedimiento de tratamiento de una enfermedad cardiovascular tal como hipertensión, insuficiencia renal, o una enfermedad modulada por inhibición de renina; un procedimiento de tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana; un procedimiento de tratamiento de una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa, tal como enfermedad de Alzheimer; el procedimiento de inhibición de plasmepinas I y II para el tratamiento de malaria; un procedimiento de inhibición de catepsina D para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama, y cáncer de ovario; y un procedimiento de inhibición de enzimas protozoicas, por ejemplo, inhibición de plasmodium falciparum, para el tratamiento de infecciones fúngicas. Dichos procedimientos de tratamiento comprenden administrar al menos un compuesto de fórmula I y/o II a un paciente que necesita dicho tratamiento. En particular, se divulga un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar al menos un compuesto de fórmula I y/o II a un paciente que necesita dicho tratamiento.

30 También se divulga en el presente documento un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una combinación de al menos un compuesto de fórmula I y/o II y un inhibidor de colinesterasa o un modulador de receptores muscarínicos, tal como, pero sin limitarse a, un antagonista m2 muscarínico o un agonista m1 muscarínico.

35 También se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o II y al menos un segundo agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de beta secretasa; inhibidores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato; anticuerpos anti-amiloide; vitamina E; agonistas de receptor de acetilcolina de tipo nicotínico; agonistas inversos de receptores CB1 o antagonistas de receptores CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA<sub>A</sub>; inhibidores de agregación amiloide; inhibidores de glucógenosintasa cinasa beta; y promotores de la actividad de alfa secretasa y procedimientos de tratamiento de los estados de enfermedad asociados con estos compuestos.

40 También se divulga en el presente documento un kit que comprende en recipientes separados en un único envase composiciones farmacéuticas para su uso en combinación, en el que un recipiente comprende un compuesto de fórmula I y/o II en un vehículo farmacéuticamente aceptable y un segundo recipiente comprende un inhibidor de colinesterasa o un antagonista muscarínico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo las cantidades combinadas una cantidad eficaz para tratar una enfermedad cognitiva o enfermedad neurodegenerativa tal como la enfermedad de Alzheimer.

#### Descripción detallada

Los términos usados en el presente documento tienen su significado ordinario y el significado de dichos términos es

independiente en cada aparición de los mismos. A pesar de ello y excepto donde se establezca de otro modo, las siguientes definiciones se aplican en la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas se pueden usar de forma intercambiable para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si se usa un término por sí solo o en combinación con otros términos, a menos que se establezca de otro modo. Por tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como a la parte "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi", etc.

Como se usa anteriormente, y en toda la memoria descriptiva, debe entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique de otro modo, tienen los siguientes significados:

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

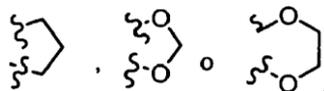
10 "Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

"Alquilo" significa un grupo de hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferentes contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferentes contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo y decilo. Grupos alquilo sustituidos con  $R^{32}$  incluyen fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

20 "Alqueno" significa un grupo de hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno preferentes tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alqueno lineal. "Alqueno inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

30 "Alquino" significa un grupo de hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquino preferentes tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alquino lineal. "Alquino inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alquino adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo.

40 "Ariolo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo ariolo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo,  $R^{18}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ , etc.) que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento, o dos sustituyentes sobre carbonos adyacentes pueden ligarse juntos para formar

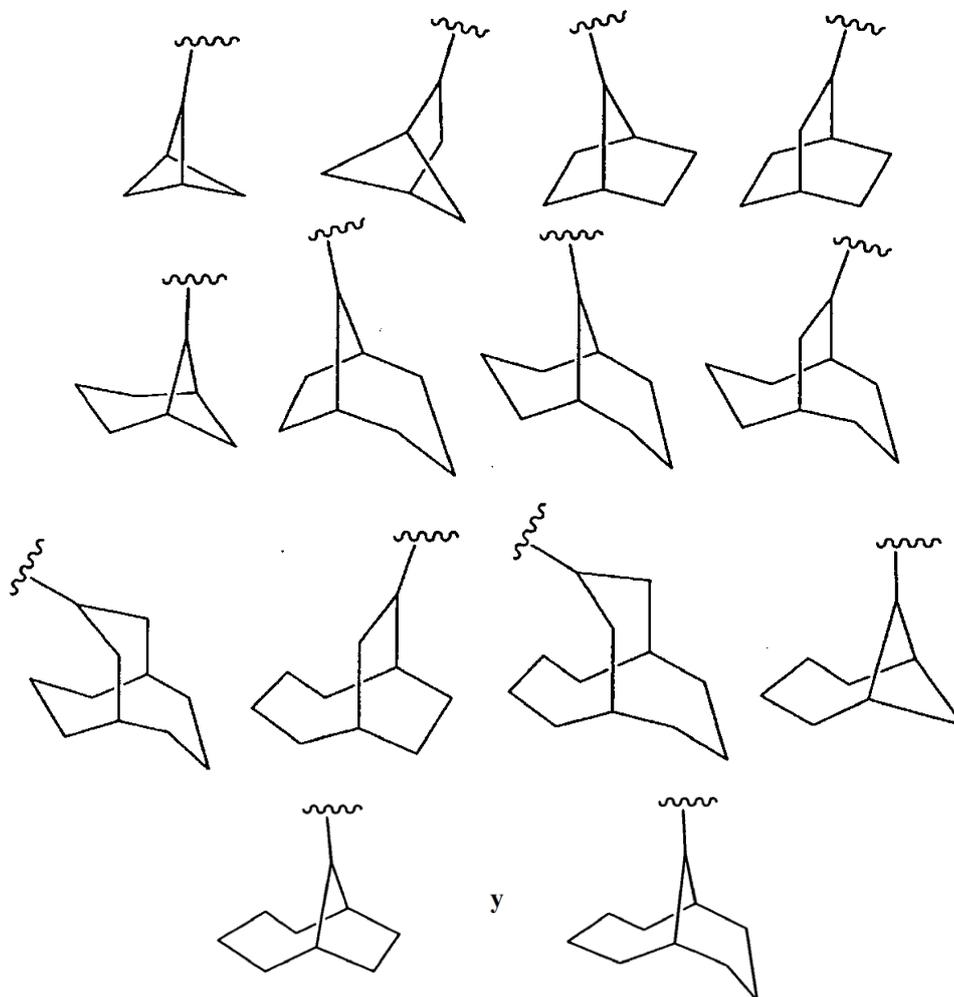


Ejemplos no limitantes de grupos ariolo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

45 "Heteroarilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno a cuatro de los átomos del anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heteroarilos preferentes contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $R^{21}$  que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede oxidarse opcionalmente al N-óxido correspondiente. Ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares.

55

5 “Cicloalquilo” significa un sistema de anillo mono- o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo preferentes contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $R^{21}$  que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares. Adicionalmente, ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen los siguientes



“Cicloalquiléter” significa un anillo no aromático de 3 a 7 miembros que comprende un átomo de oxígeno y de 2 a 7 átomos de carbono. Los átomos de carbono del anillo pueden estar sustituidos, a condición de que los sustituyentes adyacentes al oxígeno del anillo no incluyan halo o sustituyentes unidos al anillo mediante un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

“Cicloalquenilo” significa un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El anillo de cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $R^{21}$  que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Los anillos de cicloalquenilo preferentes contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. Ejemplos no limitantes de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares. Un ejemplo no limitante de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo.

“Heterociclenilo” (o “heterocicloalquenilo”) significa un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-nitrógeno. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. Los anillos de heterociclenilo preferentes contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclenilo significa que al menos

un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre está respectivamente presente como un átomo de anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillo, en el que "sustituyente del sistema de anillo" es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede oxidarse opcionalmente al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Ejemplos no limitantes de grupos azaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4- tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo y similares. Ejemplos no limitantes de grupos oxaheterociclenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo y similares. Un ejemplo no limitante de un grupo oxaheterociclenilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. Ejemplos no limitantes de anillos tiaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares.

"Halo" significa grupos flúor, cloro, bromo o yodo. Son preferentes flúor, cloro o bromo, y son más preferentes flúor y cloro.

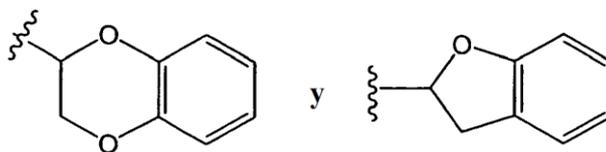
"Haloalquilo" significa un alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno sobre el alquilo están sustituidos por un grupo halo anteriormente definido.

"Heterociclilo" (o heterocicloalquilo) significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico saturado no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que 1-3, preferentemente 1 ó 2 de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. Los heterociclilos preferentes contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>21</sup> que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede oxidarse opcionalmente al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Ejemplos no limitantes de anillos de heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

"Aralquilo" significa un grupo aril-alquilo en el que el arilo y alquilo son como se describen previamente. Los aralquilos preferentes comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenitilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto parental es mediante el alquilo.

"Aricicloalquilo" significa un grupo derivado de un arilo y cicloalquilo condensado como se define en el presente documento. Los aricicloalquilos preferentes son aquellos en los que arilo es fenilo y cicloalquilo consiste en de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El aricicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R<sup>21</sup>. Ejemplos no limitantes de aricicloalquilos adecuados incluyen indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. El enlace al resto parental es mediante un átomo de carbono no aromático.

"Ariheterocicloalquilo" significa un grupo un grupo derivado de un arilo y heterocicloalquilo condensado como se define en el presente documento. Los aricicloalquilos preferentes son aquellos en los que arilo es fenilo y heterocicloalquilo consiste en de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El ariheterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R<sup>21</sup>. Ejemplos no limitantes de ariheterocicloalquilos adecuados incluyen



El enlace al resto parental es mediante un átomo de carbono no aromático.

De forma similar, "heteroarilalquilo", "cicloalquilalquilo" y "heterocicloalquilalquilo" significan un grupo heteroaril-, cicloalquil- o heterocicloalquil-alquil- en el que el heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y alquilo son como se han descrito previamente. También se entiende que los términos "aricicloalquilalquilo", "heteroarilcicloalquilalquilo", "arilheterocicloalquilalquilo", "heteroarilheterocicloalquilalquilo", "heteroarilcicloalquilo", "heteroarilheterocicloalquilo", "aricicloalqueno", "heteroarilcicloalqueno", "heterocicloalqueno", "arilheterocicloalqueno", "heteroarilheterocicloalqueno", "cicloalquilarilo", "heterocicloalquilarilo", "heterocicloalquenoilarilo", "heterocicloalquilheteroarilo", "cicloalquenoilarilo" y "heterocicloalquenoilarilo" representados de forma similar por la combinación de los grupos aril-, cicloalquil-, alquil-, heteroaril-, heterocicloalquil-, cicloalquenoil- y heterocicloalquenoil- como sean descrito previamente. Los grupos preferentes contienen un grupo alquilo inferior. El enlace al resto parental es mediante el alquilo.

"Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenoil-C(O)-, alquiniil-C(O)-, aril-C(O)- o cicloalquil-C(O)- en el que los diversos grupos son como se han descrito previamente. El enlace al resto parental es mediante el carbonilo. Los acilos preferentes contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo,

propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo y ciclohexanoílo

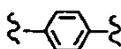
“Alcoxi” significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi. El enlace al resto parental es mediante el oxígeno del éter.

- 5 “Alquiloalquilo” significa un grupo derivado de un alcoxi y alquilo como se define en el presente documento. El enlace al resto parental es mediante el alquilo.

- 10 “Aralalquenilo” significa un grupo derivado de un arilo y alquenilo como se define en el presente documento. Los arilalquenilos preferentes son aquellos en los que arilo es fenilo y el alquenilo consiste en de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>27</sup>. El enlace al resto parental es mediante un átomo de carbono no aromático.

“Aralalquinilo” significa un grupo derivado de un arilo y alquenilo como se define en el presente documento. Los arilalquinilos preferentes son aquellos en los que arilo es fenilo y el alquinilo consiste en de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>27</sup>. El enlace al resto parental es mediante un átomo de carbono no aromático.

- 15 El sufijo “eno” sobre alquilo, arilo, heterocicloalquilo, etc., indica un resto divalente, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- es etileno, y



es para-fenileno.

El término “opcionalmente sustituido” significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados, en posición o posiciones disponibles.

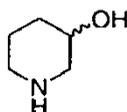
- 20 Sustitución sobre un resto cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo incluye sustitución sobre la porción de anillo y/o sobre la porción de alquilo del grupo.

Cuando una variable aparece más de una vez en un grupo, por ejemplo, R<sup>8</sup> en -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o una variable aparece más de una vez en la estructura de fórmula I, por ejemplo, R<sup>15</sup> puede aparecer en tanto R<sup>1</sup> como R<sup>3</sup>, las variables pueden ser iguales o diferentes.

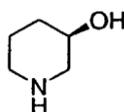
- 25 Con referencia al número de restos (por ejemplo, sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina de otro modo, los términos “uno o más” y “al menos uno” significan que puede haber tantos restos como se permita químicamente, y la determinación del número máximo de tales restos está perfectamente dentro del conocimiento de los expertos en la técnica. Con respecto a las composiciones y procedimientos que comprenden el uso de “al menos un compuesto de fórmula I”, o “al menos un compuesto de fórmula II”, uno a tres compuestos de fórmula I o II pueden administrarse al mismo tiempo, preferentemente uno.
- 30

Como se usa en el presente documento, el término “composición” pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

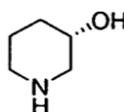
- 35 La línea ondulada  como enlace indica generalmente una mezcla de, o cualquier de, los posibles isómeros, por ejemplo, que contienen estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo,



significa que contiene tanto



como



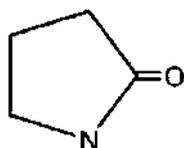
- 40

Las líneas que se introducen en los sistemas de anillo, tales como, por ejemplo:



indican que la línea (enlace) indicada puede unirse a cualquiera de los átomos de carbono del anillo sustituibles.

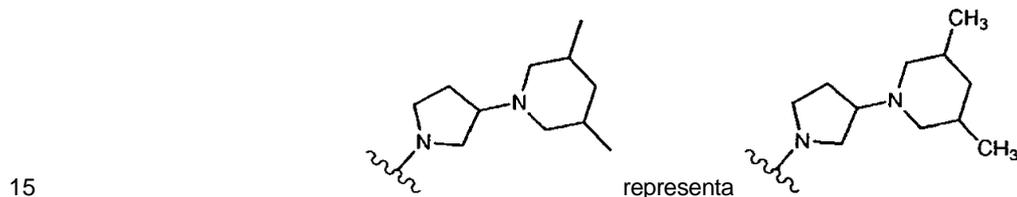
- 5 "Oxo" se define como un átomo de oxígeno que está unido con un doble enlace a un carbono del anillo en un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, o heterociclenilo, por ejemplo,



En esta memoria descriptiva, donde hay múltiples átomos de oxígeno y/o azufre en un sistema de anillos, no puede haber ningún oxígeno y/o azufre adyacente presente en dicho sistema de anillos.

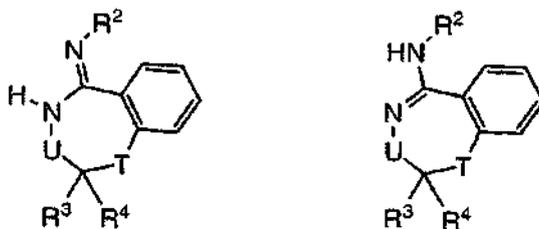
- 10 Cabe destacar que los átomos de carbono para la fórmula I o II se pueden reemplazar con de 1 a 3 átomos de silicio siempre que se satisfagan todos los requisitos de valencia.

Como es muy conocido en la técnica, un enlace dibujado de un átomo particular en el que ningún resto se representa en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido mediante ese enlace al átomo, a menos que se establezca de otro modo. Por ejemplo:

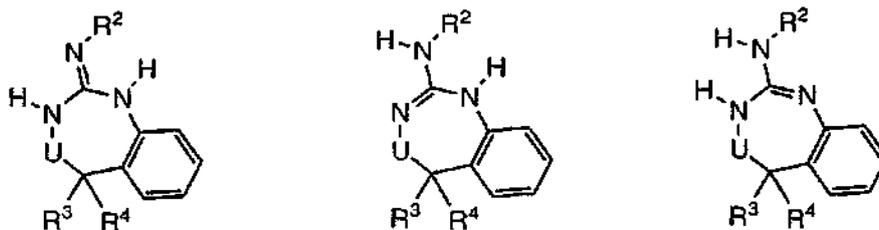


Debe también observarse que cualquier heteroátomo con valencias libres en los siguientes esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquier tabla en el presente documento se supone que tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

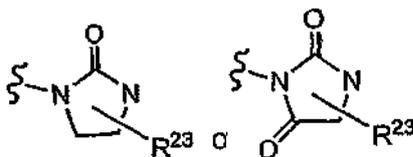
- 20 Los expertos en la técnica reconocerán que determinados compuestos de fórmula I son tautómeros, y todas estas formas tautómeras están contempladas en el presente documento como parte de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos, cuando Q es un enlace y el anillo A incluyendo variables Y y Z es un anillo de benceno, se pueden representar por



De forma similar, los compuestos en los que Q es  $-N(R^5)-$ ,  $R^5$  es H, y T es un enlace se pueden representar por



Cuando  $R^{21}$  y  $R^{22}$ , son, por ejemplo,  $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$  y  $R^{15}$  y  $R^{16}$  forman un anillo, el resto formado, es, por ejemplo,



- 5 En el presente documento también se contemplan profármacos y solvatos de los compuestos de la divulgación. El término "profármaco", como se emplea en el presente documento, indica un compuesto que es un precursor de fármaco que, tras la administración a un sujeto, experimenta conversión química por procedimientos metabólicos o químicos dando un compuesto de fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. Se proporciona un análisis de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) volumen 14 de A.C.S. Symposium Series, y en  
 10 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo ( $C_1-C_8$ ),  
 15 alcanoiloximetilo ( $C_2-C_{12}$ ), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirilacton-4-ilo, di-N,N-alquil( $C_1-C_2$ )aminoalquilo( $C_2-C_3$ ) (tal como  $\beta$ -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo( $C_1-C_2$ ), N,N-dialquil( $C_1-C_2$ )carbamoil-alquilo( $C_1-C_2$ ) y piperidin-, pirrolidin- o morfolina-alquilo ( $C_2-C_3$ ), y similares.

De forma similar, si un compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo ( $C_1-C_6$ ), 1-(alcanoiloxi( $C_1-C_6$ ))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi( $C_1-C_6$ ))etilo, alcoxicarboniloximetilo ( $C_1-C_6$ ), N-alcoxicarbonilaminometilo ( $C_1-C_6$ ), succinoilo, alcanoil ( $C_1-C_6$ ),  $\alpha$ -amino-alcanilo ( $C_1-C_4$ ), arilacilo y  $\alpha$ -aminoacilo, o  $\alpha$ -aminoacil- $\alpha$ -aminoacilo, en el que cada grupo  $\alpha$ -aminoacilo está seleccionado independientemente de los L-aminoácidos naturales,  $P(O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(O\text{-alquil}(C_1-C_6))_2$  o glucosilo (el radical que resulta de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato), y similares.

Si un compuesto de fórmula (I) o (II) incorpora un grupo funcional amina, se puede formar un profármaco por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo en el que R y R' son cada uno independientemente alquilo( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), bencilo, o R-carboxilo es un  $\alpha$ -aminoacilo natural o  $\alpha$ -aminoacilo natural,  $-C(OH)C(O)OY^1$  en el que  $Y^1$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ) o bencilo,  $-C(OY^2)Y^3$  en el que  $Y^2$  es alquilo( $C_1-C_4$ ) y  $Y^3$  es alquilo( $C_1-C_6$ ), carboxialquilo( $C_1-C_6$ ), aminoalquilo( $C_1-C_4$ ) o mono- N- o di- N,N-alquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo,  $-C(Y^4)Y^5$  en el que  $Y^4$  es H o metilo y  $Y^5$  es mono- N- o di- N,N-alquil( $C_1-C_6$ )amino-morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

Los compuestos de fórmula I o (II) pueden existir con formas no solvatadas así como solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta divulgación con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, que incluyen enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba tanto solvatos en fase de solución como aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es  $H_2O$ .

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se indica para describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente divulgación eficaz en inhibir aspartil proteasa y/o inhibir BACE-1 y así producir el efecto

terapéutico deseado en un paciente adecuado.

Los compuestos de fórmula I o II forman sales que también están dentro del ámbito de la presente divulgación. La referencia a un compuesto de fórmula I o II en el presente documento se entiende que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique de otro modo. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, indica sales de ácido formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, además de sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula I o II contiene tanto un resto básico, tal como, pero no se limita a, una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero no se limita a, un ácido carboxílico, pueden formarse iones bipolares ("sales internas") y están incluidos dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables no tóxicas), aunque otras sales también son útiles. Sales de los compuestos de fórmula I o II pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Los ácidos (y bases) que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos) se tratan, por ejemplo, por S. Berge y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson y col., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pág. 330-331.

Las sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxiitanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos y similares.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Todas estas sales de ácido y sales de base pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del ámbito de la divulgación y todas las sales de ácido y de base se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la divulgación.

Dentro del ámbito de esta divulgación se contemplan todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos, además de las sales y solvatos de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos sobre diversos sustituyentes, que incluyen formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotámeras, atropisómeros y formas diaestereoméricas. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula (I) o (II) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis y trans, como las mezclas, están englobadas dentro del ámbito de la divulgación. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la divulgación pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de los presentes compuestos pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de la IUPAC 1974. El uso de los términos "sal", "solvato" "profármaco" y similares pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los presentes compuestos.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicoquímicas por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de fórmula (I) o (II) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y están considerados como parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar por el uso de una columna HPLC quiral.

