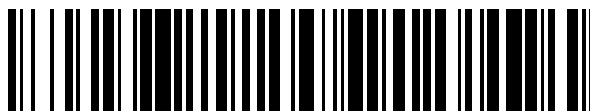


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 881**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/454	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/4184	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/423	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2010 E 10706973 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2398793**

54 Título: **Derivados de benzoxazol, bencimidazol, oxazolopiridina e imidazopiridina sustituidos novedosos como moduladores de gamma secretasa**

30 Prioridad:

19.02.2009 EP 09153188
22.06.2009 EP 09163409

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2014

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US y
CELLZOME LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA;
BISCHOFF, FRANÇOIS PAUL;
ZHUANG, WEI;
VAN BRANDT, SVEN FRANCISCUS ANNA;
SURKYN, MICHEL;
ZAJA, MIRKO;
BERTHELOT, DIDIER JEAN-CLAUDE;
DE CLEYN, MICHEL ANNA JOZEF;
MACDONALD, GREGOR JAMES y
OEHLRICH, DANIEL

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 452 881 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzoxazol, bencimidazol, oxazolopiridina e imidazopiridina sustituidos novedosos como moduladores de gamma secretasa

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de benzoxazol, bencimidazol, oxazolopiridina e imidazopiridina sustituidos novedosos útiles como moduladores de la gamma secretasa. La invención se refiere además a procedimientos para preparar tales compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo así como al uso de dichos compuestos como medicamento.

10

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por pérdida de memoria, cognición y estabilidad conductual. La EA afecta al 6-10% de la población mayor de 65 años y hasta el 50% mayor de 85 años. Es la causa principal de demencia y la tercera causa principal de muerte tras la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Actualmente no existe un tratamiento eficaz contra EA. El coste neto total relacionado con EA en los EE.UU. sobrepasa los 100.000 millones de dólares al año.

15

20

La EA no tiene una etiología sencilla, sin embargo, se ha asociado con determinados factores de riesgo que incluyen (1) edad, (2) historia familiar y (3) traumatismo craneoencefálico; otros factores incluyen toxinas ambientales y niveles bajos de educación. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbica y cerebral incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten en proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta amiloides (placas amiloides). El componente principal de las placas amiloides son los péptidos beta amiloides (A-beta, Abeta o A β) de diversas longitudes. Se cree que una variante de los mismos, que es el péptido A β 1-42 (Abeta-42), es el agente causal principal de la formación de amiloide. Otra variante es el péptido A β 1-40 (Abeta-40). Beta amiloide es el producto proteolítico de una proteína precursora, proteína precursora de beta amiloide (beta-APP o APP).

25

30

Las formas dominantes autosómicas de aparición temprana, familiar de EA se han relacionado con mutaciones de cambio de sentido en la proteína precursora de β -amiloide (β -APP o APP) y en las proteínas presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de aparición tardía de EA se han relacionado con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE), y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en alfa2-macroglobulina, que puede relacionarse con al menos el 30% de la población con EA. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de EA presentan hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado las mejores pistas para un enfoque terapéutico lógico para EA. Todas las mutaciones encontradas hasta la fecha, afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (A β), específicamente A β 42, y han dado un fuerte apoyo a la "hipótesis de la cascada amiloide" de EA (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). La posible relación entre la generación de péptido A β y la patología de EA enfatiza la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de producción de A β y justifica enormemente un enfoque terapéutico en la modulación de los niveles de A β .

35

40

La liberación de péptidos A β está modulada por al menos dos actividades proteolíticas denominadas escisión por β -y γ -secretasa en el extremo N-terminal (enlace Met-Asp) y el extremo C-terminal (residuos 37-42) del péptido A β , respectivamente. En la ruta secretora, existen evidencias de que β -secretasa escinde en primer lugar, conduciendo a la secreción de s-APP β (s β) y la retención de un fragmento carboxilo terminal unido a membrana de 11 kDa (CTF). Se cree que esto último da lugar a péptidos A β tras la escisión por γ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A β 42, aumenta selectivamente en pacientes que portan determinadas mutaciones en una proteína particular (presenilina), y se han relacionado estas mutaciones con enfermedad de Alzheimer familiar de aparición temprana. Por tanto, muchos investigadores creen que A β 42 es la principal culpable de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.

45

50

Actualmente se ha aclarado que la actividad γ -secretasa no puede atribuirse a una única proteína, sino que de hecho está asociada con un conjunto de diferentes proteínas.