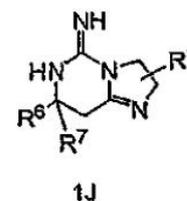
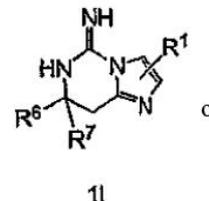
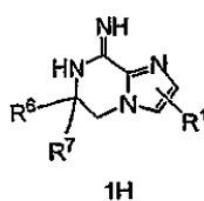
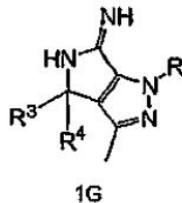
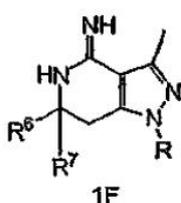
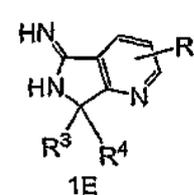
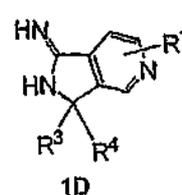
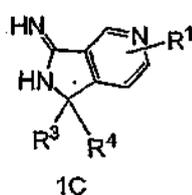
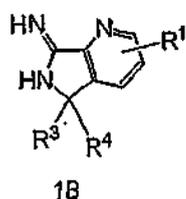
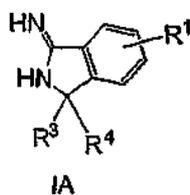
Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula I o II, y de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos de fórmula I o II, pretender estar incluidas en la presente divulgación.

La presente divulgación también engloba compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación que son idénticos a los enumerados en el presente documento, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico hallado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

Determinados compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) o (II) (por ejemplo, los marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución en tejidos del compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir,  $^3\text{H}$ ) y carbono-14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, incremento en la semivida *in vivo* o la reducción en los requisitos de dosificación) y por tanto puede ser preferente en algunas circunstancias. En general, los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) o (II) se pueden preparar por los siguientes procedimientos análogos a los divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación en el presente documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente apropiado por un reactivo no marcado isotópicamente.

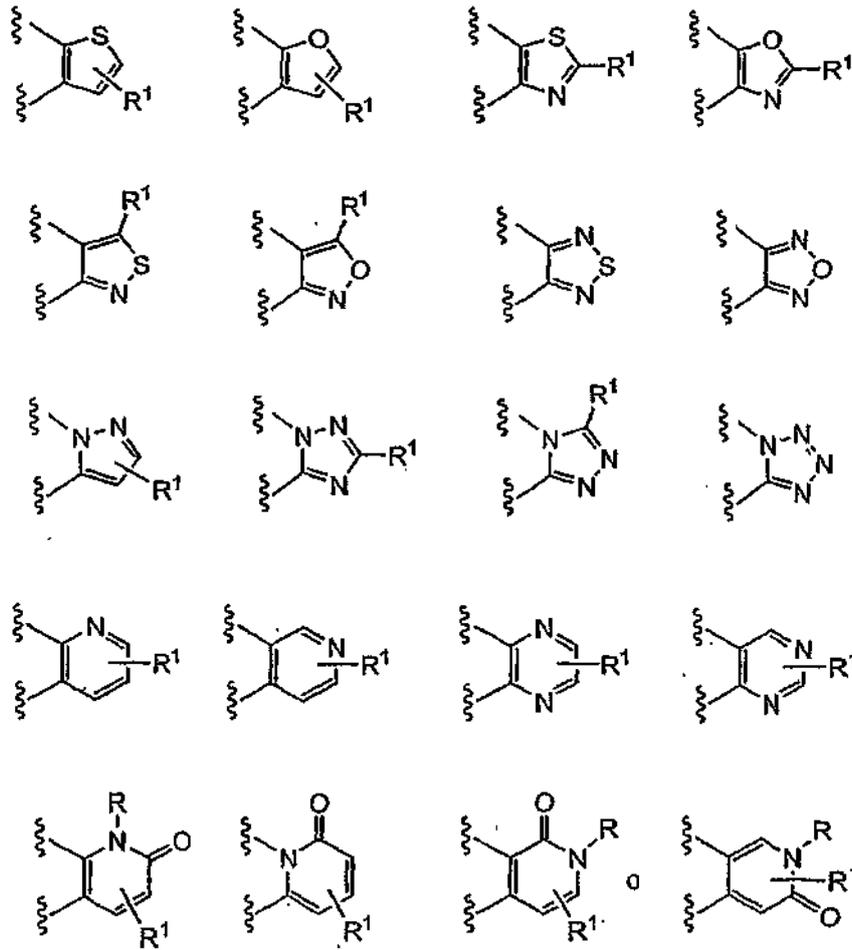
Cabe destacar que, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas a ella, cualquier fórmula, compuesto, resto o ilustración química con valencias no satisfechas se asume que tienen un átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias a menos que el contexto indique un enlace.

Los compuestos de fórmula I, en los que las variables son como se han definido anteriormente, incluyen las siguientes estructuras preferentes independientemente:



Otro grupo de compuestos preferentes de fórmula I es en el que  $\text{R}^2$  es H.

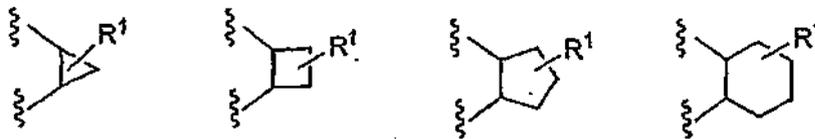
Los grupos preferentes para el anillo A incluyen:

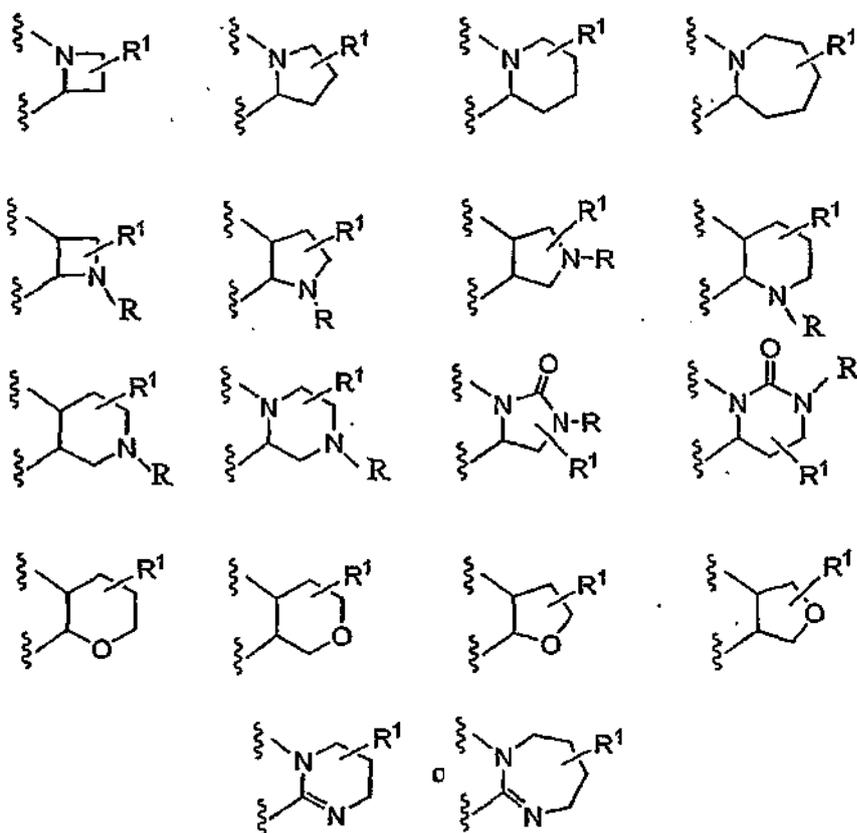


en los que preferentemente

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, haloalquilo, ciano; y

- 5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxi, haloalquilo, ciano. Además, son preferentes los casos de anillo A que incluyen:





en los que

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, haloalquilo, ciano; y

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxi, haloalquilo, ciano.

10 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados preferentemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CH<sub>2</sub>-O-Si (R<sup>9</sup>) (R<sup>10</sup>) (R<sup>19</sup>), -SH, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -SR<sup>19</sup>, -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)OR<sup>9</sup> y -C(=NOH)R<sup>8</sup>.

Más preferentemente, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados preferentemente del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo y cicloalquilalquilo.

En un grupo de compuestos preferentes

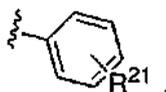
15 U es un enlace;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>3</sup> es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R<sup>21</sup>-alquilo, R<sup>21</sup>-cicloalquilalquilo, R<sup>21</sup>-cicloalquilo, R<sup>21</sup>-arilo o R<sup>21</sup>-arilalquilo;

20 R<sup>4</sup> es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R<sup>21</sup>-alquilo, R<sup>21</sup>-cicloalquilalquilo, R<sup>21</sup>-cicloalquilo, R<sup>21</sup>-arilo o R<sup>21</sup>-arilalquilo;

En un grupo de compuestos preferentes R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> son alquilo o



Los grupos adicionales de los compuestos preferentes de la fórmula I incluyen aquellos en los que:

a)

U es- C (R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>)-

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H

T es un enlace

5

Q es un enlace;

b)

U es- C (R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>)-

R<sup>2</sup>=H

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H o alquilo;

10

c)

T es un enlace

Q es -N(R<sup>5</sup>)-

Y es C

Z es C;

15

d)

T es- C (R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>) -, - O-, o- N (R<sup>5</sup>)-

Q es un enlace

U es- C (R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>)-R<sup>2</sup> = H

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H o alquilo

20

Y es C

Z es C; o

e)

T es -C(R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>)-

Q es NR<sup>5</sup>

25

U es un enlace

R<sup>2</sup> = H

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H o alquilo

Y es C

Z es C.

30

En un grupo adicional de compuestos preferentes:

T es un enlace;

U es un enlace;

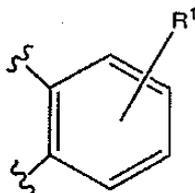
Q es un enlace;

35

Y es C;

Z es C; y

el anillo A incluyendo Y y Z es



R<sup>1</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR<sup>15</sup>,

5 R<sup>2</sup> es H;

R<sup>3</sup> es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R<sup>21</sup>-alquilo, R<sup>21</sup>-cicloalquilalquilo, R<sup>21</sup>-cicloalquilo, R<sup>21</sup>-arilo, R<sup>21</sup>-arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R<sup>21</sup>-heteroarilalquilo, R<sup>21</sup>-heteroarilo, R<sup>21</sup>-heterocicloalquilo o R<sup>21</sup>-heterocicloalquilalquilo; y

10 R<sup>4</sup> es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R<sup>21</sup>-alquilo, R<sup>21</sup>-cicloalquilalquilo, R<sup>21</sup>-cicloalquilo, R<sup>21</sup>-arilo, R<sup>21</sup>-arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R<sup>21</sup>-heteroarilalquilo, R<sup>21</sup>-heteroarilo, R<sup>21</sup>-heterocicloalquilo o R<sup>21</sup>-heterocicloalquilalquilo.

Un grupo adicional de compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que

U es un enlace;

Q es un enlace;

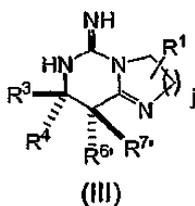
15 T es- C (R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>)-;

Y es N;

Z es C; y

R<sup>2</sup> es H.

20 Un grupo aún más preferente de compuesto de este grupo preferente de compuestos de fórmula son los compuestos de la fórmula:

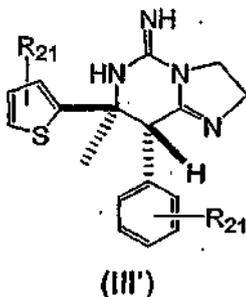


en la que

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H, alquilo, arilo o heteroarilo; y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son H, alquilo, arilo o heteroarilo.

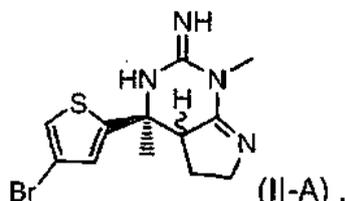
25 Un grupo aún más preferente de compuestos de fórmula III son los de la fórmula:



en la que R<sup>21</sup> es H, alquilo, halo, CN o -OR<sup>24</sup>, en el que R<sup>24</sup> es H, alquilo, arilo o heteroarilo.

Las definiciones especialmente preferentes para R<sup>21</sup> incluyen fenilo en el que el resto de fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo, fenilo opcionalmente sustituido u heteroarilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales en el fenilo opcionalmente sustituido u heteroarilo opcionalmente sustituido son alquilo, halo, CN o -OR<sup>24</sup>, en el que R<sup>24</sup> es H, alquilo, arilo o heteroarilo.

Un compuesto especialmente preferente de fórmula II es:



Los compuestos de fórmula I se pueden fabricar usando procedimientos conocidos en la técnica. Los procedimientos preparativos para preparar materiales de partida y compuestos de fórmula I se muestran a continuación como esquemas de reacción general seguidos de procedimientos específicos, pero los expertos en la técnica reconocerán que también pueden ser adecuados otros procedimientos. En los esquemas y en los ejemplos a continuación, se usan las siguientes abreviaturas: metilo: Me; etilo: Et; propilo: Pr; butilo: Bu; bencilo: Bn; terc-butiloxicarbonilo: Boc o BOC

cromatografía líquida de alta presión: HPLC

15 cromatografía líquida espectrometría de masas: CLEM

cromatografía en capa fina: TLC

cromatografía en capa fina preparativa: PTLC

temperatura ambiente: TA

hora: h

20 minuto: min

tiempo de retención: t<sub>R</sub>

N, N- dimetilformamida: DMF

N- bromosuccinimida: NBS

acetato de etilo: EtOAc

25 metanol: MeOH

ácido trifluoroacético: TFA

trifenilfosfina-Pd(0) unido a polímero: PS-Ph<sub>3</sub>P-Pd

ácido metacloroperbenzoico: mCPBA

cianuro de trimetilsililo: TMSCN

30 diisopropilamida de litio: LDA

clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida: EDCI

diisopropiletilamina: DIEA

azodicarboxilato de diisopropilo: DIAD

Saturado (sat.); anhidro (anhid); peso molecular (MW); mililitro (ml);

35 gramo (g). miligramo (mg); equivalente (eq); día (d); microondas (μW); microlitro (μl);

Todos los datos de RMN se recogen en espectrómetros de RMN de 400 MHz, a menos que se indique de otro modo. Para los ejemplos 1-7, se usó una CL-electropulverización-espectroscopía de masas con una columna C-18 y

MeCN del 5 % al 95 % en agua como fase móvil para determinar la masa molecular y el tiempo de retención. La tabla contiene los compuestos con tiempo de retención / MW observado y/o datos de RMN.

Para los ejemplos 8-21, se informa de los tiempos de retención de HPLC en las condiciones de un gradiente de 6 minutos de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O del 10 % al 90 % con TFA al 0,05 %, 1,0 ml/min de caudal en una columna de fase inversa C18 analítica.

Para la síntesis de cualquier compuesto particular, el experto en la técnica reconocerá que se puede requerir el uso de grupos de protección. Se puede encontrar una descripción de grupos protectores adecuados en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Ed., John Wiley and Sons, New York (1999) por T.W. Greene.

En general, los compuestos en la divulgación se pueden producir por una variedad de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica y por procedimientos conocidos análogos a estos. Los siguientes esquemas de reacción sirven como ejemplos de estos procedimientos e ilustran las rutas para preparar casos específicos; el profesional no está limitado a estos procedimientos.

Un experto en la técnica reconocerá que una ruta estará optimizada dependiendo de la elección de los sustituyentes apéndices. Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que en algunos casos se ha de controlar el orden de las etapas para evitar una incompatibilidad en los grupos funcionales.

Los compuestos preparados se pueden analizar para determinar su composición y pureza así como caracterizarlos por técnicas analíticas estándar, tales como, por ejemplo, análisis elemental, RMN, espectroscopía de masas y espectros IR.

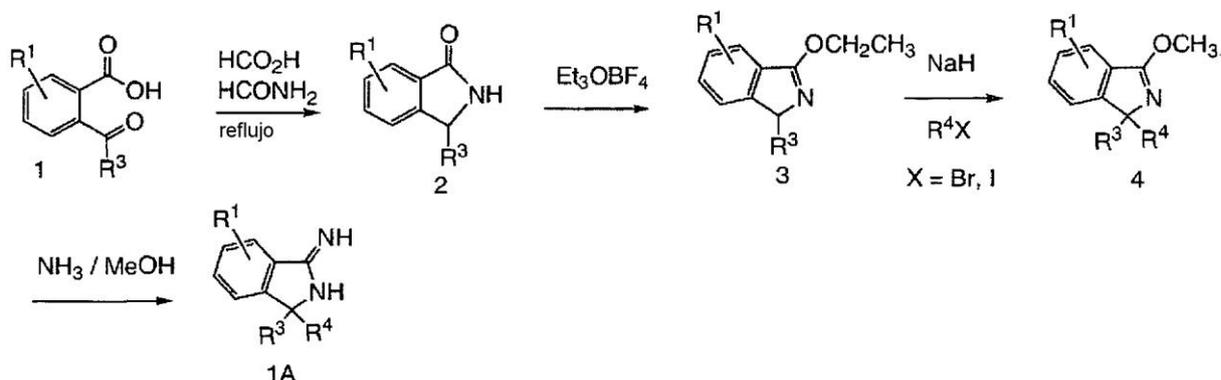
Un experto en la técnica reconocerá que los reactivos y disolventes usados normalmente se pueden seleccionar de varios reactivos y disolventes bien conocidos en la técnica por ser equivalentes eficaces. Por tanto, cuando se menciona un disolvente o reactivo específico; significa un ejemplo ilustrativo de las condiciones deseables para un esquema de reacción particular y en las preparaciones y ejemplos descritos a continuación.

#### Procedimientos generales de preparación de los compuestos de la fórmula I

En el siguiente esquema de reacción, cada variable puede ser un resto dentro de la definición de esa variable.

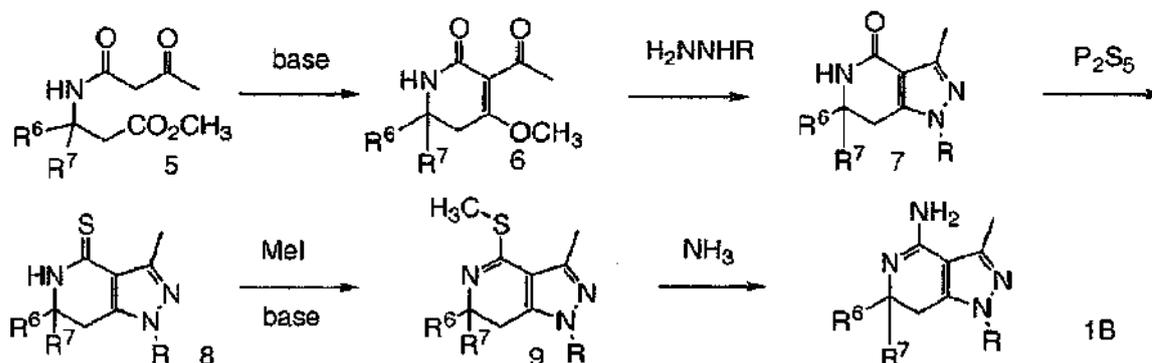
Los compuestos de fórmula IA se pueden sintetizar de acuerdo con el esquema de reacción I. El compuesto **1** se hace reaccionar con HCO<sub>2</sub>H y HCONH<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto **2**. El compuesto **2** se hace reaccionar a continuación con Et<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> para dar el compuesto **3**. El compuesto **3** se hace reaccionar a continuación con hidruro de sodio y el haluro R<sup>4</sup>X, en el que X puede ser, por ejemplo Br o I para proporcionar el compuesto **4**. El compuesto IA se forma haciendo reaccionar el compuesto **4** con amoníaco y metanol.

#### Esquema de reacción 1



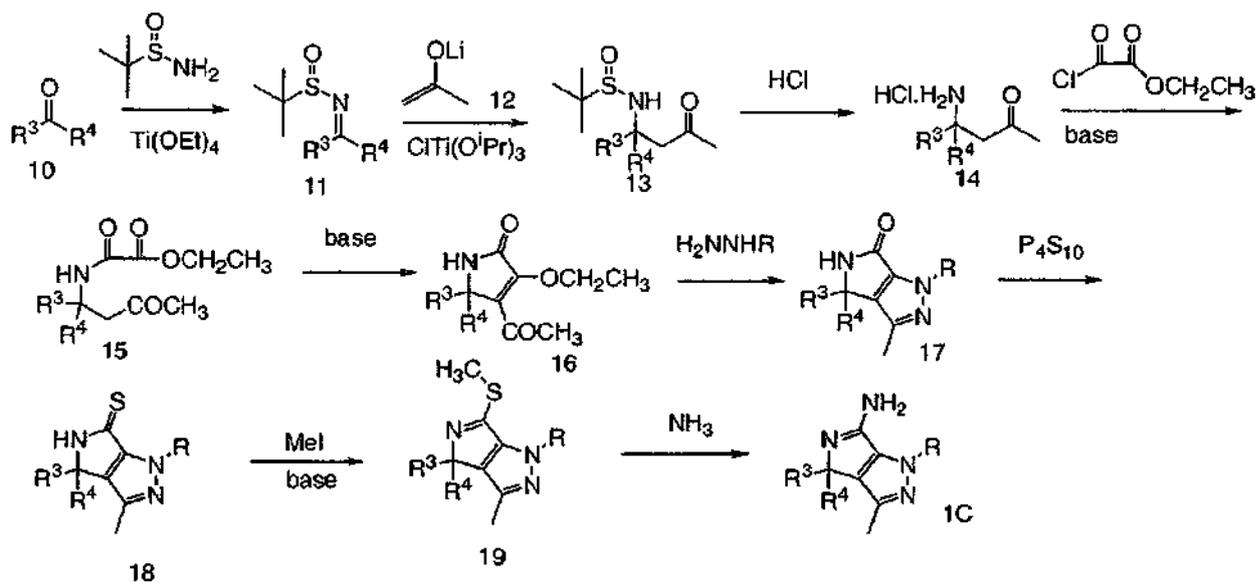
Los compuestos de fórmula IB se pueden preparar por el esquema de reacción 2. El compuesto **5**, preparado haciendo reaccionar cloruro de acetoacetilo con un beta-aminocarboxilato de metilo, se hace reaccionar con una base tal como metóxido de sodio en metanol para dar el compuesto **6**. El compuesto **6** se hace reaccionar con H<sub>2</sub>NNHR para dar el compuesto **7**. El compuesto **7** se hace reaccionar con pentasulfuro de fósforo para dar el compuesto **8**, que se hace reaccionar a continuación con yoduro de metilo y una base para dar el compuesto **9**. El compuesto **9** se hace reaccionar con amoníaco para dar un compuesto de 1B.

## Esquema de reacción 2



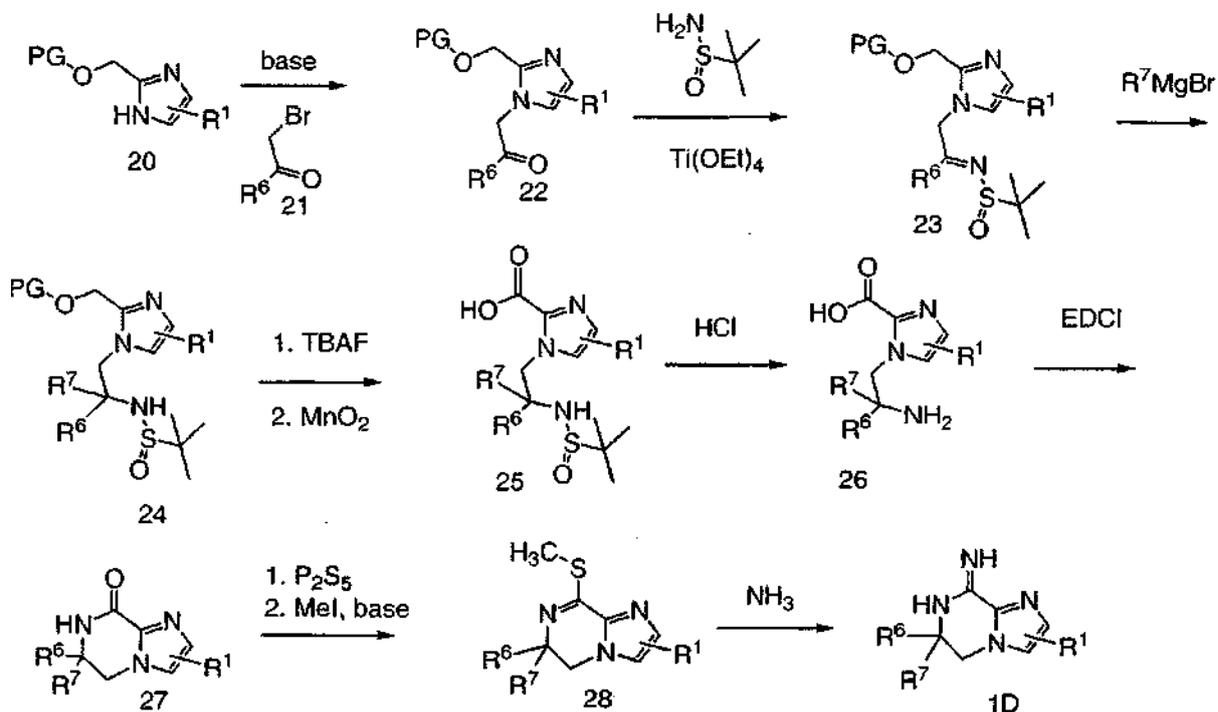
5 Los compuestos de fórmula 1C se pueden preparar siguiendo el esquema de reacción 3 comenzando con cetona **10** y haciéndola reaccionar con 2-metil-2-propanosulfonamida y etóxido de titanio (IV) da el compuesto **11**. El compuesto **11** se hace reaccionar a continuación con el compuesto **12** y  $\text{ClTi}(\text{O-}i\text{Pr})_3$  para dar el compuesto **13**, que se hace reaccionar a continuación con un ácido mineral, tal como HCl para proporcionar el compuesto **14**. El compuesto **14** se hace reaccionar con cloroacetato de etilo y una base tal como piridina para proporcionar el compuesto **15**, que a continuación se cicla en una base tal como etóxido de sodio en etanol para formar el compuesto **16**. El compuesto **16** se hace reaccionar con  $\text{H}_2\text{NNHR}$  para dar el compuesto **17**. La reacción del compuesto **17** con pentasulfuro de fósforo da el compuesto **18**. El compuesto **18** se hace reaccionar a continuación con yoduro de metilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio para dar el compuesto **19**. El compuesto **19** se hace reaccionar a continuación con amoníaco para dar un compuesto de fórmula 1C.

## Esquema de reacción 3



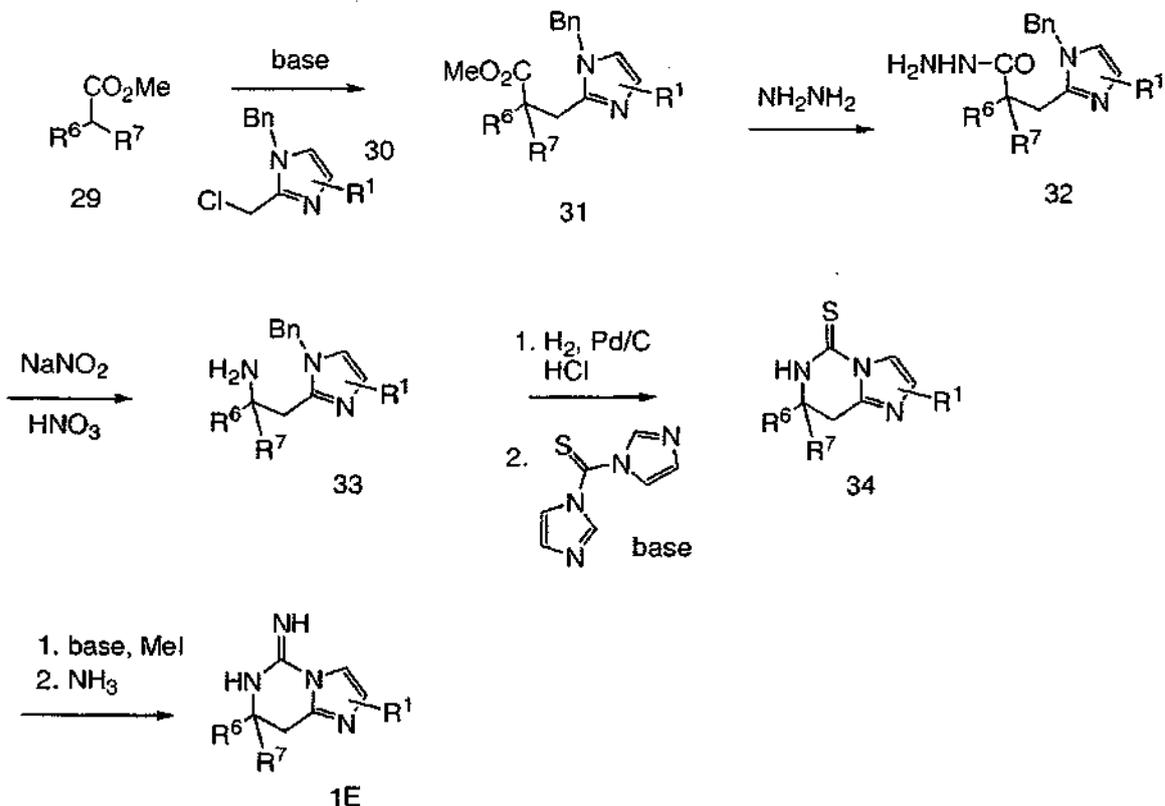
15 Los compuestos de fórmula 1 D se pueden fabricar siguiendo la síntesis explicada en el esquema de reacción 4. El compuesto **20** (descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (1999), 7 (8), 1665-1682, donde  $\text{R}^1 = \text{H}$  y  $\text{PG} = t\text{-butildimetilsililo}$ ) se hace reaccionar con cetona **21** en base para proporcionar el compuesto **22**. En este esquema de reacción PG es un grupo protector, tal como un resto TBDMS ("t-butildimetilsililo"). El compuesto **22** se hace reaccionar a continuación con 2-metil-2-propanosulfonamida y etóxido de titanio (IV) para dar el compuesto **23**. La reacción del compuesto **23** con  $\text{R}^7\text{MgBr}$  proporciona el compuesto **24**. El compuesto **25** se forma haciendo reaccionar el compuesto **24** en primer lugar con fluoruro de tetrabutilamonio ("TBAF") y a continuación con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso. La reacción del compuesto **25** con un ácido mineral tal como HCl da el compuesto **26**, que a continuación se cicla al compuesto **27** con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ("EDCI"). El compuesto **27** se hace reaccionar en primer lugar con pentasulfuro de fósforo y a continuación yoduro de metilo en base para dar el compuesto **28**. Los compuestos de fórmula 1 D se forman a partir del compuesto **28** por la reacción del compuesto **28** con amoníaco.

## Esquema de reacción 4



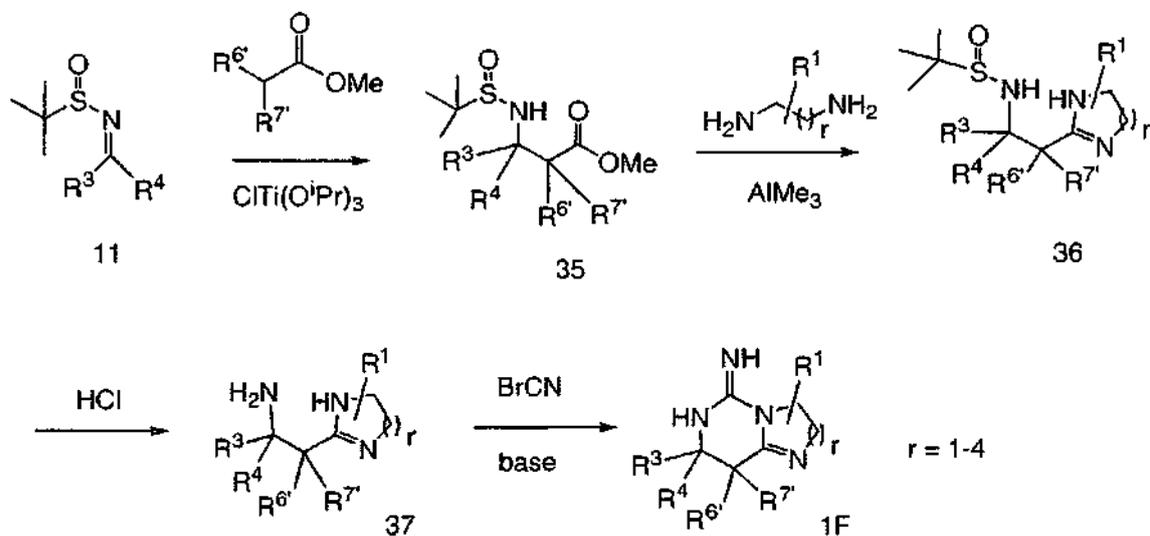
- El esquema de reacción 5 explica una síntesis para preparar compuestos de fórmula 1E. El compuesto **29** se hace reaccionar con el compuesto **30** en presencia de una base tal como hexametildisilazano de litio para dar el compuesto **31** en el que Bn es bencilo. El compuesto **31** que se hace reaccionar con hidrazina da el compuesto **32**, que se hace reaccionar a continuación con nitrito de sodio en un ácido, tal como ácido nítrico, para dar el compuesto **33**. La reacción del compuesto **33** con hidrógeno y paladio sobre carbono en presencia de un ácido, tal como HCl, seguido de reacción con 1,1"-tiocarbonildiimidazol y una base tal como trietilamina da el compuesto **34**. Los compuestos de fórmula 1 E se forman a partir del compuesto **34** haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto **34** con yoduro de metilo en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, y a continuación con amoníaco.

Esquema de reacción 5



- 5 Los compuestos de fórmula 1 F se preparan como se explica en el esquema de reacción 6. La reacción de un éster con sulfonilimina 11 y  $CITi(O^iPr)_3$  proporciona el compuesto 35. La condensación de 35 con una diamina y trimetilaluminio ( $AlMe_3$ ) proporciona el compuesto 36. La hidrólisis del compuesto 36 con  $HCl$  da el compuesto 37. La reacción del compuesto 37 con bromuro de cianógeno da los compuestos de fórmula 1 F.

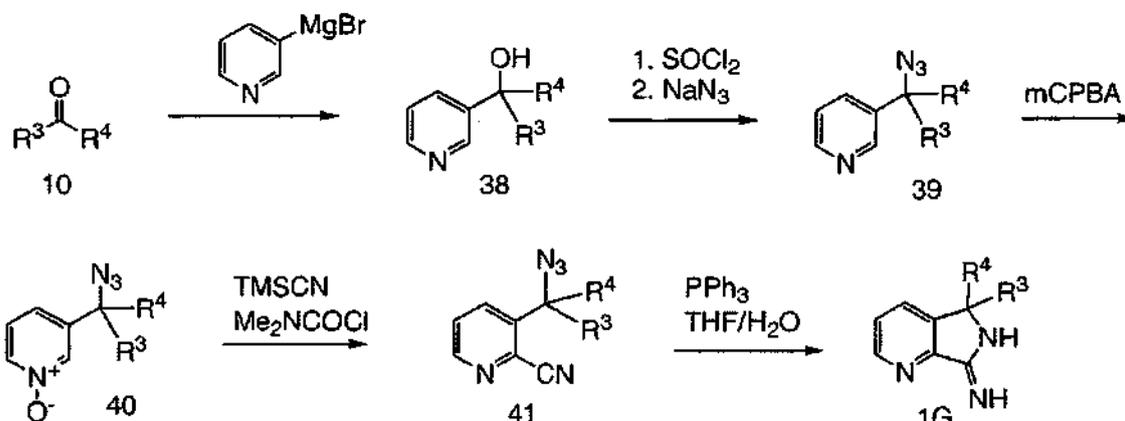
Esquema de reacción 6



- 10 Los compuestos de fórmula 1 G se pueden preparar como se describe en el esquema de reacción 7. La adición de bromuro de 3-piridilmagnesio a la cetona 10 proporciona el aducto 38. La reacción de 3 con cloruro de tionilo y el desplazamiento del cloruro intermedio por azida de sodio proporciona el derivado azido 39. El compuesto 39 se

oxida por mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico) para dar N-óxido **40**. La reacción de **40** con TMSCN (cianuro de trimetilsililo) en presencia de cloruro de dimetilcarbamilo da la cianopiridina **41**. La reducción de **41** con PPh<sub>3</sub> (trifenilfosfina) proporciona los compuestos de fórmula 1G.

## Esquema de reacción 7

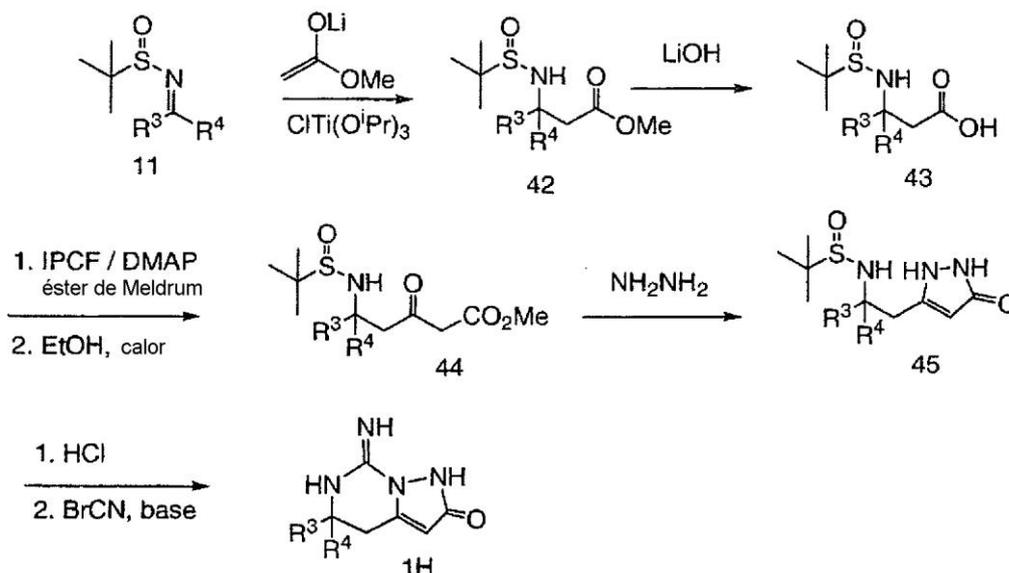


5

En el esquema de reacción 8, la sulfonilimina **11** se hace reaccionar con un enolato derivado de acetato de metilo en presencia de CITi(OiPr)<sub>3</sub> para proporcionar el aducto **42**. La hidrólisis del éster metílico de **42** da el ácido **43**, que se convierte en cetoéster **44** por reacción con cloroformato de isopropenilo (IPCF) en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y ácido de Meldrum, seguido de calentamiento. La condensación de **44** con hidrazina da **45**, que se hidroliza con HCl para proporcionar una amina, que se trata con bromuro de cianógeno en presencia de una base para proporcionar los compuestos de fórmula 1H.

10

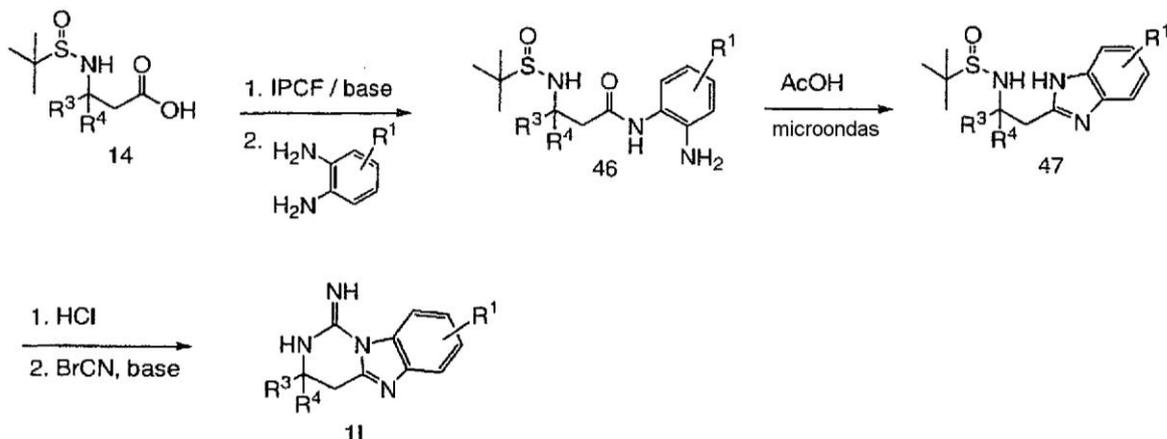
## Esquema de reacción 8



La preparación de los compuestos de fórmula 1I se describe en el esquema de reacción 9. El ácido **14** se condensa con una o-fenilendiamina en presencia de IPCF y una base para dar la amida **46**. La ciclodeshidratación de **46** por reacción con ácido acético (AcOH) en condiciones de microondas da bencimidazol **47**. El grupo sulfonilo de **47** se hidroliza por HCl y el derivado de diamina resultante se condensa con BrCN para dar los compuestos de fórmula 1I.