55

La actividad gamma (γ)-secretasa reside en un complejo multiproteico que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero de PS consiste en los fragmentos de PS amino y carboxilo terminales generados mediante endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico se encuentran en la superficie de contacto de este heterodímero. Recientemente se ha sugerido que la nicastrina sirve como un receptor del sustrato de gamma-secretasa. Las funciones de los otros miembros de gamma-secretasa son desconocidas, pero se requieren todas para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

60

Por tanto, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión ha permanecido sin aclarar hasta ahora,

65

el complejo de γ -secretasa se ha convertido en una de las dianas principales en la búsqueda de compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Se han propuesto diversas estrategias para seleccionar como diana gamma-secretasa en la enfermedad de Alzheimer, que varían desde seleccionar como diana el sitio catalítico directamente, desarrollar inhibidores específicos de sustrato y moduladores de la actividad gamma-secretasa (Marjaux et al., 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, volumen 1, 1-6). Por consiguiente, se describieron una variedad de compuestos que tienen secretasas como diana (Lamer, 2004. Secretases as therapeutics targets in Alzheimer's disease: patents 2000 - 2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420).

De hecho, este descubrimiento se apoyó recientemente por estudios bioquímicos en los que se mostró un efecto de determinados AINE sobre γ -secretasa (Weggen *et al* (2001) Nature 414, 6860, 212 y los documentos WO 01/78721 y US 2002/0128319; Morihara *et al* (2002) J. Neurochem. 83, 1009; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Posibles limitaciones del uso de AINE para prevenir o tratar EA son su actividad de inhibición de enzimas COX, que puede conducir a efectos secundarios no deseados, y su baja penetración en el SNC (Peretto *et al.*, 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720).

El documento US 2008/0280948 A1 se refiere a derivados de aminofenilo que son moduladores de beta amiloide.

El documento WO-2009/005729 se refiere a compuestos heterocíclicos y a su uso como moduladores de la gamma secretasa.

El documento WO-2008/097538 abarca derivados de 2-[4-imidazolil]-fenil]vinil-heterociclo que atenúan selectivamente la producción de Abeta(1-42) y son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El documento WO-2004/017963 da a conocer bencimidazoles como inhibidores del factor de coagulación Xa para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

El documento WO-2005/115990 da a conocer compuestos de cinamida que son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas provocadas por proteínas β amiloides tales como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, síndrome de Down y amiloidosis.

El documento WO-2007/044895 da a conocer aminas diaromáticas y su uso en composiciones de aceite lubricante y composiciones que contienen estabilizante.

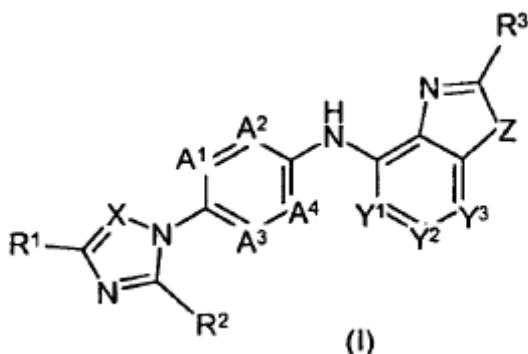
El documento WO-2008/156580 da a conocer derivados de triazol para tratar enfermedades asociadas con deposición de A β en el cerebro, en particular enfermedad de Alzheimer.

Existe una gran necesidad de compuestos novedosos que modulan la actividad γ -secretasa abriendo de ese modo nuevos caminos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil. Por consiguiente un objeto de la presente invención es proporcionar tales compuestos novedosos.

Sumario de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de la gamma secretasa. Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):



y formas estereoisoméricas del mismo, en la que

R^1 es hidrógeno, ciano, CF_3 , halo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alquioxilo C_{1-4} ;

5 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

X es CR^5 o N;

10 R^5 es hidrógeno o halo;

A^1 es CR^6 o N;

15 R^6 es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ;

A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH, CF o N;

siempre que no más de dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

20 Y^1 es CH o N;

Y^2 es CR^4 o N;

Y^3 es CH o N;

25 siempre que sólo uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 pueda representar N;

30 R^4 es hidrógeno, halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquioxilo C_{1-4} ;

35 R^3 es alquilo C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, Ar, alquioxilo C_{1-6} , tetrahidropirano, cicloalquioxilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; cicloalquilo C_{3-7} ; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropirano; O-Ar; NR^7R^8 ; alquioxilo C_{1-6} ; alquiltio C_{1-6} ; Ar; CH_2-O-Ar ; S-Ar; NCH_3-Ar ; NH-Ar; o 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo;

40 en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-4} , halo y alquiloicarbonilo C_{1-4} ; en los que cada Ar independientemente es

45 fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, NR^7R^8 , morfolinilo, alquilo C_{1-4} , alquioxilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, alquilo C_{1-4} , alquioxilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo;

50 cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

55 cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

Z es O o NR^9 ;

60 R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y alquioxilo C_{1-4} ;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

65 Sorprendentemente se encontró que los presentes compuestos modulaban la actividad γ -secretasa *in vitro* e *in vivo*,

5 y por tanto son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer y otros trastornos con patología beta-amiloide (por ejemplo glaucoma).

En vista de la farmacología mencionada anteriormente de los compuestos de fórmula (I), se concluye que son adecuados para su uso como medicamento.

10 Más especialmente los compuestos son adecuados en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, demencia del boxeador o síndrome de Down.

15 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para la modulación de actividad γ -secretasa.

Se prefiere el uso de un compuesto de fórmula (I) para la modulación de la actividad γ -secretasa que da como resultado una disminución de la cantidad relativa de péptidos A β 42 producidos.

20 Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede residir en su penetración en el SNC potenciada.

25 La presente invención se describirá a continuación adicionalmente. En los siguientes párrafos, se definen diferentes aspectos de la invención en más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica que se indique que se prefiere o es ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características que se indica que se prefieren o son ventajosas.

30 Descripción detallada

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados deben considerarse según las siguientes definiciones, a menos que un contexto indique lo contrario.

35 Siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, se quiere decir, a menos que se indique lo contrario o esté claro a partir del contexto, que indica que uno o más hidrógenos, en particular desde 1 hasta 4 hidrógenos, preferiblemente desde 1 hasta 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" están sustituidos por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución de cómo resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico.

El término "halo" o "halógeno" como un grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo a menos que se indique lo contrario.

45 El término "alquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que oscila entre 1 y 6. Los grupos alquilo C₁₋₆ comprenden desde 1 hasta 6 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 4 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo n-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, y similares.

55 El término "alquilo C₂₋₆" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que oscila entre 2 y 6. Los grupos alquilo C₂₋₆ comprenden desde 2 hasta 6 átomos de carbono, en particular desde 2 hasta 4 átomos de carbono, más en particular desde 2 hasta 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₂₋₆ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 2 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo n-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, y similares.

65 El término "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que oscila entre 1 y 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. El

término "alquilo C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que oscila entre 1 y 3. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo n-butilo, isobutilo y terc-butilo), y similares.

El término "alquiloxilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula -OR^b en la que R^b es alquilo C₁₋₆. Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo adecuado incluyen metiloxilo, etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, sec-butiloxilo, terc-butiloxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término "alquiloxilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula -OR^c en la que R^c es alquilo C₁₋₄. Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo adecuado incluyen metiloxilo (también metoxilo), etiloxilo (también etoxilo), propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, sec-butiloxilo y terc-butiloxilo.

En el marco de esta solicitud, alqueno C₂₋₆ es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono que contiene un doble enlace tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-propen-2-ilo, hexenilo y similares.

El término "cicloalquilo C₃₋₇" solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo C₃₋₇ adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "cicloalquiloxilo C₃₋₇" solo o en combinación, se refiere a un radical que tiene la fórmula -OR^d, en la que R^d es cicloalquilo C₃₋₇. Los ejemplos no limitativos de cicloalquiloxilo C₃₋₇ adecuado incluyen ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclohexiloxilo y cicloheptiloxilo.

El término "tiofenilo" es equivalente a "tienilo".

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas según el Chemical Abstracts Service.

En caso de formas tautoméricas, debe quedar claro que la otra forma tautomérica no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

Cuando se produce cualquier variable más de una vez en un constituyente, cada definición es independiente.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y formas estereoisoméricas pueden contener uno o más centros de quiralidad y existen como formas estereoisoméricas.

El término "formas estereoisoméricas" tal como se usa anteriormente en el presente documento define todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de fórmula (I) pueden presentar. A menos que se indique o mencione lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las formas isoméricas estereoquímicamente posibles. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados bivalentes cíclicos pueden tener la configuración o bien cis o bien trans. Los compuestos que abarcan dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir asociada con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, de manera adicionalmente preferible menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% del/de los otro(s) isómero(s).

Cuando se indica una forma regioisomérica específica, significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir asociada con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, de manera adicionalmente preferible menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% del/de los otro(s) isómero(s).

Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden usarse sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, farmacéuticamente aceptables o no se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables tal como se mencionaron anteriormente en el

presente documento o a continuación en el presente documento se pretende que comprendan las formas de sal de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico; salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. De manera inversa dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. De manera inversa la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) pueden formar, así como las sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar la formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden derivarse de las formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, se sintetizará dicho compuesto mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, se pretende inherentemente que un compuesto según la invención comprenda todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H y mezclas de los mismos.

Por tanto, un compuesto según la invención comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos se han sustituido por uno de sus isótopos radiactivos. Mediante el término "compuesto radiomarcado" se quiere decir cualquier compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos que emiten positrones o radiación gamma. Para las técnicas de unión de radioligando, el átomo ^3H o el átomo ^{125}I es el átomo de elección que va a sustituirse. Para las técnicas de obtención de imágenes, los isótopos radiactivos que emiten positrones (PET) más usados comúnmente son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuáles se producen mediante acelerador y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es viable usarlos en instituciones que tienen un acelerador en el sitio para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de éstos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . El experto en la técnica conoce el manejo de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula.