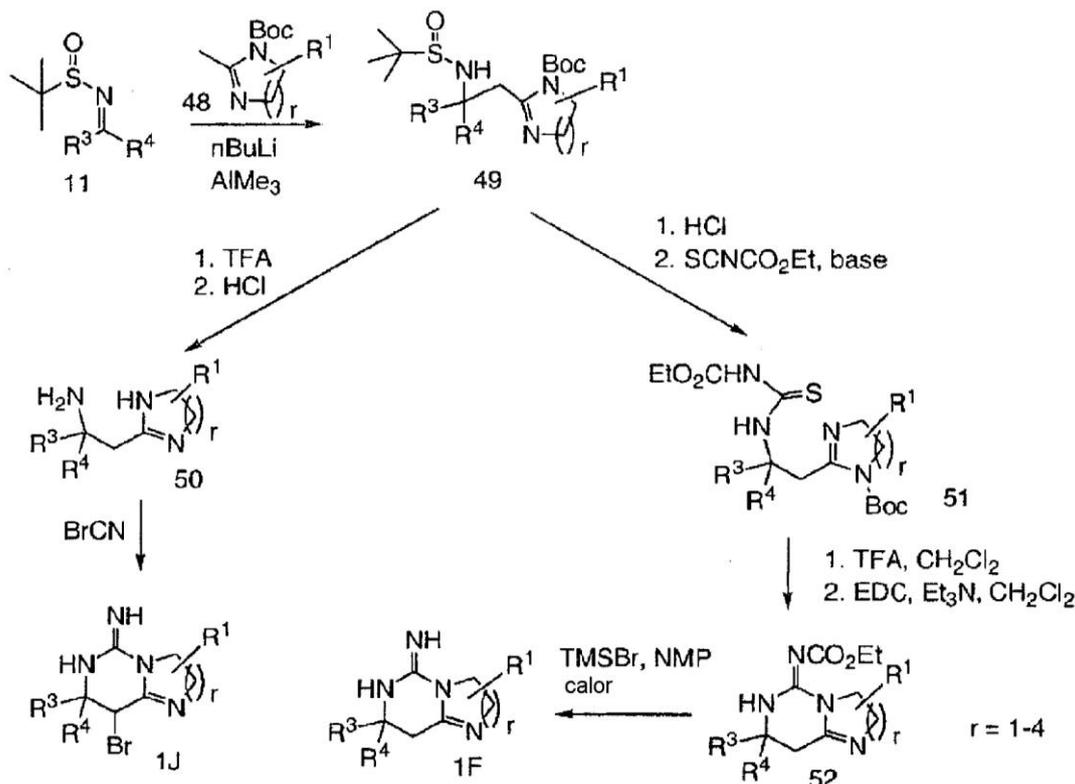
15

Esquema de reacción 9



5 Los compuestos de fórmula 1J y 1F se pueden producir por el procedimiento explicado en el esquema de reacción 10. La reacción de sulfonilimina 11 con un anión derivado de una amidina cíclica sustituida con metilo 48 en presencia de trimetilaluminio (AlMe<sub>3</sub>) proporciona el aducto 49. El tratamiento de 49 con TFA para retirar el grupo protector Boc se sigue de la escisión del grupo sulfínico para dar 50. La condensación de 50 con BrCN proporciona los compuestos de fórmula 1J. De forma alternativa, la hidrólisis del grupo sulfínico de 49 con HCl se sigue de la reacción con isotiocianatoformato de etilo en presencia de una base para dar el derivado de tiourea 51. Al someter el 10 51 a TFA para retirar el grupo Boc seguido de la formación de guanidina intramolecular mediada por EDC (clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida) y trietilamina (Et<sub>3</sub>N) da 52. La escisión del carbamato de 52 por TMSBr (bromuro de trimetilsililo) da los compuestos de fórmula 1 F.

Esquema de reacción 10



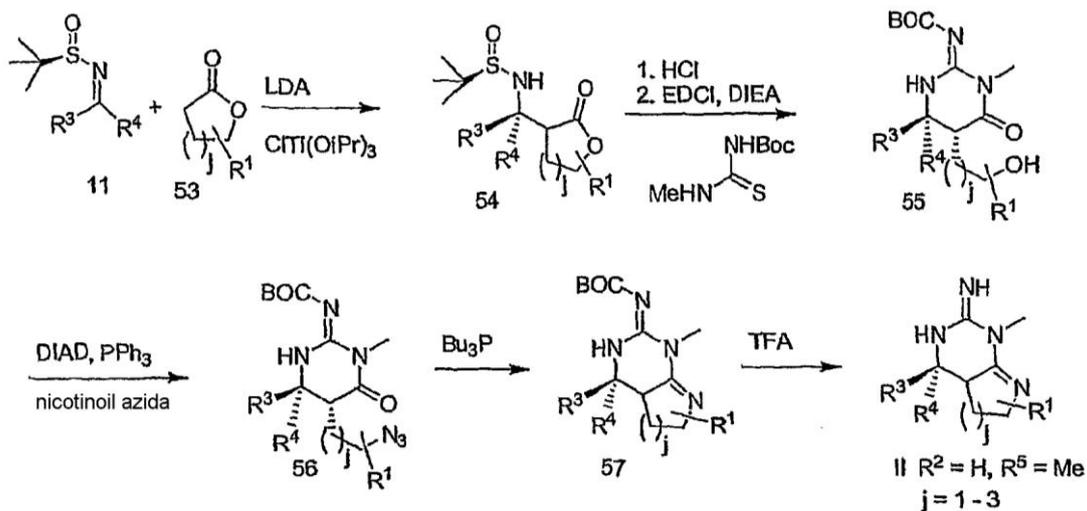
15 Procedimientos generales de preparación de los compuestos de fórmula II

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar como se explica en el esquema 11. La adición de un precursor apropiado, por ejemplo un anión de lactona 53, a sulfonilimina 11, proporciona el producto de adición 54. El

tratamiento de **54** con HCl para escindir el grupo sulfínilo, seguido de acoplamiento con N-Boc-N'-metiltiourea con EDCI proporciona el producto imino cíclico **55**. El grupo hidroxilo de **55** se puede convertir a una azida **56** por tratamiento con azida en condiciones de Mitsunobu. La reacción Aza-Wittig de **56** con Bu<sub>3</sub>P proporciona la estructura bicíclica **57**, que tras el tratamiento con TFA proporciona los compuestos de fórmula II en los que R<sup>2</sup> = H y R<sup>5</sup> = Me.

5

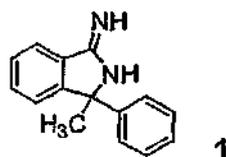
## Esquema de reacción 11



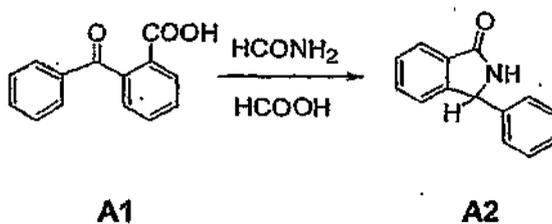
Los siguientes ejemplos preparativos están destinados a ilustrar, pero no limitar, el ámbito de la presente divulgación.

## Ejemplos preparativos

## 10 Ejemplo de compuesto 1



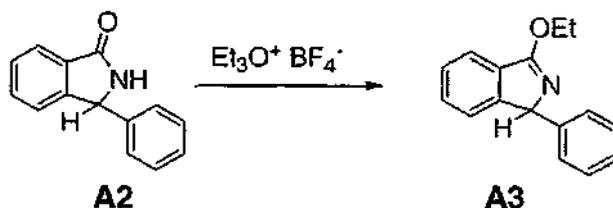
Etapa 1



Una mezcla de ácido 2-benzoilbenzoico **A1** (11,3 g, 50 mmol) en ácido fórmico (54 g, 1,2 mol) y formamida (29,7 g, 0,66 mol) se calentó a reflujo durante 22 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con hielo-H<sub>2</sub>O y se secó a vacío para dar **A2** (10,1 g, 97 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): δ=7,77 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 6H), 5,78 (s, 1H). EM m/e 210 (M+H)<sup>+</sup>.

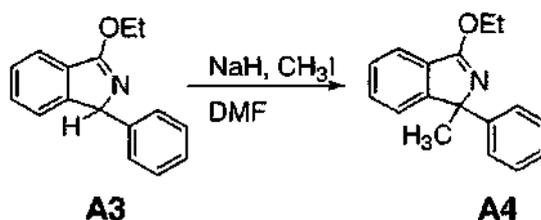
15

## Etapa 2



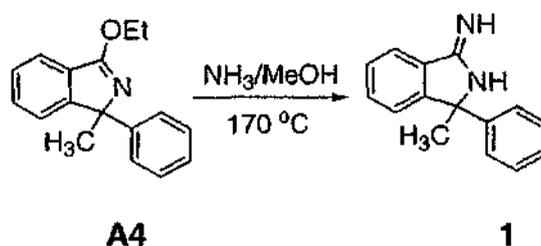
5 En analogía con el procedimiento publicado (M. Eberle y W.J. Houlihan, Tetrahedron Lett., 1970, 36, 3167), una suspensión de **A2** (2,09 g, 10,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (60 ml) se trató con tetrafluoroborato de trietiloxonio 1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml, 12,0 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 22 h. La reacción se desactivó con carbonato de sodio saturado (50 ml) y se agitó vigorosamente durante 0,5 h. La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) y se concentró. El residuo se purificó por  
 10 cromatografía en columna (gel de sílice, elución con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el producto **A3** (900 mg, 38 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7,56$  (m, 1 H), 7,20- 7,35 (m, 8H), 5,66 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 1,45 (m, 3H). EM *m/e* 238 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 3



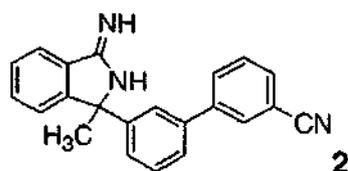
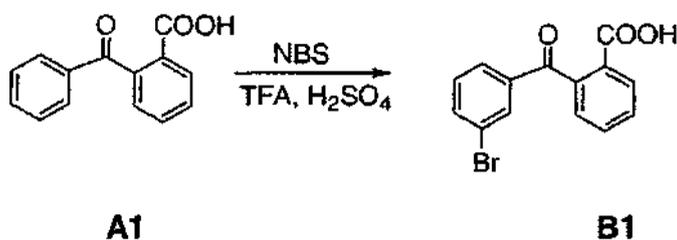
15 En analogía con el procedimiento publicado (M.K. Eberle y col., J. Org. Chem., 1977, 42, 894), a un matraz purgado con  $\text{N}_2$  se le añadió NaH (60 % en aceite mineral, 44 mg, 1,1 mmol) y DMF anhidro (3 ml). Después de que se purgara el matraz con argón, se le añadió una solución de **A3** (237 mg, 1,0 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 5 min. A continuación, se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (213 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml), a continuación se desactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, a continuación se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó por  
 20 cromatografía en columna (gel de sílice, elución con hexano) para dar el producto **A4** (220 mg, 88 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7,48$  (m, 1 H), 7,16- 7,39 (m, 8H), 4,51 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,45 (m, 3H). EM *m/e* 252 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 4



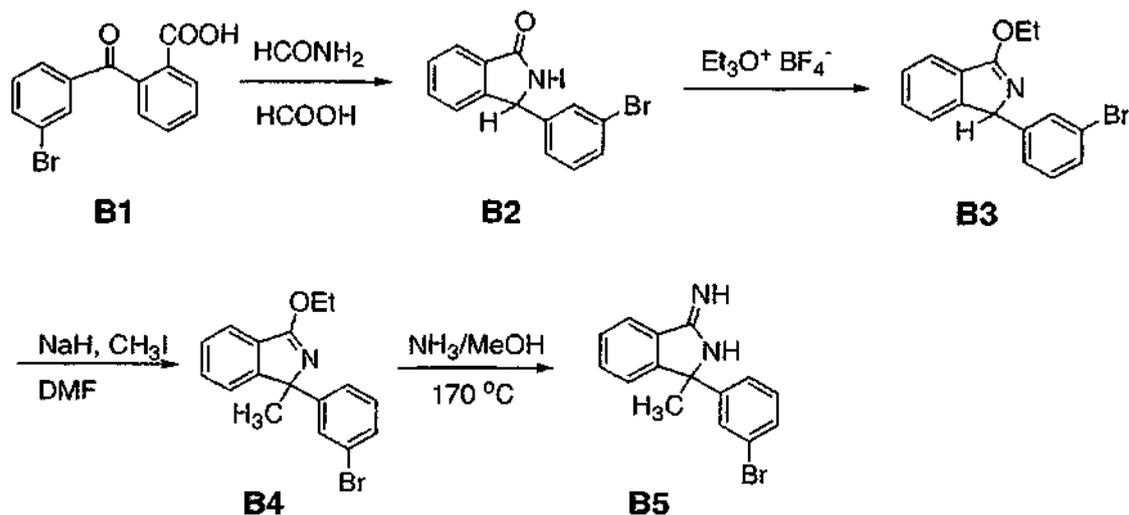
25 Una solución de **A4** (70 mg, 0,28 mmol) en 7 N  $\text{NH}_3$ / MeOH (15 ml) se calentó a 170 °C en un reactor a alta presión durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró. La purificación por PTLC (MeOH al 10 % (2M  $\text{H}_3$ ) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , desarrollado 3 veces) dio el producto **1** (17 mg, 27 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=7,68$  (m, 1H), 7,31- 7,39 (m, 5H), 7,13-7,22 (m, 3H), 1,77 (s, 3H). CLEM  $t_R=2,63$  min *m/e* 223 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de compuesto 2

Etapa 1

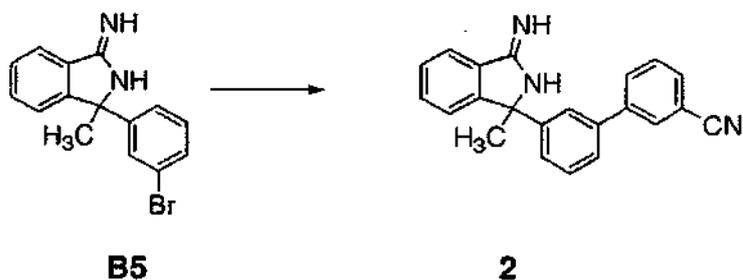
5 A una solución de ácido 2-benzoilbenzoico **A1** (11,3 g, 50,0 mmol) en TFA (60 ml) se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (12 ml). A continuación, se añadió NBS (13,3 g, 75,0 mmol) a TA durante 10 min. La mezcla se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en ~100 g de hielo-H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc (200 ml x5). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (200 mLx3) y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Al residuo se le añadieron 100 ml de H<sub>2</sub>O fría. El producto (13,2 g) se obtuvo por filtración. La CLEM mostró que un ~62 % del producto deseado **B1**, un 12 % de productos de dibromo y un 23 % del material de partida estaban en la mezcla. CLEM t<sub>R</sub>=2,93 min m/e 305 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Etapa 2

En analogía con la secuencia de reacciones descritas en el ejemplo 1, **B1** se convirtió a **B5**. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ=7,68 (m, 1H), 7,28-7,43 (m, 6H), 7,14 (t, 1H, J = 8Hz), 1,73 (s, 3H). CLEM t<sub>R</sub>=2,95 min m/e 303 (M+H)<sup>+</sup>.

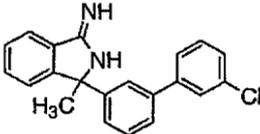
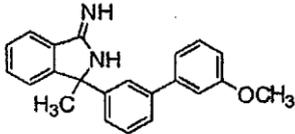
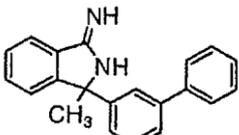
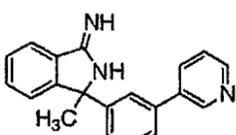
15 Etapa 6



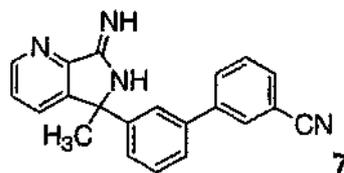
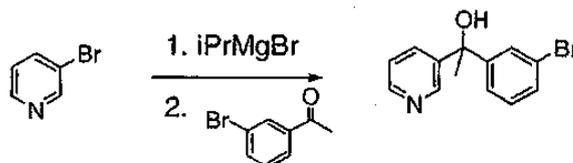
Una mezcla de **B5** (30mg, 0,10 mmol), ácido 3- cianofenilborónico (22 mg, 0,15 mmol),  $K_2CO_3$  (28 mg, 0,20 mmol), y PS- $Ph_3P$ -Pd (0,1 mmol/g, 50mg, 0,005 mmol) en etanol (1 ml) y  $H_2O$  (0,1 ml) se desgasificó con  $N_2$  y a continuación, se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 20 min. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por PTLC (10 % (2M  $NH_3$  MeOH) / $CH_2Cl_2$ ) para dar **2** (23 mg, 71 %). RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ =7,70- 7,75 (m, 2H), 7,41- 7,56 (m, 10H), 1,86 (s, 3H). CLEM  $t_R$ =3,14 min  $m/e$  324 (M+H) $^+$ .

Por analogía con los procedimientos del ejemplo 2, se prepararon los siguientes compuestos:

Tabla 1

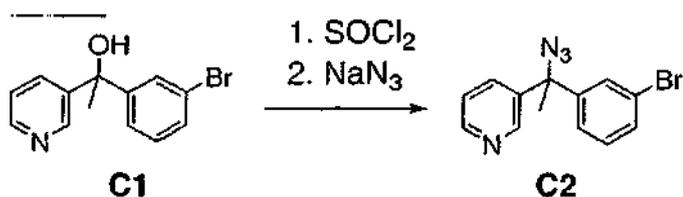
Ejemplo	Estructura	Espectro de masas
3		EM $m/e$ 333 (M+H) $^+$
4		EM $m/e$ 329 (M+H) $^+$
5		EM $m/e$ 299 (M+H) $^+$
6		EM $m/e$ 300 (M+H) $^+$

## Ejemplo de compuesto 7 (no de la invención)

10 Etapa 1**C1**

A una solución de 3-bromopiridina (7,9 g, 50 mmol) en THF (50 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 2M en THF (22,5 ml, 45 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se añadió 3-bromoacetofenona (9,95 g, 50,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h y se desactivó con  $NH_4Cl$  saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $NaHCO_3$  saturado y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de 0-70 % EtOAc/ Hexanos) para dar el producto **C1** (1,68 g, 13 %). EM (M+H): 278, 280

Etapa 2



5 Una mezcla del producto de la etapa 1 **C1** (1,26 g, 4,53 mmol) y cloruro de tionilo (0,595 g, 5,00 mmol) en tolueno anhidro (12 ml) se agitó a 80 °C durante 45 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (10 ml). Se añadió azida de sodio (0,878 g, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml), Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el producto en bruto **C2** (1,05 g). EM (M+H): 303, 305

### Etapa 3



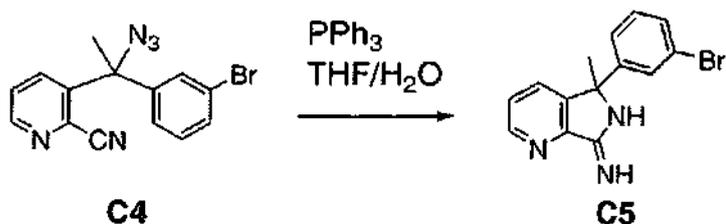
10 Una mezcla del producto **C2** (190 mg, 0,629 mmol) y mCPBA (155 mg, 0,692 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se agitó durante 80 minutos. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gradiente del 0-2 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el producto **C3** (210 mg, 100 %). EM (M+H): 319, 321.

### Etapa 4



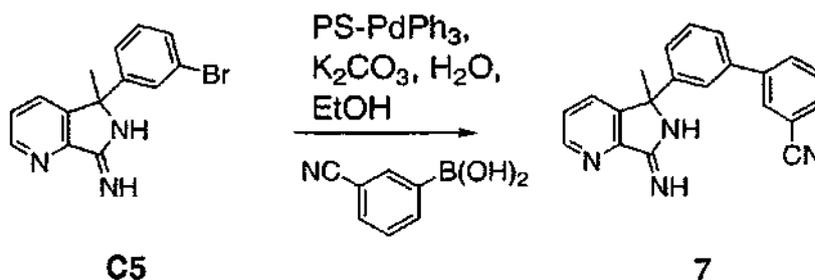
15 A una solución del producto de la etapa 3 **C3** (210 mg, 0,629 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (5 ml) se le añadió TMSCN (103 mg, 1,04 mmol) y cloruro de dimetilcarbamilo (112 mg, 1,04 mmol). La solución se calentó hasta 80 °C en un tubo sellado durante 3,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gradiente 0-15 % EtOAc/ Hexanos) para dar el producto **C4** (40 mg, 19 %). EM (M+H): 328, 330

### Etapa 5



25 A una solución del producto de la etapa 4 **C4** (40 mg, 0,12 mmol) en THF (2,5 ml) y agua (75 µl) se le añadió trifetilfosfina (54 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h y se añadió trimetilfosfina 1 M (0,4 ml). La mezcla se agitó durante 16 h y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (10 % 2M NH<sub>3</sub>/ MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el producto **C5** (27 mg, 74 %). EM (M+H): 302, 304.

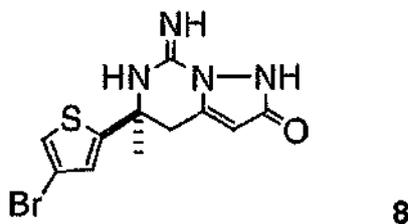
### Etapa 6



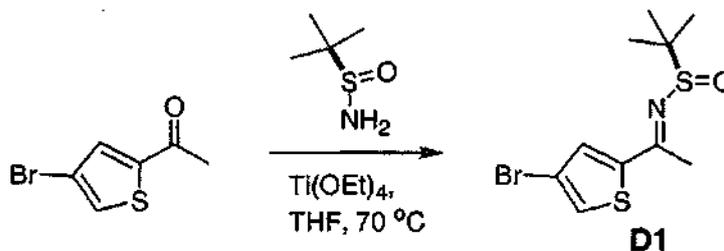
- 5 Una mezcla del producto de la etapa 5 **C5** (13 mg, 0,043 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (9,5 mg, 0,065 mmol), carbonato de potasio (12 mg, 0,086 mmol), y PS-PPh<sub>3</sub>-Pd (22 mg, 0,0022 mmol) en agua (0,1 ml) y EtOH (1 ml) se calentó hasta 110 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por TLC preparativa (10 % 2M NH<sub>3</sub>/MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el producto **7** (10 mg, 72 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (m, 1 H), 7,79 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 1,90 (s, 3H).