En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

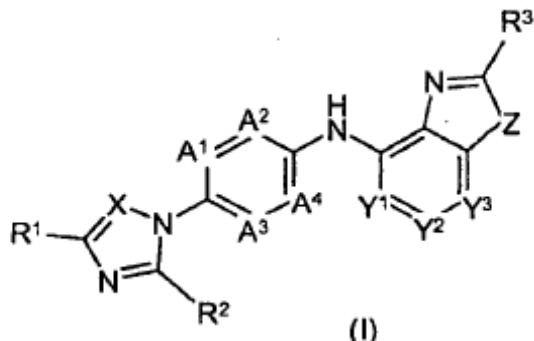
Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el", "la" también incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los expertos en la técnica entienden bien los términos descritos anteriormente y otros usados en la memoria descriptiva.

A continuación se exponen características preferidas de los compuestos de esta invención.

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):

5



y formas estereoisoméricas del mismo,

10 en la que

R¹ es hidrógeno, ciano, CF₃, halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alquioxilo C₁₋₄;

15 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

X es CR⁵ o N;

R⁵ es hidrógeno o halo;

20

A¹ es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno, halo o alquioxilo C₁₋₄;

25 A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH, CF o N;

siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

Y¹ es CH o N;

30

Y² es CR⁴ o N;

Y³ es CH o N;

35 siempre que sólo uno de Y¹, Y² e Y³ pueda representar N;

R⁴ es hidrógeno, halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquioxilo C₁₋₄;

40

R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, Ar, alquioxilo C₁₋₆, tetrahidropirano, cicloalquioxilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; cicloalquilo C₃₋₇; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropirano; O-Ar; NR⁷R⁸; alquioxilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; Ar; CH₂-O-Ar; S-Ar; NCH₃-Ar; NH-Ar; o 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo;

45

en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo y alquilocarbonilo C₁₋₄; en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR⁷R⁸, morfolinilo, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo,

50

piridazinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

- 5 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- 10 Z es O o NR⁹;
- R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y alquioxilo C₁₋₄;
- 15 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.
- En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que
- 20 R¹ es hidrógeno, ciano, CF₃, halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alquioxilo C₁₋₄;
- R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;
- 25 X es CR⁵ o N;
- R⁵ es hidrógeno o halo;
- A¹ es CR⁶ o N;
- 30 R⁶ es hidrógeno, halo o alquioxilo C₁₋₄;
- A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH, CF o N;
- 35 siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;
- Y¹ es CH o N;
- 40 Y² es CR⁴ o N;
- Y³ es CH o N;
- siempre que sólo uno de Y¹, Y² e Y³ pueda representar N;
- 45 R⁴ es hidrógeno, halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquioxilo C₁₋₄;
- 50 R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, Ar, alquioxilo C₁₋₆, tetrahidropiranilo, cicloalquioxilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; cicloalquilo C₃₋₇; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropiranilo; O-Ar;
- 55 NR⁷R⁸; alquioxilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; Ar; CH₂-O-Ar; S-Ar; NCH₃-Ar; NH-Ar; o 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo y alquioxocarbonilo C₁₋₄; en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano,
- 60 NR⁷R⁸, morfolinilo, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano,
- 65 alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;

5 Z es O o NR⁹;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquioxilo C₁₋₄;

10 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

15 (a) R¹ es hidrógeno, ciano, halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alquioxilo C₁₋₄;

20 (b) R⁵ es hidrógeno;

(c) Y¹ es CH o N; Y² es CR⁴ o N; Y³ es CH; siempre que sólo uno de Y¹ e Y² pueda representar N;

25 (d) R⁴ es hidrógeno, halo, alquioxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquioxilo C₁₋₄;

30 (e) R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo C₁₋₆, tetrahidropirranilo y cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; cicloalquilo C₃₋₇; piperidinilo; morfolinilo; tetrahidropirranilo; O-Ar; alquioxilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; Ar; CH₂-O-Ar; NH-Ar; o 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo;

35 en los que cada piperidinilo y morfolinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo y alquiloicarbonilo C₁₋₄;

40 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y tiofenilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

(f) cada R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄.

45 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

50 (a) R¹ es hidrógeno, ciano, Br, o metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y metoxilo;

(b) R² es hidrógeno, metilo o I;

55 (c) X es CH o N;

(d) R⁶ es hidrógeno, F o metoxilo;

(d) Y¹ es CH o N; Y² es CR⁴ o N; Y³ es CH; siempre que sólo uno de Y¹ e Y² pueda representar N;

60 (e) R⁴ es hidrógeno, F, metoxilo, ciclopropilo, 1-propen-2-ilo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en F y metoxilo;

65 (f) R³ es n-propilo sustituido con uno o más sustituyentes F; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, metoxilo, tetrahidropirranilo y ciclopropilo; ciclopropilo sustituido con uno o más sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Cl; ciclopentilo; ciclohexilo; piperidinilo; morfolinilo; tetrahidropirranilo; O-Ar; alquioxilo

C₁₋₄; alquiltio C₁₋₄; Ar; CH₂-O-Ar; NH-Ar; o 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo;

en los que cada piperidinilo y morfolinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, metilcarbonilo, F y terc-butiloxicarbonilo;

5 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, ciano, NR⁷R⁸, metilo, isopropilo, metoxilo sustituido con uno o más sustituyentes F, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes F; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y tiofenilo; en el
10 que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en F y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes F;

15 (g) cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo;

(h) cada R⁸ se selecciona independientemente de metilo o metilcarbonilo;

20 (i) R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, fenilo y metoxilo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

25 (a) R¹ es alquilo C₁₋₄; en particular metilo;

(b) R² es hidrógeno;

30 (c) X es CH o N;

(d) A¹ es CR⁶;

(e) R⁶ es hidrógeno, metoxilo o halo; en particular hidrógeno, metoxilo o F;

35 (f) A² es CH o N;

(g) A³ y A⁴ son CH;

40 (h) Y¹ es CH o N; Y² es CR⁴; Y³ es CH;

(i) R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄; en particular hidrógeno, F, metilo o isopropilo;

45 (j) R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, NR⁷R⁸ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, metoxilo, NR⁷R⁸ y CF₃;

(k) R⁷ es hidrógeno;

50 (l) R⁸ es alquilcarbonilo C₁₋₄; en particular metilcarbonilo;

(m) Z es NR⁹;

55 (n) R⁹ es alquilo C₁₋₆; en particular alquilo C₁₋₄; más en particular metilo o isopropilo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

60 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, CF₃ o halo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁵ o N;

65 R⁵ es hidrógeno o halo;

A¹ es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno, halo o alquioxilo C₁₋₄;

5 A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH, CF o N;

siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

Y¹ es CH o N;

10 Y² es CR⁴ o N;

Y³ es CH o N;

15 siempre que sólo uno de Y¹, Y² e Y³ pueda representar N;

R⁴ es hidrógeno, halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquioxilo C₁₋₄;

20 R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo C₁₋₆, tetrahidropiranilo, cicloalquioxilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquilo C₃₋₇; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropiranilo; O-Ar; NR⁷R⁸; alquioxilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; Ar; CH₂-O-Ar; S-Ar; NCH₃-Ar; o NH-Ar;

25 en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo y alquioxycarbonilo C₁₋₄; en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR⁷R⁸, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

30 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

35 cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

40 Z es O o NR⁹;

45 R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquioxilo C₁₋₄; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

50 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, CF₃ o halo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁵ o N; en la que R⁵ es H o halo;

55 A¹ es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno, halo o alquioxilo C₁₋₄;

60 A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH, CF o N; siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

Y¹ es CH o N;

65 Y² es CR⁴ o N;

Y³ es CH o N;

siempre que sólo uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 pueda representar N;

5 R^3 es alquilo C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de piperidinilo, Ar, alquiloxilo C_{1-6} , tetrahidropiraniolo, cicloalquiloxilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquilo C_{3-7} ; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropiraniolo; O-Ar; NR^7R^8 ; alquiloxilo C_{1-6} ; alquiltio C_{1-6} ; Ar; CH_2-O-Ar ; S-Ar; NCH_3-Ar ; o NH-Ar;

10 en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-4} , halo y alquiloxicarbonilo C_{1-4} ;

15 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, NR^7R^8 , morfolinilo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo;

20 en los que cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

en los que cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

25 R^4 es hidrógeno, halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo o alquiloxilo C_{1-4} ; Z es O o NR^9 ; en la que R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, fenilo y alquiloxilo C_{1-4} ;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

30 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que,

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ciano, CF_3 o halo;

35 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X es CR^5 o N;

R^5 es hidrógeno o halo;

40

A^1 es CR^6 o N;

R^6 es hidrógeno, halo o alquiloxilo C_{1-4} ;

45 A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH, CF o N;

siempre que no más de dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

Y^1 es CH o N;

50

Y^2 es CR^4 ;

Y^3 es CH;

55 R^4 es hidrógeno, halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;

60 R^3 es alquilo C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquiloxilo C_{1-6} , tetrahidropiraniolo, cicloalquiloxilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquilo C_{3-7} ; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropiraniolo; O-Ar; NR^7R^8 ; alquiloxilo C_{1-6} ; alquiltio C_{1-6} ; Ar; CH_2-O-Ar ; S-Ar; NCH_3-Ar ; o NH-Ar;