CLEM TA=2,64 min, M+H=325

#### Ejemplos de compuesto 8 (no de la invención)

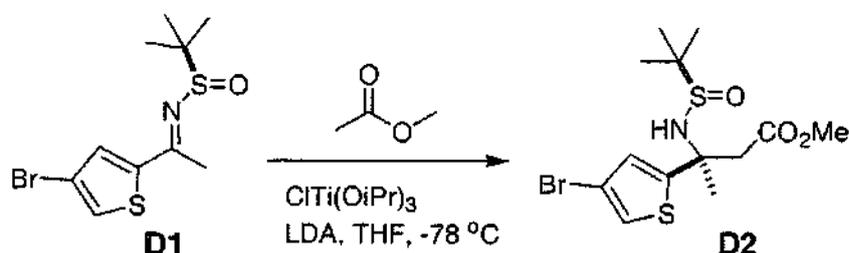


#### 10 Etapa 1



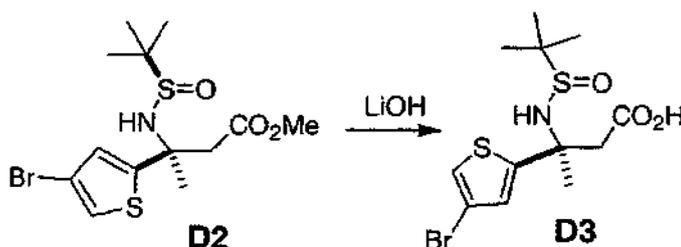
- 15 A una solución de (R) = (+)-2-metil-2-propanosulfonamida (5,0 g, 41 mmol, 1 eq) y 1-(4-bromo-2-tienil)etan-1-ona (9,3 g, 45 mmol, 1,1 eq) en THF anhidro (70 ml) a temperatura ambiente se le añadió Ti(OEt)<sub>4</sub> (17,3 ml, 82,6 mmol, 2 eq). La mezcla se calentó a 70 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 70 ml de salmuera con agitación vigorosa. La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). El filtrado se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo con hexano/ EtOAc (5: 1) para dar 10,1 g (80 %) de **D1** como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,39 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,3 (s, 9H). EM (ESI): MH<sup>+</sup> = 309,7. HPLC t<sub>R</sub> = 7,1 min.

#### 20 Etapa 2



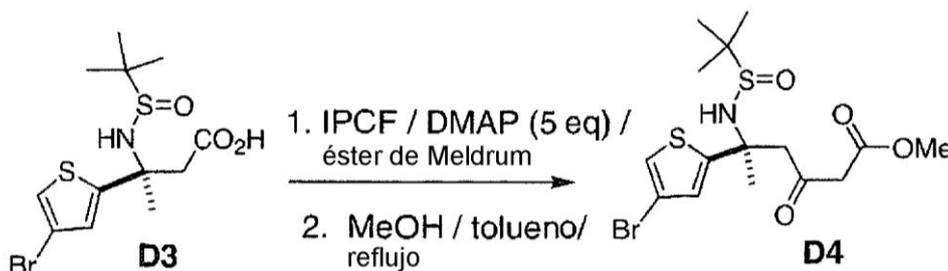
A una solución de acetato de metilo (5,15 ml, 64,8 mmol, 2 eq) en THF (5 ml), LDA (2M en heptano/THF, 34 ml, 68 mmol, 2,1 eq) se le añadió gota a gota una jeringa a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, una solución de CITi (Oi-Pr)<sub>3</sub> (32,5 ml, 136 mmol, 4,2 eq) en THF (90 ml) se añadió gota a gota para formar una solución de enolato coloreada de naranja. Después de agitar durante otros 30 min, una solución de **D1** (10,0 g, 32,4 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) se añadió gota a gota por medio de una jeringa. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h y la TLC mostró que no quedaba material de partida. Se añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 eq) y la suspensión se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se agitó durante 10 min. A continuación, la mezcla se repartió entre H<sub>2</sub>O (100 ml) y EtOAc (150 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar un aceite marrón. La cromatografía en gel de sílice usando un 50 % EtOAc/hexanos como eluyente dio 7,82 g (63 %) de **D2** como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,14 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 5,8 (s.a., 1 H), 3,66 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,3 (s, 9H). EM (ESI): MH<sup>+</sup> = 383,7. HPLC t<sub>R</sub> = 7,05 min.

### Etapa 3



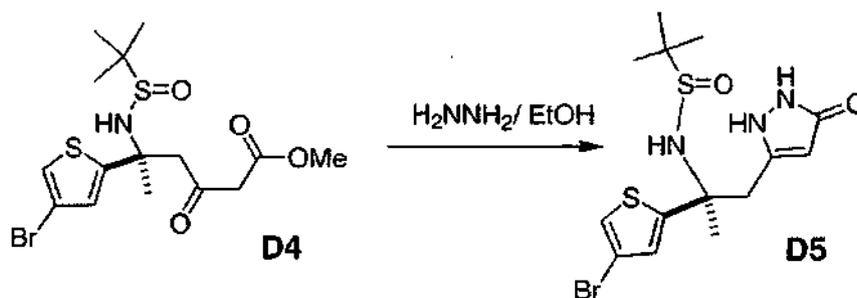
A una solución de **D2** (2,6 g, 6,8 mmol) en 5 ml de MeOH/H<sub>2</sub>O (3:2 v/v) se le añadió LiOH (0,49 g, 20 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 15 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se filtró a través de una columna de sílice corta. El eluyente se recogió y se concentró para dar 2,2 g (88 %) de **D3** como un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,05 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 2,81 (m, 2H), 1,66 (s.a., 3H), 1,20 (m, 9H). EM (ESI): MH<sup>+</sup> = 369,7. HPLC t<sub>R</sub> = 6,2 min.

### Etapa 4



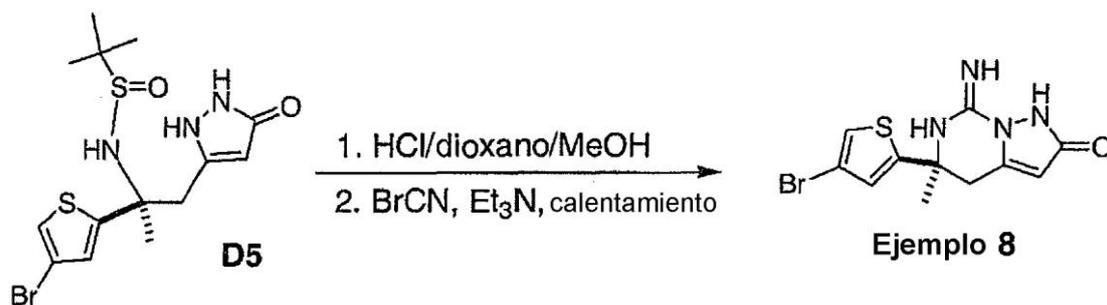
A una solución de cloroformato de isoprenilo (0,62 ml, 3,5 mmol) en anhidro CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de **D3** (1,0 g, 2,7 mmol, 1 eq), DMAP (1,66 g, 15,6 mmol, 5 eq), y ácido de Meldrum (0,47 g, 3,2 mmol, 1,2 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 ml) a -5 °C. Después de agitar a -5 °C durante 2 h, la mezcla resultante se lavó con KHSO<sub>4</sub> al 5 %, agua, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró a vacío para dar 1,45 g de un aceite amarillo. El aceite se disolvió en 20 ml de tolueno y 5 ml de MeOH y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando 1:2 EtOAc/hexano como eluyente para dar 1,31 g (88 %) de **D4** como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,06 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 3,71 (s, 3H), 3,49-3,32 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,24 (s, 9H). EM (ESI): MH<sup>+</sup> = 425,7. HPLC t<sub>R</sub> = 6,9 min.

### Etapa 5



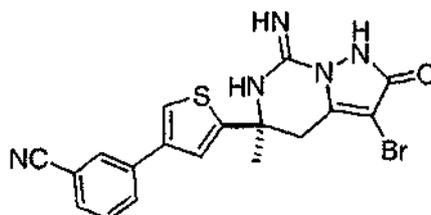
5 A una solución de **D4** (0,093 g, 0,22 mmol, 1 eq) en etanol (0,5 ml) se le añadió hidrazina (0,02 ml, 0,44 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó para dar 0,090 g (99 %) de **D5** como un aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,1 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 5,6 (s.a., 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,24 (s.a., 1 H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,81 (s.a., 1 H), 1,76 (s, 3H), 1,29 (s.a., 9H). EM (ESI):  $\text{MH}^+ = 407,7$ , HPLC  $t_R = 5,5$  min.

#### Etapa 6



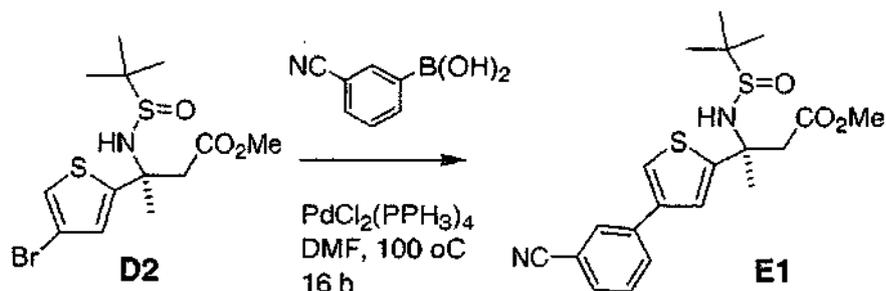
10 A una solución de **D5** (0,90 g, 0,22 mmol, 1 eq) en MeOH (2,5 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4N en dioxano (3,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 1,2 ml de MeOH. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se concentró a presión reducida para dar 0,098 g (100 %) de sal de HCl de (S)-3-(2-amino-2-(4-bromotiofen-2-il)propil)-1,2-dihidropirazol-5-ona como un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,72 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 5,63 (s, 1H), 3,70-3,6 (m, 2H), 3,4 (s.a., 2H), 2,05 (s.a., 1 H), 2,00 (s.a., 1H), 1,76 (s, 3H). EM (ESI):  $\text{MH}^+ = 303,8$ . HPLC  $t_R = 1,5$  min. Una solución de sal de HCl de (S)-3-(2-amino-2-(4-bromotiofen-2-il)propil)-1,2-dihidropirazol-5-ona (0,044 g, 0,15 mmol) en EtOH (3 ml) se trató con BrCN (0,022 g, 0,20 mmol, 1,4 eq) a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 0,030 g (53 %) del **ejemplo 8** como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,72 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 5,63 (s, 1 H), 3,70-3,6 (m, 2H), 3,4 (s.a., 2H), 2,05 (s.a., 1 H), 2,00 (s.a., 1H), 1,76 (s, 3H) d. EM (ESI):  $\text{MH}^+ + 1 = 329,8$ . HPLC  $t_R = 1,2$  min.

#### Ejemplo de compuesto 9 (no de la invención)



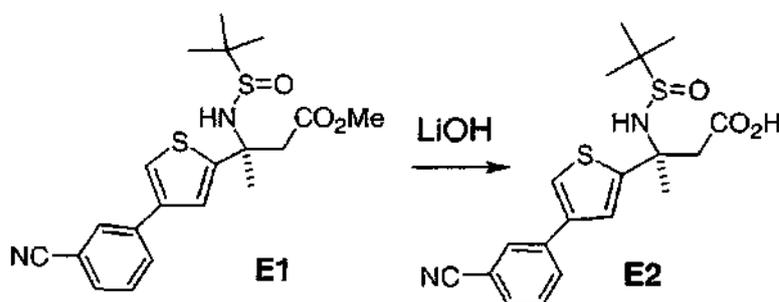
Ejemplo 9

## Etapa 1



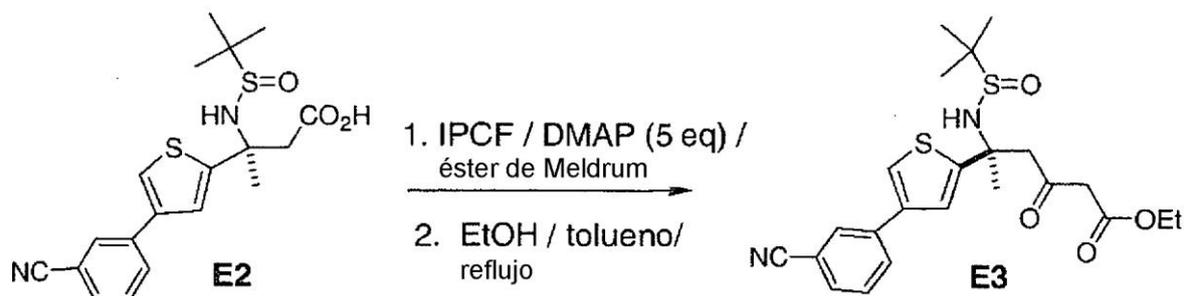
5 Una mezcla de **D2** (500 mg, 1,3 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (385 mg, 2,6 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (92 mg, 0,13 mmol) y carbonato de potasio (7,8 mmol, 1,1 g) en 25 ml de N, N-dimetilformamida se calentó a 100 °C en argón durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna (hexanos/EtOAc 1: 3) para proporcionar 307 mg (58 %) de **E1** como un sólido marrón. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,78 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,18 (s, 1 H), 5,82 (s, NH), 3,63 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). EM (ESI):  $\text{MH}^+$  = 405,4. HPLC  $t_R$  = 7,3 min

## 10 Etapa 2



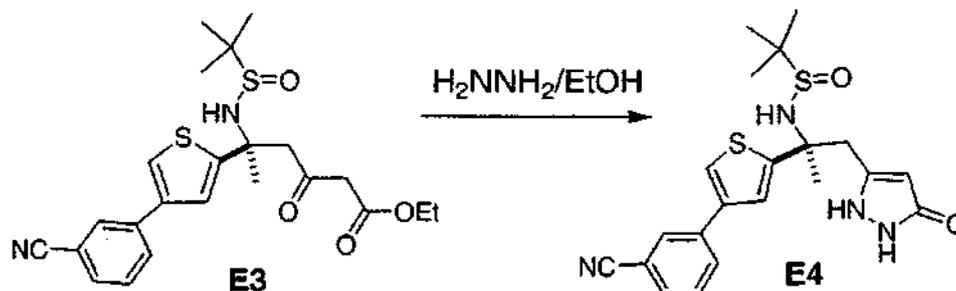
Si siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 8, la hidrólisis de **E1** proporcionó **E2** como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,94 (s.a., 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,54-7,37 (m, 2H), 7,33 (s, 1 H), 2,81 (m, 2H), 1,83 (s.a., 3H), 1,21 (m, 9H). EM (ESI):  $\text{MH}^+$  = 390,7. HPLC  $t_R$  = 6,6 min.

## 15 Etapa 3



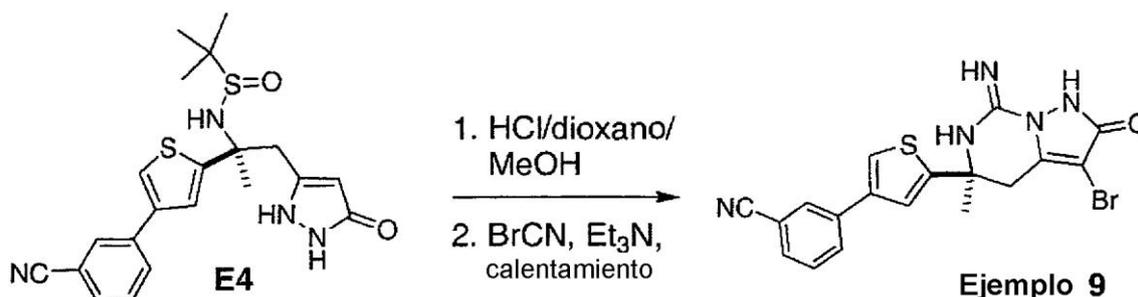
20 Si siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 8, **E3** (0,61 g, rendimiento del 55 %) se obtuvo de **E2** como un aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7,81 (s.a., 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,54-7,37 (m, 2H), 7,33 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 4,18 (m, 2H), 3,63-3,32 (m, 4H), 1,77 (s.a., 3H), 1,25-1,20 (m, 12H). EM (ESI):  $\text{MH}^+$  = 460,7. HPLC  $t_R$  = 7,2 min.

## Etapa 4



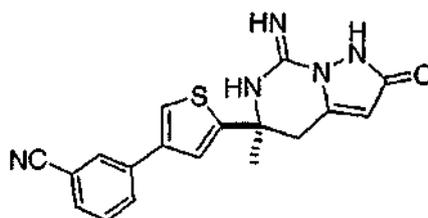
Una mezcla de **E3** (0,14 g, 0,30 mmol) e hidrazina (0,014 ml, 0,45 mmol, 1,5 eq) en EtOH (1 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó para dar 0,12 g (90 %) de **E4** como un aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,80 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (s, 1 H), 5,22 (s, 1H), 4,25 (s.a., 1 H), 4,17 (s.a., 1 H), 3,46 (s, 3H), 3,32-3,28 (m, 2H), 1,79(s, 3H), 1,29 (s.a., 9H). EM (ESI):  $\text{MH}^+ = 429,4$ .

## Etapa 5



A una solución de **E4** (0,018 g, 0,56 mmol, 1 eq) en MeOH (2,0 ml) a 0° C se le añadió HCl 4N en dioxano (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 1,2 ml de MeOH. Después de agitar durante 15 min, la mezcla se concentró a presión reducida para dar 0,020 g (100 %) de sal de HCl de (3-(5-((S)-2-amino-1-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propan-2-il)tiufen-3-il)benzonitrilo como un sólido amarillo. La sal de HCl de (S)-3-(2-amino-2-(4-bromotiofen-2-il)propil)-1,2-dihidropirazol-5-ona (0,018 g, 0,056 mmol) se disolvió en EtOH (2 ml) se trató con BrCN (0,009 g, 0,08 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 0,003 g (53 %) de **Ejemplo 9** como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  12,09 (s.a., 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,61- 7,44 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 3,51- 3,46 (m, 1 H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,76 (s, 3H). EM (ESI):  $\text{MH}^+ = 429,9$ . HPLC  $t_R = 5,5$  min.

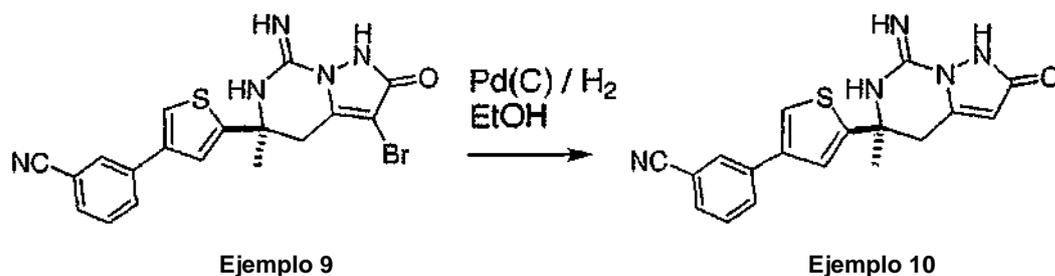
## Ejemplo de compuesto 10 (no de la invención)



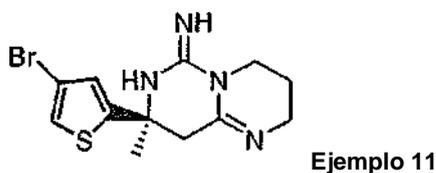
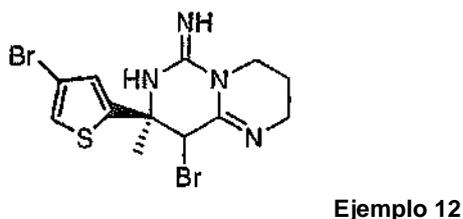
Ejemplo 10

20

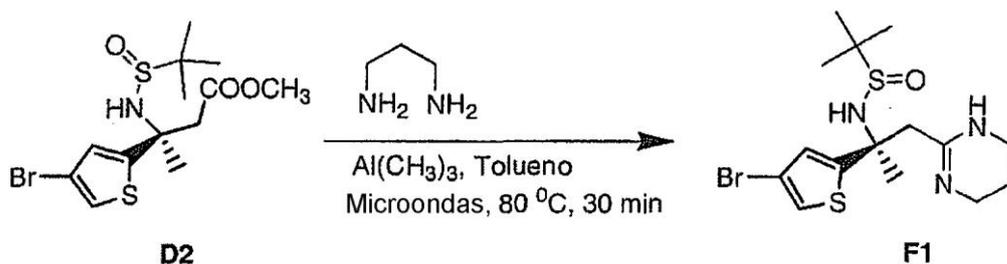
## Etapa 1



5 Una mezcla del **ejemplo 9** (0,020 g, 0,047 mmol) y Pd(C) (25 mg) en EtOH (5 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente en un balón de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar 0,0030 g (18 %) del **ejemplo 10** como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,98 (m, 1 H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,72 (s, 1 H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 5,97 (s, 1 H), 3,8-3,34 (m, 1 H), 3,33 (s, 3H), 3,24-3,22 (m, 1 H), 1,90 (s, 3H). EM (ESI):  $\text{MH}^+ = 350,0$ . HPLC  $t_R = 5,2$  min.