65 en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-4} , halo y alquiloxicarbonilo C_{1-4} ; en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano,

- 5 NR⁷R⁸, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 10 cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- Z es O o NR⁹;
- 15 R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquiloxilo C₁₋₄; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.
- En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que
- 20 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, CF₃ o halo;
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 25 X es CR⁵ o N; en la que R⁵ es H o halo;
- A¹ es CR⁶ o N;
- 30 R⁶ es hidrógeno, halo o alquiloxilo C₁₋₄;
- A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH, CF o N; siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;
- Y¹ es CH o N; Y² es CR⁴; Y³ es CH;
- 35 R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de piperidinilo, Ar, alquiloxilo C₁₋₆, tetrahidropiranilo, cicloalquiloxilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropiranilo; O-Ar; NR⁷R⁸; alquiloxilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; Ar; CH₂-O-Ar; S-Ar; NCH₃-Ar, o NH-Ar;
- 40 en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo y alquiloxicarbonilo C₁₋₄;
- en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR⁷R⁸, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo;
- 50 en la que R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- en la que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 55 R⁴ es hidrógeno, halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo;
- Z es O o NR⁹; en la que R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, fenilo y alquiloxilo C₁₋₄;
- 60 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.
- En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que
- 65 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ciano o halo;

- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 5 X es CH o N;
- A¹ es CR⁶ o N;
- R⁶ es hidrógeno, halo o alquioxilo C₁₋₄;
- 10 A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH, CF o N;
- siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;
- 15 Y¹ es CH o N;
- Y² es CR⁴;
- Y³ es CH o N;
- 20 siempre que sólo uno de Y¹ e Y³ pueda representar N;
- R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo C₁₋₆, tetrahidropiranilo y cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquilo C₃₋₇; piperidinilo; morfolinilo; O-Ar; alquioxilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; Ar; o NH-Ar; en los que cada piperidinilo y morfolinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo y alquiloicarbonilo C₁₋₄;
- 25 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; o piridinilo;
- 30 R⁴ es hidrógeno, halo, ciano o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;
- 35 Z es O o NR⁹;
- R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquioxilo C₁₋₄; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.
- 40 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que
- R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ciano o halo;
- 45 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- X es CH o N;
- A¹ es CR⁶ o N;
- 50 R⁶ es hidrógeno, halo o alquioxilo C₁₋₄;
- A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH, CF o N;
- 55 siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;
- Y¹ es CH o N;
- 60 Y² es CR⁴;
- Y³ es CH;
- R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo C₁₋₆, tetrahidropiranilo y cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquilo C₃₋₇; piperidinilo; morfolinilo; O-Ar; alquioxilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; Ar; o NH-Ar; en los que cada piperidinilo y morfolinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno

seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo y alquiloxicarbonilo C₁₋₄;

5 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; o piridinilo;

R⁴ es hidrógeno, halo, ciano o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;

10 Z es O o NR⁹;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquilo C₁₋₄; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas del mismo, en la que

R¹ es hidrógeno, metilo, ciano o bromo;

20 R² es hidrógeno o metilo;

X es CH o N;

A¹ es CR⁶ o N;

25 R⁶ es hidrógeno, F o metoxilo;

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH, CF o N;

30 siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

Y¹ es CH o N;

35 Y² es CR⁴;

Y³ es CH;

40 R³ es 3,3,3-trifluoropropilo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, metoxilo, tetrahidropiranilo y ciclopropilo; hexilo; pentilo; piperidinilo; morfolinilo; O-Ar; isopropiloxilo; isobutililo; Ar; o NH-Ar;

45 en los que cada piperidinilo y morfolinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, metilcarbonilo, F y terc-butiloicarbonilo; en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en Cl, F, metiloxilo, etiloxilo, metilo e isobutilo; o piridinilo;

R⁴ es hidrógeno, F, metilo, ciano o CF₃;

50 Z es O o NR⁹;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, fenilo y metoxilo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

55 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

60 (a) R¹ es alquilo C₁₋₄; en particular metilo;

(b) R² es hidrógeno;

(c) X es CH;

65 (d) A¹ es CR⁶;

(e) R^6 es F o metoxilo; en particular metoxilo;

(f) A^2 es N o CH; en particular N;

5 (g) A^3 y A^4 son CH;

(h) Y^1 es CH o N;

10 (i) Y^2 es CR^4 ;

(j) Y^3 es CH;

15 (k) R^4 es hidrógeno o metilo;

(l) R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y metoxilo; en particular R^3 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y metoxilo; más en particular R^3 es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y metoxilo; incluso más en particular R^3 es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en F y metoxilo;

(m) Z es NR^9 ;

25 (n) R^9 es alquilo C_{1-6} ; en particular alquilo C_{1-4} ; más en particular metilo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

30 (a) R^1 es alquilo C_{1-4} ; en particular metilo;

(b) R^2 es hidrógeno;

35 (c) X es CH;

(d) A^1 es $COCH_3$; A^2 es N; A^3 es CH; A^4 es CH;

40 (e) Y^1 , Y^2 e Y^3 son CH;

(f) R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular fenilo sustituido con uno o más sustituyentes halo; más en particular fenilo sustituido con uno sustituyente halo; incluso más en particular fenilo sustituido con uno sustituyente fluoro;

45 (g) Z es NR^9 ;

(h) R^9 es alquilo C_{1-6} ; en particular alquilo C_{1-4} ; más en particular metilo.

50 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es metilo y en los que R^2 es hidrógeno.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es hidrógeno y en los que R^2 es metilo.

55 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es hidrógeno, en los que R^2 es metilo y en los que X es N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ciano o halo.

60 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que X es CR^5 .

65 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que X es N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que X es N o CH.

5 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que X es CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es CH o N; Y² es CR⁴; e Y³ es CH o N;

10 siempre que sólo uno de Y¹ e Y³ pueda representar N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es CH; Y² es CR⁴; e Y³ es CH.

15 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es N; Y² es CR⁴; e Y³ es CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es CH; Y² es N; e Y³ es CH.

20 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y¹ es CH; Y² es CR⁴; e Y³ es N.

25 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquiloxilo C₁₋₆, tetrahidropiraniilo, cicloalquiloxilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; cicloalquilo C₃₋₇; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropiraniilo; O-Ar; NR⁷R⁸; alquiloxilo C₁₋₆; alquilitio C₁₋₆; Ar; CH₂-O-Ar; S-Ar; NCH₃-Ar; NH-Ar; o 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo.

35 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en Ar, alquiloxilo C₁₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; Ar; o CH₂-O-Ar; en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo.

40 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R³ es isobutilo; ciclopropilmetilo; 3,3,3-trifluoropropilo; alquilo C₂₋₄ sustituido con metoxilo; CH₂-O-Ar; o Ar.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R³ es Ar.

45 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR⁷R⁸, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo y oxadiazolilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo.

50 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR⁷R⁸, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo.

55 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR⁷R⁸, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo.

5 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄.

10 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, ciano o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo.

15 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴ es hidrógeno, halo, metilo, ciano o CF₃.

20 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴ es hidrógeno, F o CF₃.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Z es O.

25 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Z es NR⁹.

30 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Z es NR⁹ y en los que R⁹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y CF₃.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁹ es alquilo C₁₋₃.

35 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones o cualquier combinación de las otras realizaciones, en los que cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

40 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A¹ es N, CH, CF o COCH₃.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A² es CH.

45 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A³ es CH o N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A⁴ es CH.

50 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N.

55 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A³ y A⁴ son CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A² es CH, CF o N; y

60 A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que

65 A¹ es N, CH, CF o COCH₃;

A² es CH;

A³ es CH o N; y

5 A⁴ es CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que alquilo C₁₋₆ está restringido a alquilo C₁₋₄.

10 En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende:

2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-4-benzoxazolamina,

15 2-ciclohexil-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-4-benzoxazolamina,

2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

2-ciclopentil-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-4-benzoxazolamina,

20 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(2-metilpropil)-4-benzoxazolamina,

N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-piridinil)-4-benzoxazolamina,

2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,

25 éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[4-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-2-benzoxazolil]-1-piperidincarboxílico,

2-(2-clorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-4-benzoxazolamina,

30 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-4-amina,

2-ciclohexil-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

35 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,

N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

2-(2,4-difluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

40 2-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

2-(2-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

45 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(2-metoxifenil)-4-benzoxazolamina,

1-acetil-4-[4-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-2-benzoxazolil]-piperidina,

2-[(4-fluorofenil)metil]-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-4-benzoxazolamina,

50 N-[4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(1-metil-4-piperidinil)-4-benzoxazolamina,

55 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-2-(2-metilpropil)-1H-bencimidazol-4-amina,

2-(4-fluorofenil)-N-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

60 1-[4-[[2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-il]amino]-2-metoxi-fenil]-1H-imidazol-4-carbonitrilo,

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

65 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(2-metilfenil)-1-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-4-amina,