10 **Ejemplo de compuesto 11 (no de la invención)****Ejemplo de compuesto 12 (no de la invención)**

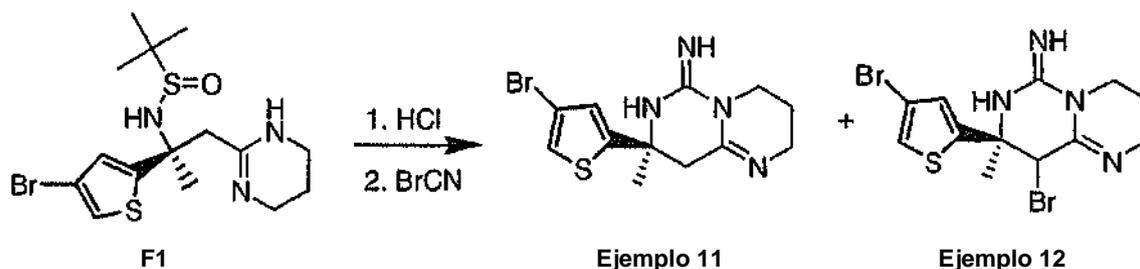
## Etapa 1



15 A una solución de 1,3-diaminopropano (116 mg, 1,6 mmol, 2 eq) en 5 ml de tolueno en un baño a  $-5$  °C se le añadió gota a gota  $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$  (2M en tolueno, 0,75 ml, 1,5 mmol, 1,9 eq). La mezcla se agitó a  $-5$  °C durante 5 min seguido de la adición lenta de una solución de **D2** (300 mg, 0,79 mmol, 1 eq) en 2 ml de tolueno. El baño frío se retiró y la mezcla se agitó en primer lugar a TA durante 5 min seguido de calentamiento en un reactor de microondas a  $90$  °C durante 10 min. La mezcla se enfrió hasta TA, se desactivó con agua (5 ml), y se diluyó con EtOAc (20 ml). El sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró para dar **F1** como una goma amarillenta. EM (ESI):  $\text{MH}^+ = 406,3$ . HPLC  $t_R = 5,2$  min. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,65(s, NH), 7,09 (s, 1H), 6,89 (s, 1 H), 6,67(s, NH), 2,65-2,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,30 (m, 11 H).

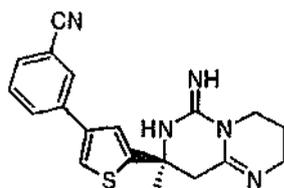
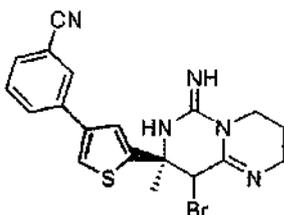
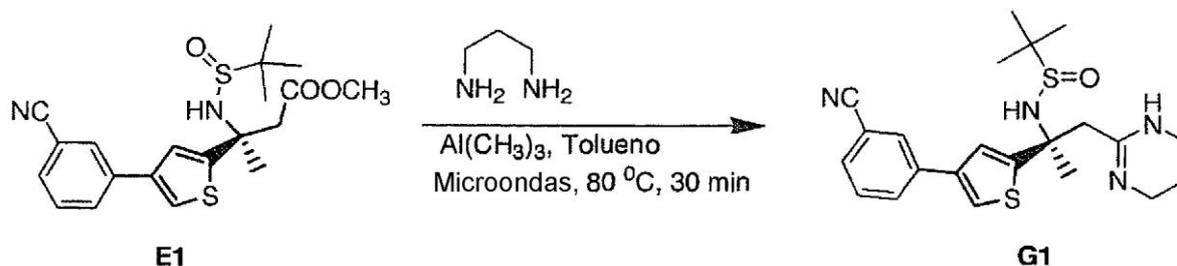
20

## Etapa 2



5 A una solución de **F1** en bruto (~79 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadió 1 ml de 4M HCl/ dioxano. Después de agitar a TA durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó en HPLC preparativa de fase inversa. El producto purificado se disolvió en 3 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 182 mg (76 %) de (S)-2-(4-bromotiofen-2-il)-1-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)propan-2-amina como un sólido blanco. EM (ESI): MH<sup>+</sup> = 302,2. HPLC t<sub>R</sub> = 1,1 min.

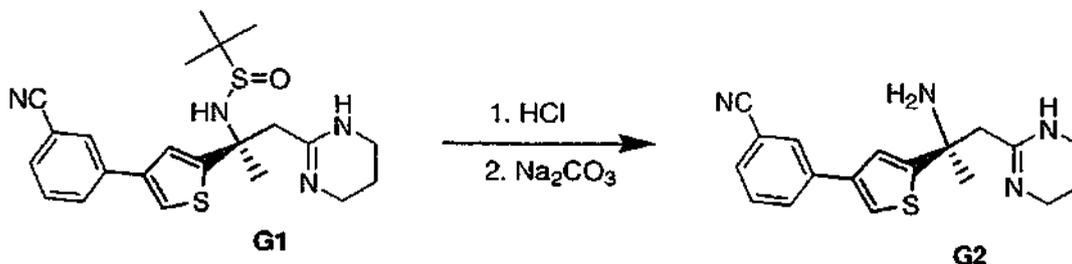
10 A una solución de (S)-2-(4-bromotiofen-2-il)-1-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)propan-2-amina (35 mg, 0,12 mmol) en 4 ml de EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3: 1, v/v) en argón se añadió BrCN (18 mg, 0,17 mmol, 1,4 eq). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó en HPLC preparativa de fase inversa para dar 1,5 mg (4 %) del **ejemplo 11** como un sólido blanco. EM (ESI): MH<sup>+</sup> = 327,1. HPLC t<sub>R</sub> = 4,4 min. Además, se obtuvieron 15 mg del **ejemplo 12** como un sólido blanco. EM (ESI): MH<sup>+</sup> = 407,2. HPLC t<sub>R</sub> = 4,8 min. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,22 (s, 1 H), 6,96 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,92 (s, 3H).

15 **Ejemplo de compuesto 13 (no de la invención)****Ejemplo 13****Ejemplo de compuesto 14 (no de la invención)****Ejemplo 14**20 **Etapa 1**

A una solución de 1,3-diaminopropano (37 mg, 0,50 mmol) en 4 ml de tolueno seco en argón a -5 °C se le añadió lentamente trimetilaluminio (2M en tolueno, 0,25 ml, 0,50 mmol) en 5 min. La mezcla se agitó a -5 °C durante 5 min y una solución de **E1** en 2 ml de tolueno se añadió lentamente en 5 min. El baño se retiró y la mezcla se agitó durante

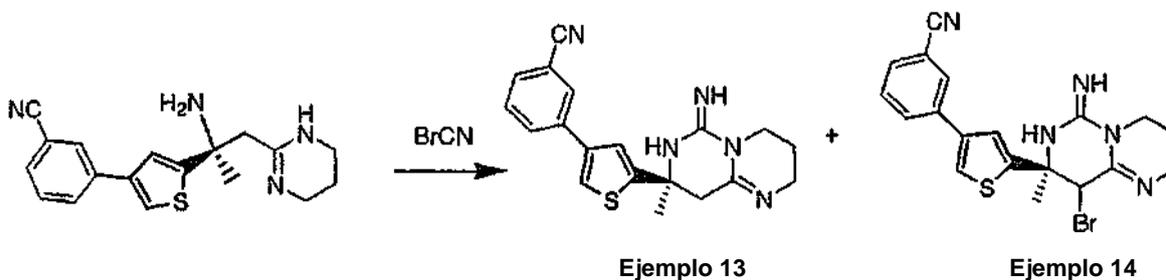
5 min y a continuación se calentó en microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó por 1 ml de agua. Se añadieron 50 ml de acetato de etilo y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó dos veces con salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró y el residuo se redisolvió en diclorometano y se pasó a través de un rollo de sílice corto usando metanol al 15 % en diclorometano para proporcionar 90,5 mg (42 %) **G1** como un sólido amarillo. EM (ESI): MH<sup>+</sup>= 429,5. HPLC t<sub>R</sub> = 5,1 min.

### Etapa 2



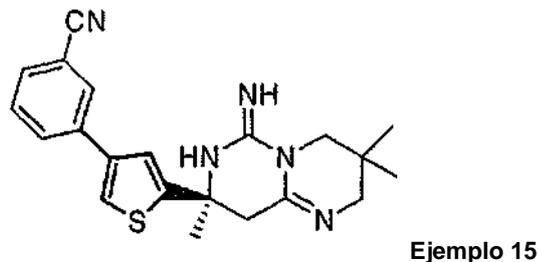
10 A una solución de **G1** (90 mg, 0,21 mmol) en 5 ml de metanol se le añadió 1 ml de HCl 2M en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en 5 ml de carbonato de sodio saturado y extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró y se obtuvieron 66 mg (97 %) de **G2** como un sólido pegajoso. EM (ESI): MH<sup>+</sup>=325,0, HPLC t<sub>R</sub> = 4,1 min.

### Etapa 3



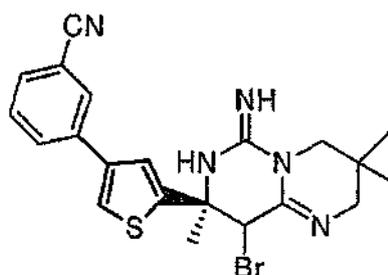
15 A una solución de **G2** (60 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de diclorometano seco se le añadió bromuro de cianógeno (23,5 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó usando HPLC preparativa para producir 10,5 mg (17 %) del **ejemplo 13** como un sólido blanco. EM (ESI): MH<sup>+</sup>=350,1, HPLC t<sub>R</sub> = 5,1 min. La purificación con HPLC también produjo 11 mg (14 %) del **ejemplo 14** como un sólido blanco. EM (ESI): MH<sup>+</sup>=428,0, HPLC t<sub>R</sub> = 5,3 min.

### Ejemplo de compuesto 15 (no de la invención)



Se preparó el **ejemplo 15** siguiendo un procedimiento similar al descrito durante el ejemplo 13. EM(ESI): MH<sup>+</sup>= 378,1. HPLC t<sub>R</sub> = 4,8 min.

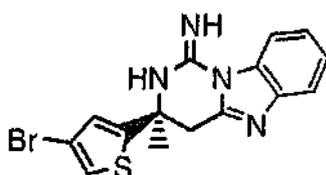
25 **Ejemplo de compuesto 16 (no de la invención)**



Ejemplo 16

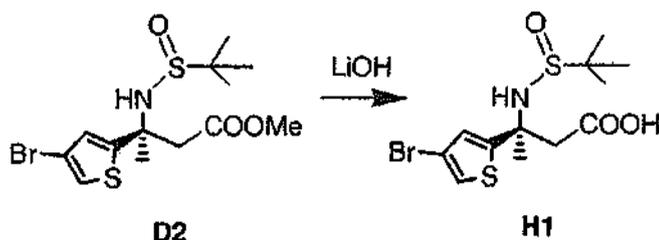
Se preparó el **ejemplo 16** siguiendo un procedimiento similar al descrito durante el ejemplo 14. EM (ESI):  $MH^+$  = 456,0. HPLC  $t_R$  = 5,6 min.  $^1H$ RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,5-8,0(m, 6H), 5,48(s, 1 H), 3,2-3,5(m, 4H), 1,9 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,46 (s, 3H).

### 5 Ejemplo de compuesto 17 (no de la invención)



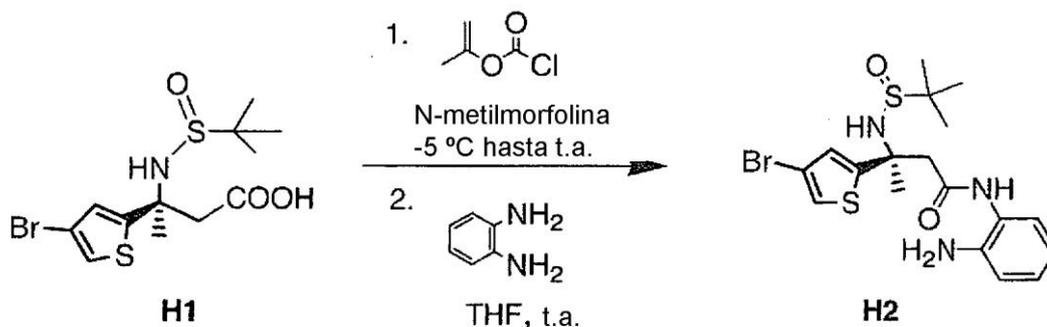
Ejemplo 17

#### Etapa 1



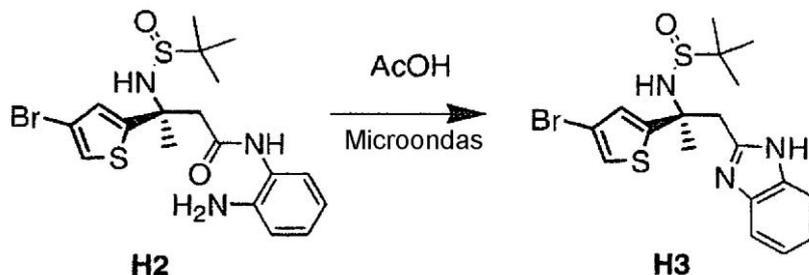
A una solución de **D2** (400 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadió a solución de LiOH (100 mg, 4,1 mmol, 4,1 eq) en 3 ml de agua. Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se concentró. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice corta (15 % MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) para dar 400 mg (100 %) de **H1** como un sólido blanco.

#### Etapa 2



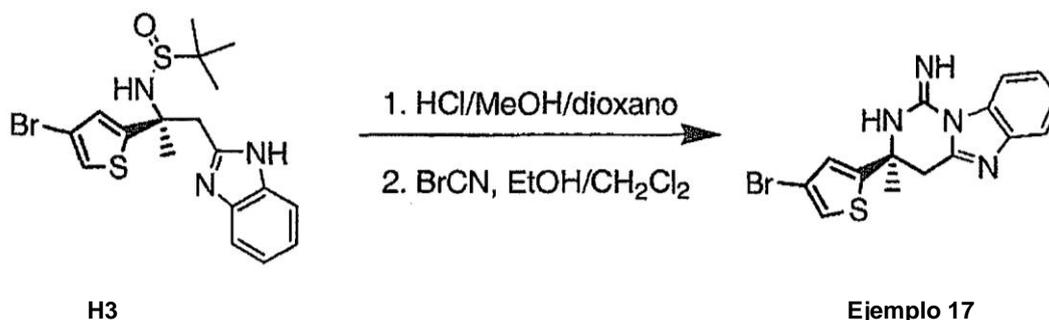
A una solución de **H1** (200 mg, 0,52 mmol) en 10 ml de THF a  $-5$  °C se le añadió N-metilmorfolina (58 mg, 0,57 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición lenta de una solución de cloroformato de isopropenilo (70 mg, 0,58 mmol, 1,1 eq) en 2 ml de THF en 5 min. Finalmente, se añadió una solución de 1,2-diaminobenceno (114 mg, 1,1 mmol, 2 eq) en 1 ml de THF. La mezcla se agitó a de  $-5$  a  $0$  °C durante 1 h y a continuación a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se redisolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con  $NaHCO_3$  y salmuera saturada, se secó ( $Na_2SO_4$ ), y se concentró. La cromatografía en columna en gel de sílice (5 % MeOH/EtOAc) dio 106 mg (44 %) de **H2** como un sólido pegajoso amarillo. RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8,23 (s, 1 H), 7,20-6,65 (m, 6H), 5,86 (s, 1 H), 3,08 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,27 (s, 9H). EM (ESI):  $MH$  458,4. HPLC  $t_R$  = 6,1 min.

## Etapa 3



Una solución de **H2** (98 mg, 0,21 mmol) en 4 ml de AcOH se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla se concentró para dar 90 mg (100 %) **H3** como un sólido pegajoso amarillo. EM (ESI):  $MH^+$  = 440,2. HPLC  $t_R$  = 6,3 min

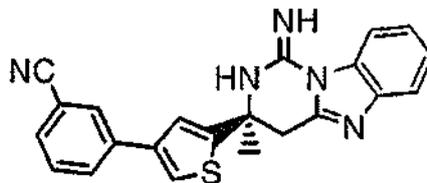
## Etapa 4



El **H3** en bruto (~0,21 mmol) se trató con HCl/ dioxano (4N, 2 ml), en 10 ml de MeOH a TA durante 3 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y  $NaHCO_3$  al 10 % (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó ( $Na_2SO_4$ ), y se concentró para dar 80 mg (100 %) de (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromotiofen-2-il)propan-2-amina como un sólido marrón claro. EM (ESI):  $MH^+$  = 336,1 HPLC  $t_R$  = 4,1 min.

A una solución de (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromotiofen-2-il)propan-2-amina (80 mg, 0,21 mmol) en 8 ml de EtOH/ $CH_2Cl_2$  (3: 1 v/v) se añadió BrCN (38 mg, 0,36 mmol, 1,5 eq). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó en HPLC preparativa de fase inversa para dar 31 mg (41 %) del **ejemplo 17** como un sólido blanco. RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,78 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,07 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 3,87 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3,56 (d, J = 17 Hz, 1 H), 2,00 (s, 3H), EM (ESI):  $MH^+$  = 361,3. HPLC  $t_R$  = 4,7 min.

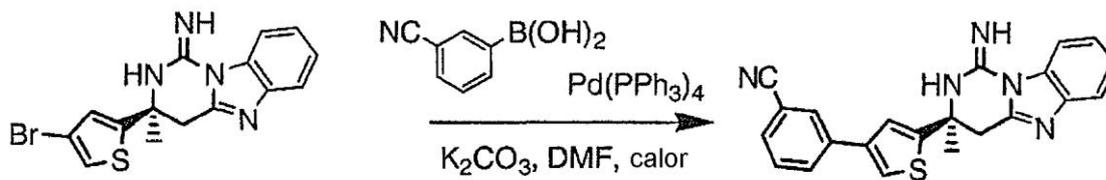
## Ejemplo de compuesto 18 (no de la invención)



Ejemplo 18

20

## Etapa 1

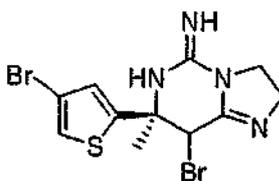


Ejemplo 17

Ejemplo 18

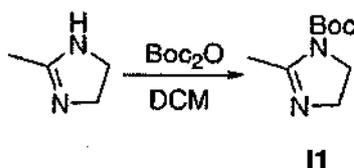
5 Una mezcla del **ejemplo 17** (14 mg, 0,039 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (17 mg, 0,12 mmol, 3 eq), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mg, 0,004 mmol, 0,1 eq), y carbonato de potasio (1 M en H<sub>2</sub>O, 0,5 ml, 0,5 mmol, 13 eq) en 1 ml de DMF se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 15 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó en HPLC preparativa de fase inversa para dar 13 mg (87 %) del **ejemplo 18** como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,85-7,30 (m, 10 H), 4,15 (d, J = 17 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 17 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H). EM (ESI): MH<sup>+</sup> = 384,1. HPLC t<sub>R</sub> = 5,4 min.

## 10 Ejemplo de compuesto 19 (no de la invención)



Ejemplo 19

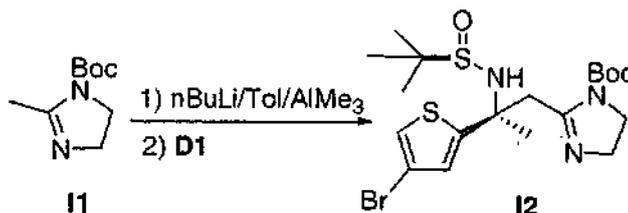
## Etapa 1



11

15 A una solución de 2-metil-2-imidazol (5 g, 59 mmol, 1,0 eq) en 60 ml de diclorometano a 0 °C se le añadió (Boc)<sub>2</sub>O (13,6 g, 1,05 eq) en porciones en 5 min. La mezcla se agitó a TA durante 4 h, y la TLC mostró que no quedaba material de partida. A continuación, el contenido se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 9,5 g (87 %) de **11** ligeramente como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3,75 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

## Etapa 2



11

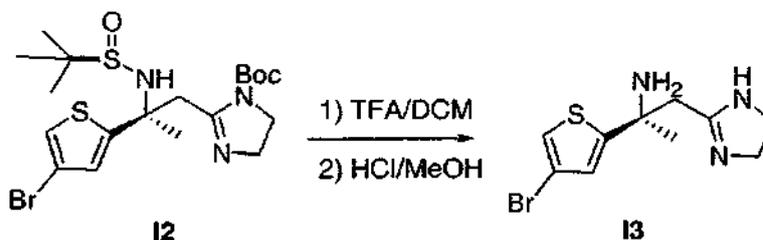
12

20 A una solución de **11** (2,54 g, 13,8 mmol, 2,0 eq) en 23 ml de tolueno a -78 °C se le añadió gota a gota nBuLi (1,6M, 9,5 ml, 2,2 eq) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min (solución A). Mientras tanto, a una solución de **D1** (2,13 g, 6,9 mmol, 1,0 eq) en 8 ml de tolueno a -78 °C se le añadió lentamente trimetilaluminio (2M en tolueno, 4,0 ml, 8,0 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó durante 5 min a -78 °C (solución B). La solución B se canuló lentamente a la solución A en 20 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 3 h, seguido de un calentamiento lento hasta 0 °C. Se añadió solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ac. saturado gota a gota hasta que dejó de formarse gas con la adición. A continuación, se añadió polvo de MgSO<sub>4</sub> seco y la mezcla se agitó durante 10 min antes de filtrarse y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en cromatografía en gel de sílice (1:1 EtOAc/hexano) para dar

25

2,1 g (62 %) de **12** como un aceite marrón. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,05 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 3,60 (m, 4H), 3,55 (d,  $J = 24$  Hz, 1 H), 3,35 (d,  $J = 24$  Hz, 1 H), 1,80 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). EM (ESI):  $\text{MH}^+ = 491,8$ . HPLC  $t_R = 6,2$  min.

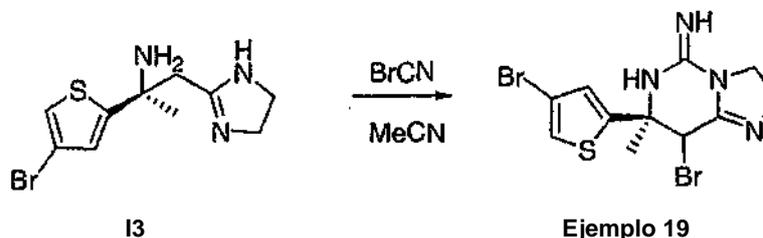
### Etapa 3



5

Una mezcla de **12** (600 mg, 1,2 mmol) con 4 ml de 1:2 (v/v) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se redisolvió en 6 ml de 1,5M HCl/MeOH. Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se concentró hasta 230 mg (65 %) de **13** como un sólido marrón. EM (ESI):  $\text{MH}^+ = 288,2$ .

### Etapa 4

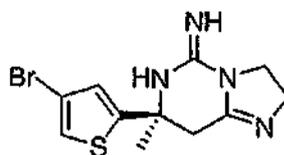


10

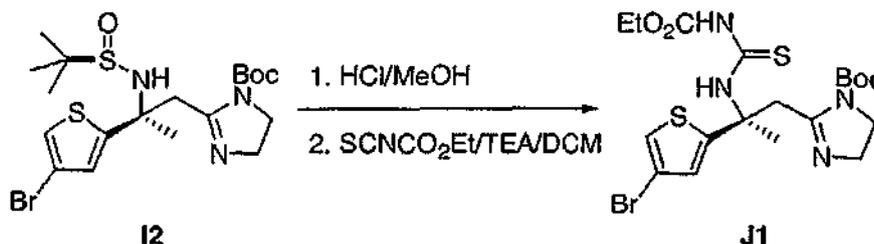
A una solución de **13** (230 mg, 0,80 mmol) en 6 ml de acetonitrilo a 0 °C se le añadió gota a gota bromuro de cianógeno (2 ml, 5 M en acetonitrilo, 12 eq). Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla se concentró y el residuo se cromatografió en gel de sílice (5 % MeOH/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 160 mg (40 %) del **ejemplo 19** como un sólido amarillento. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, una mezcla de ~1:1 diastereómeros):  $\delta$  7,10 (s, 1 H), 7,0 (s, 1H), 6,85 (s, 1 H), 6,80 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,80 (s, 1 H), 4,0-3,6 (m, 8H), 1,75 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). EM (ESI):  $\text{MH}^+ = 390,9$ . HPLC  $t_R = 4,6$  min.

15

### Ejemplo de compuesto 20 (no de la invención)



Ejemplo 20

20 Etapa 1

Una mezcla de 1,24 g (2,5 mmol) **12** con 8 ml de 1,5M HCl/ MeOH se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se concentró para dar 0,90 g (92 %) de 2-(2-amino-2-(4-bromotifen-2-il)propil)-4,5-dihidroimidazol -1-carboxilato de (S)-terc-butilo como un sólido marrón.  $\text{MH}^+ = 387,8$ . HPLC  $t_R = 5,3$  min. A una

- 5 solución de 2-(2-amino-2-(4-bromotiofen-2-il)propil)-4,5-dihidroimidazol-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (~2,5 mmol) en 16 ml de diclorometano se le añadió Et<sub>3</sub>N (0,65 g, 6,4 mmol, 2,5 eq), seguido de isotiocanatoformato de etilo (0,40 g, 3,0 mmol, 1,2 eq). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo cromatografió en gel de sílice (1: 1 EtOAc/ hexano) para dar 600 mg (50 %) de **J1** como un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 10,65 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,20 (m, 2H), 3,8 (m, 4H), 3,65 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3,50 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). EM (ESI): MH<sup>+</sup> = 518,7. HPLC t<sub>R</sub> = 6,4 min.

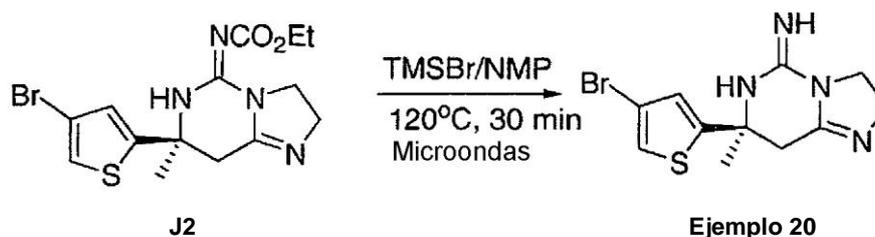
### Etapa 2



- 10 Una mezcla de **J1** (600 mg, 1,1 mmol) con 10 ml de 1: 2 (v/v) TFA/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se evaporó para dar 420 mg (87 %) de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)propan -2-il-carbamotioilcarbamato de (S)-etilo como un sólido marrón. MH<sup>+</sup> = 392,2. HPLC t<sub>R</sub> = 5,4 min.

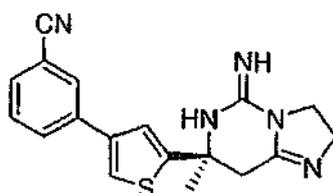
- 15 A una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)propan-2-il-carbamotioil-carbamato de (S)-etilo (~1,1 mmol) en 14 ml de diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,59 g, 4,5 mmol, 4 eq), seguido de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,47 g, 2,5 mmol, 2,2 eq). Después de agitar a TA durante 3 días, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El material en bruto se cromatografió en gel de sílice (5 % MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 300 mg (77 %) de **J2** como un sólido ámbar. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 9,72 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 4,16 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,9 (m, 4H), 3,20 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3,50 (d, J = 16 Hz, 1 H), 1,74 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MH<sup>+</sup> = 385,0. HPLC t<sub>R</sub> = 5,3 min.

### 20 Etapa 3



- 25 A una solución de **J2** (76 mg, 0,20 mmol, 1 eq) en 2 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se le añadió bromotrimetilsilano. La mezcla se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), se desactivó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado, y a continuación se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 22 mg (62 %) del **ejemplo 20** como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,43 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 4,0 (m, 1 H), 3,45 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3,28 (d, J = 16 Hz, 1 H), 1,80 (s, 3H). MH<sup>+</sup> = 313,0. HPLC t<sub>R</sub> = 4,3 min.

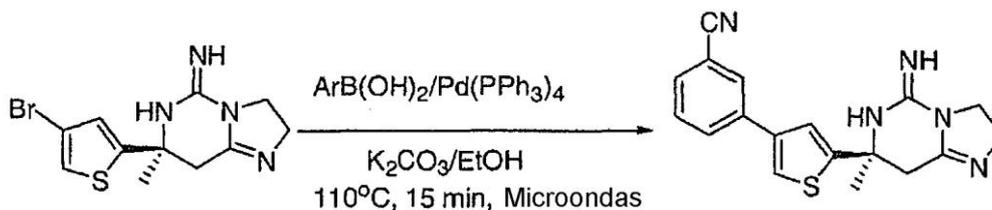
### Ejemplo de compuesto 21 (no de la invención)



30

Ejemplo 21

## Etapa 1

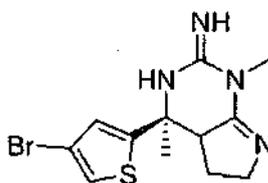


Ejemplo 20

Ejemplo 21

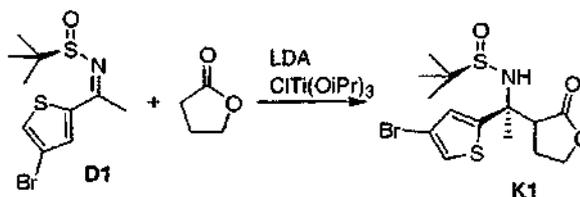
Una mezcla del **ejemplo 20** (16 mg, 0,05 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (16 mg, 0,11 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8 mg, 0,007 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 ml, solución ac. 1 M, 0,5 mmol, 10 eq) en 1,5 ml de EtOH se calentó a 110 °C en un reactor de microondas durante 15 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 7 mg (42 %) del **ejemplo 21** como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 8,05 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 12 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 4,0 (m, 1 H), 3,55 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3,30 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3,2 (m, 2H), 1,90 (s, 3H). MH<sup>+</sup> + 18 = 354,3. HPLC t<sub>R</sub> = 4,6 min.

## Ejemplo de compuesto 22 (no de la invención)



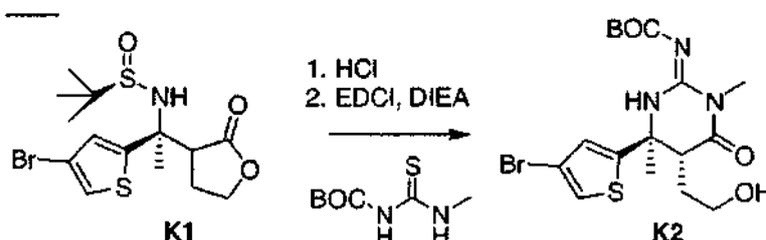
Ejemplo 22

## Etapa 1



A una solución de *i*Pr<sub>2</sub>NH (5,0 ml, 35,6 mmol) en THF (160 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió BuLi. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a continuación se enfrió hasta -78 °C. Se añadió  $\gamma$ -butirolactona (2,5 ml, 32,5 mmol) lentamente como una solución en THF (35 ml), y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. A esta solución se le añadió Citi(OiPr)<sub>3</sub> (14 ml, 58,5 mmol) y se continuó con la agitación durante 25 minutos adicionales. Una solución de **D1** (5,0 g, 16,3 mmol) en THF (30 ml) se añadió lentamente, y la solución resultante se calentó hasta -20 °C durante un periodo de 3 h. La reacción se desactivó con H<sub>2</sub>O y se diluyó con EtOAc. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite con la ayuda de EtOAc adicional. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía para proporcionar **K1** (4,25 g, 10,8 mmol, rendimiento del 66 %). EM m/e: 394,2 (M+H).

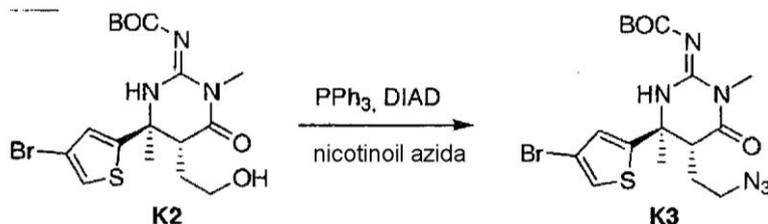
## 25 Etapa 2



Una solución de **K1** (4,1 g, 10,5 mmol) en MeOH (40 ml) se trató con HCl 4N/dioxano (40 ml) a TA durante 45 minutos. La reacción se concentró, y el material se usó sin purificación.

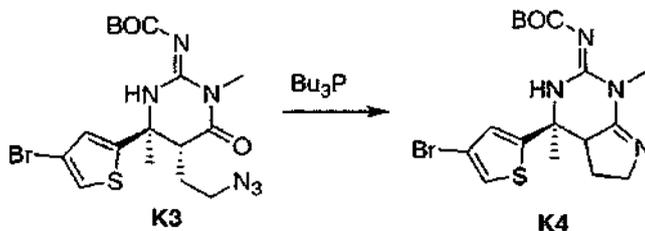
5 A una solución del material en bruto preparado anteriormente en DMF (20 ml) se le añadió DIEA (15 ml, 86,3 mmol), 1-BOC-3-metiltiourea (2,4 g, 12,6 mmol), y EDCI (2,4 g, 12,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 72 h. Después de la dilución con H<sub>2</sub>O y EtOAc, la capa orgánica se retiró, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4x), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía para proporcionar **K2** (4,5 g, 10,1 mmol, rendimiento del 96 %). EM m/e: 446,2 (M+H).

### Etapa 3



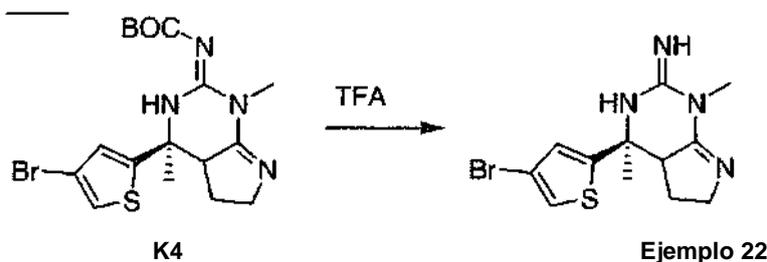
15 A una solución de **K2** (0,523g, 1,17 mmol) y PPh<sub>3</sub> (0,463 g, 1,76 mmol) en THF (11 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió DIAD (0,350 ml, 1,78 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante 20 minutos y se añadió nicotinoilazida (0,227 g, 1,52 mmol) como una porción de sólido. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a TA durante 2 h. El disolvente se concentró, y el aceite naranja se purificó por gel de sílice cromatografía para proporcionar **K3** (0,453 g, 0,96 mmol, rendimiento del 82 %). EM m/e: 471,3 (M+H).

### Etapa 4



20 A una solución desgasificada de **K3** (0,071 g, 0,15 mmol) en THF (1 ml) se le añadió Bu<sub>3</sub>P (0,030 ml, 0,22 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h y a continuación 16 h adicionales a 65 °C. La reacción se concentró y el material se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar **K4** (0,002 g, 0,005 mmol, rendimiento del 3 %). EM m/e: 427,2 (M+H).

### Etapa 5



25 El compuesto **K4** (0,002 g, 0,005 mmol) se trató con TFA al 20 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 1 h. La solución se concentró, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el **ejemplo 22** (0,001 g, 0,003 mmol, rendimiento del 67 %). EM m/e: 327,2 (M+H).

Los siguientes ensayos se pueden usar para evaluar las propiedades biológicas de los presentes compuestos.

### Ensayo FRET de catepsina D humana.

30 Se describe el sustrato analizado a continuación (Y.Yasuda y col., J. Biochem., 125, 1137 (1999)). El sustrato y la enzima están comercialmente disponibles. Se determinó una K<sub>m</sub> de 4 μM para el sustrato a continuación en las condiciones del ensayo descritas y es coherente con Yasuda y col.

El ensayo se ejecuta en un volumen final de 30  $\mu$ l una placa negra Nunc de 384 pocillos. Se preincubaron 8 concentraciones de compuesto con enzima durante 30 min a 37 °C seguido de la adición de sustrato con incubación continua a 37°C durante 45 min. La tasa de incremento de la fluorescencia es lineal durante 1 h y se mide al final del periodo de incubación usando un lector de placas de estación FLEX de Molecular Devices. Las  $K_i$  se interpolan desde las  $CI_{50}$  usando un valor de  $K_m$  de 4  $\mu$ M y la concentración de sustrato 2,5  $\mu$ M.

### **Reactivos**

Acetato de sodio pH 5

1 % de Brij-35 de solución al 10 % (Calbiochem)

DMSO

10 Catepsina D de hígado humano purificado (>95 %) (Athens Research & Technology, n.º cat. 16- 12- 030104)

Sustrato de péptido ( $K_m = 4\mu$ M) Bachem, n.º cat. M-2455

Se usa pepstatina como inhibidor de control ( $K_i=0,5$ nM) y está disponible de Sigma.

Placas negras de 384 pocillos de Nunc

### **Condiciones de tampón para el ensayo final**

15 Acetato de Na 100 mM pH 5,0

0,02 % de Brij-35

1 % de DMSO

20 El compuesto se diluye a 3x concentración final en tampón de ensayo que contiene un 3 % de DMSO. Se añaden 10  $\mu$ l de compuesto a 10  $\mu$ l de enzima 2,25 nM (3x) diluida en tampón de ensayo sin DMSO, se mezclan brevemente, se centrifugan y se incuban a 37 °C durante 30 min. Se prepara 3x sustrato (7,5  $\mu$ M) en 1x tampón de ensayo sin DMSO. Se añaden 10  $\mu$ l de sustrato a cada pocillo, se mezclan y se centrifugan brevemente para iniciar la reacción. Las placas de ensayo se incuban a 37 °C durante 45 min y se leen sobre el lector de placas de fluorescencia compatible 384 usando una Ex de 328 nm y una Em de 393 nm.

### **Clonación de BACE-1, expresión y purificación de proteínas.**

25 Una forma soluble predicha de BACE1 humano (sBACE1, correspondiente a los aminoácidos 1-454) se generó a partir de ADNc de BACE1 de longitud completa (ADNc de BACE1 humano de longitud completa en la construcción pCDNA4/mycHisA; Universidad de Toronto) por PCR usando el kit de PCR de ADNc advantage-GC (Clontech, Palo Alto, CA). Un fragmento HindIII/PmeI de pCDNA4-sBACE1 myc/His se hizo romo en los extremos usando Klenow y se subclonó en el sitio Stu I de pFASTBACI(A) (Invitrogen). Se generó un báculo recombinante de sBACE1mycHis por transposición en células DH10Bac (GIBCO/BRL). Posteriormente, la construcción de báculo de sBACE1 mycHis se transfirió en células Sf9 usando CellFectin (Invitrogen, San Diego, CA) con el fin de generar baculovirus recombinante. Células Sf9 se cultivaron en medio SF 900-II (Invitrogen) complementado con 3 % de SBF inactivado por calor y 0,5X solución de penicilina/estreptomicina (Invitrogen). Se usaron cinco mililitros de virus sBACEmyc/His purificado en placa de alto título para infectar 1 l de células sf9 que crecen logarítmicamente durante 72 horas. Se sedimentaron células intactas por centrifugación a 3000 x g durante 15 minutos. El sobrenadante, que contiene sBACE1 secretado, se recogió y se diluyó al 50 % v/v con HEPES 100 mM, pH 8,0. El medio diluido se cargó sobre una columna Q-Sepharose. La columna Q-Sepharose se lavó con tampón A (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 50 mM).

30 Se eluyeron proteínas de la columna Q-Sepharose con tampón B (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Los picos de proteína de la columna Q-Sepharose se reunieron y se cargaron sobre una columna de agarosa Ni-NTA. Entonces, la columna Ni-NTA se lavó con tampón C (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Las proteínas unidas se eluyeron entonces con tampón D (tampón C + imidazol 250 mM). Las fracciones de proteína pico como se ha determinado por el ensayo de Bradford (Biorad, CA) se concentraron usando un concentrador Centricon 30 (Millipore). Se estimó que la pureza de sBACE1 era del ~90 % como se evalúa por SDS-PAGE y tinción con azul de Coomassie. La secuenciación del extremo N indicó que más del 90 % de sBACE1 purificado contuvo el prodominio; de ahí que esta proteína se denomine sPROBACE1.

### **Ensayo de hidrólisis de péptidos.**

50 El inhibidor, sustrato APPsw marcado con EuK-biotina 25 nM (EuK-KTEEISEVNLDAEFRHDKC-biotina; CIS-Bio International, Francia), péptido APPsw sin marcar 5  $\mu$ M (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), sPROBACE1 7 nM, PIPES 20 mM a pH 5,0, 0,1 % de Brij-35 (calidad de proteína, Calbiochem, San Diego, CA) y 10 % de glicerol se preincubaron durante 30 min a 30 °C. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de sustrato en una alícuota de 5  $\mu$ l produciendo un volumen total de 25  $\mu$ l. Después de 3 h a 30 °C, las reacciones se

terminaron mediante la adición de un volumen igual de 2x tampón de terminación que contenía Tris-HCl 50 mM a pH 8,0, KF 0,5 M, 0,001 % de Brij-35, 20 µg/ml de SA-XL665 (proteína de alofococianina reticulada acoplada a estreptavidina; CIS-Bio International, Francia) (0,5 µg/pocillo). Las placas se agitaron brevemente y se centrifugaron a 1200xg durante 10 segundos para sedimentar todo el líquido al fondo de la placa antes de la incubación. Las mediciones de HTRF se hicieron sobre un lector de placas Packard Discovery® HTRF usando luz láser de 337 nm para excitar la muestra seguido de un retardo de 50 µs y mediciones simultáneas de emisiones tanto a 620 nm como a 665 nm durante 400 µs.

Las determinaciones de  $CI_{50}$  para inhibidores, ( $I$ ), se determinaron midiendo el porcentaje de cambio de la fluorescencia relativa a 665 nm dividido entre la fluorescencia relativa a 620 nm (relación 665/620) en presencia de concentraciones variables de  $I$  y una concentración fija de enzima y sustrato. Se realizó análisis de regresión no lineal de estos datos usando el software GraphPad Prism 3.0 seleccionando ecuación logística de cuatro parámetros, que permite una pendiente variable.  $Y = Pie + (Cima - Pie) / (1 + 10^{-(LogCE50 - X) * Pendiente \text{ de la cima}})$ ;  $X$  es el logaritmo de la concentración de  $I$ ,  $Y$  es el porcentaje de cambio en la relación e  $Y$  empieza en el pie y va hasta la cima con una forma sigmoide.

Usando el ensayo anterior, se determinaron los valores de  $K_i$  de los compuestos de los ejemplos 1 a 9 y 12 a 20. Los valores de  $K_i$  variaron de 1 a 1.000.000 nM, presentando algún compuesto preferente valores de  $K_i$  de menos de 100 nM.

#### Ensayo de enzima renina madura humana:

Se clonó renina humana de una biblioteca de ADNc de riñón humano y epítipo del extremo C marcado con la secuencia de V5-6His en pCDNA3.1. pCDNA3.1-renina-V5-6His se expresó establemente en células HEK293 y se purificó a >80 % usando cromatografía de afinidad por Ni convencional. El prodominio de renina-V5-6His humana recombinante se eliminó por proteólisis limitada usando TPCK-tripsina inmovilizada dando renina humana madura. La actividad enzimática de renina se monitorizó usando un sustrato de péptido de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) comercialmente disponible, RS-1 (Molecular Probes, Eugene, OR) en Tris-HCl 50 mM a pH 8,0, NaCl 100 mM, 0,1 % de Brij-35 y 5 % de tampón DMSO durante 40 min a 30 grados Celsius en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuestos de prueba. La renina humana madura estuvo presente a aproximadamente 200 nM. La actividad inhibitora se definió como el porcentaje de disminución en la fluorescencia inducida por renina al final de la incubación de 40 min en comparación con controles de vehículo y muestras que carecen de enzima.

En casos de la presente divulgación referentes a una combinación de un compuesto de fórmula I con un inhibidor de colinesterasa pueden usarse inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa. Ejemplos de inhibidores de colinesterasa son tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, piridostigmina y neostigmina, prefiriéndose tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina.

En casos de la presente divulgación referentes a una combinación de un compuesto de fórmula I con un antagonista muscarínico pueden usarse antagonistas  $m_1$  o  $m_2$ . Ejemplos de antagonistas  $m_1$  se conocen en la técnica. Ejemplos de antagonistas  $m_2$  también se conocen en la técnica; en particular, se divulgan antagonistas  $m_2$  en las patentes de EE.UU. 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006; 6.043.255; 5.952.349; 5.935.958; 6.066.636; 5.977.138; 6.294.554; 6.043.255; y 6.458.812; y en el documento WO 03/031412.

Otros ejemplos de agentes farmacéuticos incluyen inhibidores de beta secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina; agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como ibuprofeno, antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato, tales como memantina, anticuerpos anti-amiloides incluyendo anticuerpos monoclonales humanizados; vitamina E; agonistas de receptor de acetilcolina de tipo nicotínico; agonistas inversos de receptores CB1 o antagonistas de receptores CB1; antibióticos, por ejemplo, doliciclina; secretagogos de la hormona del crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA<sub>A</sub>; inhibidores de agregación amiloide; inhibidores de glucógenosintasa cinasa beta; promotores de la actividad de alfa secretasa, e inhibidores de la absorción del colesterol; por ejemplo, azetidinonas secuestrantes de ácido biliar, tales como ezetimiba (ZETIA) .

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en el presente documento, los vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, sellos y cápsulas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración por vía oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y procedimientos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

5 También se incluyen preparaciones de forma sólida que están previstas para convertirse, poco antes de uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o bien parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la presente divulgación también pueden ser administrables por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de la matriz o tipo depósito como son convencionales en la técnica para este fin.

10 Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias adecuadamente normalizadas que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

15 La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, según la aplicación particular.

20 La dosificación actual empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad de la afección que está tratándose. La determinación de la pauta de dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad de la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

25 La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la presente divulgación y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán según el criterio del profesional clínico adjunto considerando factores tales como edad, afección y tamaño del paciente, además de la gravedad de los síntomas que están tratándose. Una pauta de dosificación diaria recomendada típica para administración por vía oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, preferentemente 1 mg/día a 50 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Algunos términos útiles se describen a continuación:

30 Cápsula – se refiere a un recipiente o recinto especial fabricado de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos, o gelatinas desnaturalizadas o almidón para mantener o contener composiciones que comprenden los principios activos. Típicamente, las cápsulas de cubierta dura se fabrican de combinaciones de gelatinas de piel de cerdo y hueso con una resistencia del gel relativamente alta. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.

Comprimido- se refiere a una forma de dosificación comprimida o moldeada que contiene los principios activos con diluyentes adecuados. El comprimido se puede preparar por compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación húmeda, granulación seca o por compactación.

35 Geles orales – se refiere a los principios activos dispersados o solubilizados en una matriz semi-sólida hidrófila.

Polvos para constitución – se refiere a combinaciones en polvo que contienen los principios activos y diluyentes adecuados que se pueden suspender en agua o zumos.

40 Diluyente – se refiere a sustancias que normalmente forman la mayor parte de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 90 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente un 25 a aproximadamente un 75 %, más preferentemente de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 60 % en peso, aún más preferentemente de aproximadamente un 12 a aproximadamente un 60 %.

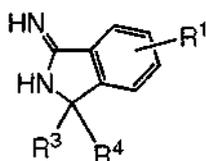
45 Disgregantes – se refiere a materiales añadidos a la composición para ayudar a que se rompan (desintegren) y liberen los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como almidón de carboximetilo de sodio; gomas naturales y sintéticas tales como algarroba, karaya, guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa de sodio; alginatos tales como ácido alginico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede variar de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 15 % en peso de la composición, más preferentemente de aproximadamente un 4 a aproximadamente un 10 % en peso.

50 Aglutinantes – se refiere a sustancias que unen o "pegan" polvos juntos y hace que sean cohesivos formando

- gránulos, sirviendo así como el "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes añaden resistencia cohesiva ya disponible en el diluyente o agente de relleno. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; gomas naturales tales como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas tales como ácido alginico, alginato de sodio y alginato de amonio y calcio;
- 5 materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; e inorgánicos tales como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 20 % en peso de la composición, más preferentemente de aproximadamente un 3 a aproximadamente un 10 % en peso, aún más preferentemente de aproximadamente un 3 a aproximadamente un 6 % en peso.
- 10 Lubricante – se refiere a una sustancia añadida a la forma de dosificación para permitir que el comprimido, los gránulos, etc. después de que se hayan comprimido, se liberen desde el molde reduciendo la fricción o el desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras con alto punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d'l-leucina. Normalmente, los lubricantes se añaden justo en la última etapa antes de la compresión, puesto que
- 15 deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa de comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede varias de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 5 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 2 %, más preferentemente de aproximadamente un 0,3 a aproximadamente un 1,5 % en peso.
- 20 Deslizantes - materiales que evitan el endurecimiento y mejoran las características de flujo de las granulaciones, de modo que el flujo sea homogéneo y uniforme. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de deslizante en la composición puede variar de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 2 % en peso.
- 25 Agentes colorantes - excipientes que proporcionan coloración a la composición o la forma de dosificación. Dichos excipientes pueden incluir tintes de calidad alimentaria y los tintes de calidad alimentaria adsorbidos sobre un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 5 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1 %.
- 30 Biodisponibilidad – se refiere a la tasa y extensión a la que se absorbe el principio activo del fármaco o resto terapéutico en la circulación sistémica desde una forma de dosificación administrada en comparación con un estándar o control. Los procedimientos convencionales para preparar comprimidos son conocidos. Dichos procedimientos incluyen procedimientos secos tales como compresión directa y compresión de granulación producida por compactación, o procedimientos húmedos u otros procedimientos especiales. También son
- 35 conocidos procedimientos convencionales para fabricar otras formas para la administración tales como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares.
- 40 Cuando se usa un compuesto de fórmula I en combinación con un inhibidor de colinesterasa para tratar trastornos cognitivos, estos dos componentes activos se pueden coadministrar de forma simultánea o secuencial, o se puede administrar una única composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un inhibidor de colinesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación se pueden administrar de forma individual o juntos en cualquier forma de dosificación oral o parenteral convencional tal como cápsula, comprimido, polvo, sello, suspensión, solución, supositorio, pulverizador nasal, etc. La dosificación del inhibidor de colinesterasa se puede determinar a partir de material publicado, y puede variar de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal.
- 45 Cuando se van a administrar composiciones farmacéuticas separadas de un compuesto de fórmula I y un inhibidor de colinesterasa, se pueden proporcionar en un kit que comprende en un único envase, un recipiente que comprende un compuesto de fórmula I en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un recipiente separado que comprende un inhibidor de colinesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando presentes el compuesto de fórmula I y el inhibidor de colinesterasa en cantidades tales que la combinación sea terapéuticamente
- 50 eficaz. Un kit es ventajoso para administrar una combinación cuando, por ejemplo, los componentes se deben administrar a intervalos de tiempo diferentes o cuando están en formas de dosificación diferentes.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en la inhibición de aspartil proteasa en un paciente, en el que el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural



IA

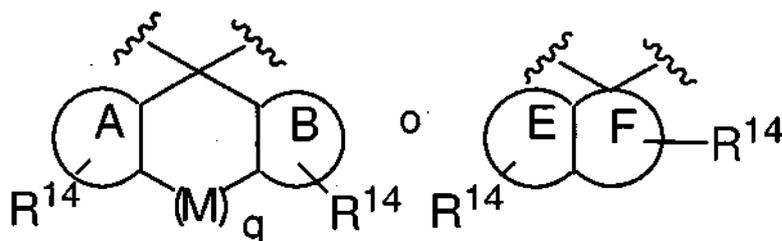
- 5 o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

10  $R^1$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -S(O)<sub>1-2</sub>N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -C(=NOR<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)S(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), -N(R<sup>15</sup>)C(O)N(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>), y -N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>;

15  $R^3$  está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, -CH<sub>2</sub>-O-Si(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)(R<sup>19</sup>), -SH, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -SR<sup>19</sup>, -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)OR<sup>9</sup> y -C(=NOH)R<sup>8</sup>;

25  $R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo y heterocicloalquenilarilo; y opcionalmente,

30 (i)  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, y -N(R)-, que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{14}$  y/o oxo, cuando dicho anillo es un anillo de cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o heterocicloalqueno; o (ii)  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el carbono al que están unidos forman uno de los siguientes grupos multicíclicos:



en los que:

35 M es independientemente -(CH<sub>2</sub>)-, -S-, -N(R<sup>19</sup>)-, -O-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -C(O)-;

q es 0, 1, o 2;

A y B son independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalquilo;

E es arilo o heteroarilo; y

F es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o heterociclenilo;

a condición de que no haya átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos;

5  $R^8$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-OR^{15}$ ,  $-N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$  y  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ;

$R^9$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

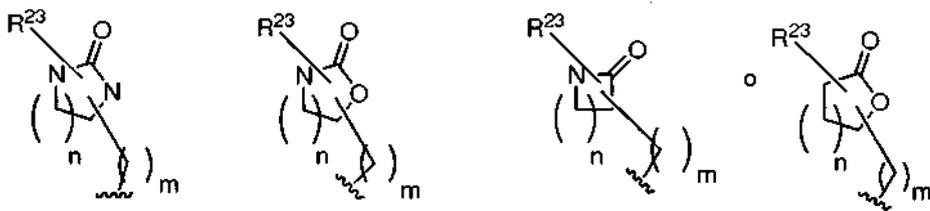
10  $R^{10}$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y  $-N(R^{15})(R^{16})$ ;

15  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$  y  $-CN$ ;

20  $R^{14}$  es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo,  $-CN$ ,  $-OR^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-SR^{15}$ ,  $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-C(=NOR^{15})R^{16}$ ,  $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ ,  $-N(R^{15})(R^{16})$ ,  $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$ ,  $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$  y  $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ;

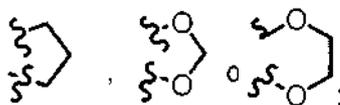
25  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo,  $R^{18}$ - alquilo,  $R^{18}$ - cicloalquilo,  $R^{18}$ - cicloalquilalquilo,  $R^{18}$ - heterocicloalquilo,  $R^{18}$ - heterocicloalquilalquilo,  $R^{18}$ - arilo,  $R^{18}$ - arilalquilo,  $R^{18}$ - heteroarilo y  $R^{18}$ - heteroarilalquilo; o

$R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son



en las que  $R^{23}$  numera de 0 a 5 sustituyentes, m es de 0 a 6 y n es de 1 a 5;

30  $R^{18}$  es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo,  $-NO_2$ , halo, heteroarilo, HO- alquioxialquilo,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , alquil-  $CN$ ,  $-C(O)R^{19}$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^{19}$ ,  $-C(O)NHR^{20}$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH_2-C(O)N$  (alquilo) $_2$ ,  $-C(O)N$  (alquil) (arilo),  $-C(O)N$  (alquil) (heteroarilo),  $-SR^{19}$ ,  $-S(O)_2R^{20}$ ,  $-S(O)NH_2$ ,  $-S(O)NH$  (alquilo),  $-S(O)N$  (alquil) (alquilo),  $-S(O)NH$  (arilo),  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^{19}$ ,  $-S(O)_2NH$  (heterocicloalquilo),  $-S(O)_2N$  (alquilo) $_2$ ,  $-S(O)_2N$  (alquil) (arilo),  $-OCF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{20}$ ,  $-O$ - heterocicloalquilo,  $-O$ - cicloalquilalquilo,  $-O$ - heterocicloalquilalquilo,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{20}$ ,  $-N$  (alquilo) $_2$ ,  $-N$  (arilalquilo) $_2$ ,  $-N$  (arilalquil)- (heteroarilalquilo),  $-NHC(O)R^{20}$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(O)NH$  (alquilo),  $-NHC(O)N$  (alquil) (alquilo),  $-N$  (alquil)  $C(O)NH$  (alquilo),  $-N$  (alquil)  $C(O)N$  (alquil) (alquilo),  $-NHS(O)_2R^{20}$ ,  $-NHS(O)_2NH$  (alquilo),  $-NHS(O)_2N$  (alquil) (alquilo),  $-N$  (alquil)  $S(O)_2NH$  (alquilo) y  $-N$  (alquil)  $S(O)_2N$  (alquil) (alquilo); o dos restos  $R^{18}$  en carbonos adyacentes pueden estar unidos juntos para formar



$R^{19}$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

$R^{20}$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilo halosustituido, arilalquilo, heteroarilo o



$\text{CH}_2\text{-N(R}^{24}\text{)S(O)}_2\text{R}^{25}$ ,  $\text{-N(R}^{24}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{25}\text{)(R}^{26}\text{)}$ ,  $\text{-N(R}^{24}\text{)S(O)N(R}^{25}\text{)(R}^{26}\text{)}$ ,  $\text{-N(R}^{24}\text{)C(O)N(R}^{25}\text{)(R}^{26}\text{)}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-N(R}^{24}\text{)C(O)N(R}^{25}\text{)(R}^{26}\text{)}$ ,  $\text{-N(R}^{24}\text{)C(O)OR}^{25}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-N(R}^{24}\text{)C(O)OR}^{25}$ ,  $\text{-S(O)R}^{24}$  y  $\text{-S(O)}_2\text{R}^{24}$ ;

5  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{25}$  y  $\text{R}^{26}$  están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo,  $\text{R}^{27}$ -alquilo,  $\text{R}^{27}$ -cicloalquilo,  $\text{R}^{27}$ -cicloalquilalquilo,  $\text{R}^{27}$ -heterocicloalquilo,  $\text{R}^{27}$ -heterocicloalquilalquilo,  $\text{R}^{27}$ -arilo,  $\text{R}^{27}$ -arilalquilo,  $\text{R}^{27}$ -heteroarilo y  $\text{R}^{27}$ -heteroarilalquilo;

10  $\text{R}^{27}$  es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo,  $\text{-NO}_2$ , halo,  $\text{-CF}_3$ ,  $\text{-CN}$ , alquil-CN,  $\text{-C(O)R}^{28}$ ,  $\text{-C(O)OH}$ ,  $\text{-C(O)OR}^{28}$ ,  $\text{-C(O)NHR}^{29}$ ,  $\text{-C(O)N(alquil)}_2$ ,  $\text{-C(O)N(alquil)(arilo)}$ ,  $\text{-C(O)N(alquil)(heteroarilo)}$ ,  $\text{-SR}^{28}$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{R}^{29}$ ,  $\text{-S(O)NH}_2$ ,  $\text{-S(O)NH(alquilo)}$ ,  $\text{-S(O)N(alquil)(alquilo)}$ ,  $\text{-S(O)NH(arilo)}$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{NHR}^{28}$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{NH(arilo)}$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{NH(heterocicloalquilo)}$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{N(alquilo)}_2$ ,  $\text{-S(O)}_2\text{N(alquil)(arilo)}$ ,  $\text{-OH}$ ,  $\text{-OR}^{29}$ ,  $\text{-O-heterocicloalquilo}$ ,  $\text{-O-cicloalquilalquilo}$ ,  $\text{-O-heterocicloalquilalquilo}$ ,  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-NHR}^{29}$ ,  $\text{-N(alquilo)}_2$ ,  $\text{-N(arilalquilo)}_2$ ,  $\text{-N(arilalquil)(heteroarilalquilo)}$ ,  $\text{-NHC(O)R}^{29}$ ,  $\text{-NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{-NHC(O)NH(alquilo)}$ ,  $\text{-NHC(O)N(alquil)(alquilo)}$ ,  $\text{-N(alquil)C(O)NH(alquilo)}$ ,  $\text{-N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo)}$ ,  $\text{-NHS(O)}_2\text{R}^{29}$ ,  $\text{-NHS(O)}_2\text{NH(alquilo)}$ ,  $\text{-NHS(O)}_2\text{N(alquil)(alquilo)}$ ,  $\text{-N(alquil)S(O)}_2\text{NH(alquilo)}$  y  $\text{-N(alquil)S(O)}_2\text{N(alquil)(alquilo)}$ ;

$\text{R}^{28}$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

$\text{R}^{29}$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

2. El compuesto, para su uso, de la reivindicación 1, en el que

20  $\text{R}^1$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo,  $\text{-CN}$  y  $\text{-OR}^{15}$ ;  $\text{R}^3$  es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo,  $\text{R}^{21}$ -alquilo,  $\text{R}^{21}$ -cicloalquilalquilo,  $\text{R}^{21}$ -cicloalquilo,  $\text{R}^{21}$ -arilo,  $\text{R}^{21}$ -arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo,  $\text{R}^{21}$ -heteroarilalquilo,  $\text{R}^{21}$ -heteroarilo,  $\text{R}^{21}$ -heterocicloalquilo o  $\text{R}^{21}$ -heterocicloalquilalquilo; y

25  $\text{R}^4$  es cicloalquilo, arilo,  $\text{R}^{21}$ -cicloalquilo,  $\text{R}^{21}$ -arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo,  $\text{R}^{21}$ -heteroarilo o  $\text{R}^{21}$ -heterocicloalquilo.

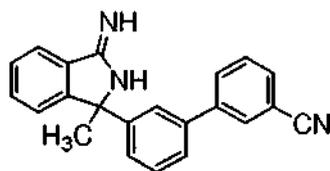
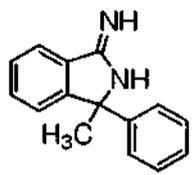
3. El compuesto, para su uso, de la reivindicación 2, en el que

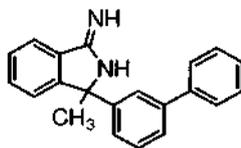
30  $\text{R}^1$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, halo,  $\text{-CN}$  y  $\text{-OR}^{15}$ ;

$\text{R}^3$  es alquilo, arilo,  $\text{R}^{21}$ -alquilo,  $\text{R}^{21}$ -arilo, heteroarilo o  $\text{R}^{21}$ -heteroarilo; y

$\text{R}^4$  es arilo,  $\text{R}^{21}$ -arilo, heteroarilo o  $\text{R}^{21}$ -heteroarilo.

4. El compuesto, para su uso, de la reivindicación 2, en el que el compuesto es





- 5 5. Un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular, una enfermedad cognitiva o una enfermedad neurodegenerativa en un paciente, o para su uso en la inhibición del virus de la inmunodeficiencia humana, una plasmepsina, catepsina D o una enzima protozoica en un paciente; en el que el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural IA como se define en la reivindicación 1, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 6. El compuesto, para su uso, de la reivindicación 5, en el que el compuesto es para su uso en el tratamiento de una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.
7. El compuesto, para su uso, de la reivindicación 6, en el que el compuesto es para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.
8. El compuesto, para su uso, de la reivindicación 6, en el que el compuesto se administra en combinación con un inhibidor de colinesterasa.
- 15 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural IA como se define en la reivindicación 1, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un inhibidor de colinesterasa, un antagonista  $m_2$  muscarínico o un agonista  $m_1$  muscarínico en un vehículo farmacéuticamente eficaz.
- 20 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural IA como se define en la reivindicación 1, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos una segunda composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural IA como se define en la reivindicación 1, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un segundo agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de beta secretasa; inhibidores de gamma secretasa; inhibidores de HMG- CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato; anticuerpos anti-amiloides; vitamina E; agonistas de receptor de acetilcolina de tipo nicotínico; agonistas inversos de receptores CB1 o antagonistas de receptores CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA<sub>A</sub>; inhibidores de agregación amiloide; inhibidores de glucógenosintasa cinasa beta; promotores de la actividad de alfa secretasa y un inhibidor de la absorción del colesterol.
- 25 30 11. Un compuesto que tiene la fórmula estructural IA como se define en la reivindicación 1, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a condición de que el compuesto no sea ninguno de los siguientes compuestos:
- 35 (i) 1-[(1'-fenil-3'-metil-5'-oxo)-pirazolidine-4']-3-iminoisindolina;
- (ii) 1-[ácido (1'-metil-3'-n-butil)- barbitúrico-5']-3-iminoisindolina;
- (iii) 3-amino-1,1-di- (*p*-hidroxifenil)-1*H*-isindol;

- (iv) 3-amino-1-(*o*-hidroxifenil)-1-(*p*-hidroxifenil)-1*H*-isoindol;
- (v) 3-amino- 1- (*p*- toliloxi)- 1-(2- hidroxí- 5-metil-fenil)-1*H*-isoindol;
- (vi) 3-amino-1,1-di-(4-hidroxí-3,5-dimetilfenil)-1*H*-isoindol; y
- (vii) 1-fenil-3-iminoisoindolina.

- 5 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en la reivindicación 2.
- 13. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en la reivindicación 3.
- 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente eficaz.
- 10 15. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para inhibir aspartil proteasa en un paciente, en el que el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural IA como se definen en la reivindicación 1, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 16. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad cardiovascular, una enfermedad cognitiva o una enfermedad neurodegenerativa en un paciente; o para inhibir el virus de la inmunodeficiencia humana, una plasmepina, catepsina D o una enzima protozoica en un paciente; en el que el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural IA como se define en la reivindicación 1, o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.