- 2-(1,1-dimetiletil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-4-benzoxazolamina,
 2-(4-fluorofenil)-1-metil-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 5 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-2-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 10 2-[(4-fluorofenil)metil]-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[4-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-1-metil-N-[4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 15 2-(4-fluorofenil)-1-metil-N-[2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-pirimidinil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(2-metilfenil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 20 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-2-fenoxi-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-2-(1-piperidinil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 25 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 1-(2-metoxietil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 30 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 35 2-(4-fluorofenil)-N-[3-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-2-(1-metil-etoxi)-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-2-[(2-metilpropil)tio]-1H-bencimidazol-4-amina,
 40 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-2-(4-piperidinil-metil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 45 1-acetil-4-[[4-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metil]-piperidina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-2-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-1-metil-N-[6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-piridinil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 50 2-(4-fluorofenil)-1-metil-N-[6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-piridinil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 55 N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(2-metilpropil)-4-benzoxazolamina,
 2-[4-etoxi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-
 amina,
 60 2-[4-etoxi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4-benzoxazolamina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metil-1-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(ciclopropilmetil)-1-etil-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 65 2-(4-cloro-3-metoxifenil)-N-[3-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

- 2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- 5 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,
- 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl,
- 1-(1,1-dimetiletil)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- 10 1-(1,1-dimetiletil)-2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- N^2 -[4-etoksi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]- N^4 -[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-2,4-diamina,
- 15 2-metil-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-4-amina,
- 1,2-bis(2-metilpropil)-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- 1-(2-metoxietil)-2-(2-metilpropil)-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- 20 2-(2-metilpropil)-N-[5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-4-benzoxazolamina,
- 2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-N-[6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-piridinil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- 25 N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-metil-1-(1-metil-etil)-1H-bencimidazol-4-amina,
- 2-(4-fluorofenil)-1-metil-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-amina,
- N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxipropil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 30 1-etil-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-4-amina,
- N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 35 2-(3-metoxifenil)-1-metil-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- 2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-N-[5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- 2-metil-1-(1-metiletil)-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- 40 2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-N-[4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- N-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,
- 45 N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,
- 2-(1,1-dimetiletil)-N-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 2-(3-clorofenil)-N-[3-metoksi-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 50 2-(2-cloro-3-metoxifenil)-N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 2-(3-metoxifenil)-1-(1-metiletil)-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- 55 2-(4-cloro-3-metoxifenil)-N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 2-butil-N-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 2-(4-fluorofenil)-1-metil-N-[6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-pirazinil]-1H-bencimidazol-4-amina,
- 60 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 6-fluoro-N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 65 6-fluoro-N-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

- 6-fluoro-2-(3-metoxifenil)-1-metil-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 5 2-(4-fluorofenil)-1-metil-N-[6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-piridinil]-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-4-amina,
 10 N-[3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 N-[3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 2-(2,4-difluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 15 N-[3-metoxi-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-2-(fenoxi-metil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 2-(ciclopropilmetil)-N-[3-metoxi-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 20 N-[3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-1-metil-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 25 2-(2,4-difluorofenil)-N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(2-metilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 30 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-5-(1-metiletil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-
 amina,
 2-(4-cloro-3-metoxifenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 35 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-3-metil-5-(1-metiletil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-
 amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-6-(1-metiletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-
 40 amina,
 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 45 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
 50 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-5-(1-metiletenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-
 amina,
 55 1-[4-[[2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-il]amino]-2-metoxifenil]-1H-imidazol-4-metanol,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 2-(2,4-difluorofenil)-N-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 60 N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-4-amina,
 65 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-2-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-1H-bencimidazol-4-amina,

N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 5 2-(2,5-difluorofenil)-1-etil-6-fluoro-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1-(1-metiletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 10 2-(2-clorofenil)-6-fluoro-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(2-clorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-5-(3-metoxipropil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-
 15 amina,
 2-(2-clorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-[4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il]fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 20 2-(5-cloro-2-tienil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina,
 2-(3-clorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 25 2-[1-(4-clorofenil)etil]-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 30 2-(2-clorofenil)-6-fluoro-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 2-(2-clorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 35 2-(2-clorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 2-(2-clorofenil)-N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 40 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 5-ciclopropil-N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
 45 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[[4-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-
 il]metil]-1-piperidincarboxílico,
 50 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-
 amina,
 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-3-metil-5-(1-metiletil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-6-(1-metiletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 55 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
 60 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-5-metoxi-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
 2-(4-fluorofenil)-5-metoxi-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-(3-metoxifenil)-4-benzoxazolamina,
 65 2-(3-bromo-4-fluorofenil)-N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,

N-[3-fluoro-4-(2-yodo-4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 2-(3-etoxifenil)-N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 5 5-[4-[[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]-1-metil-2(1H)-piridinona,
 5-[4-[[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]-1-metil-2(1H)-piridinona,
 10 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(2-metoxifenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1,6-dimetil-2-(3-piridinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 15 2-[3-(dimetilamino)fenil]-N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 N-[3-[4-[[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]-acetamida,
 20 2-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-fluoro-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-cloro-3-metoxifenil)-N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 2-(4-cloro-3-metoxifenil)-N-[3-metoksi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 25 2-(4-cloro-3-metoxifenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-cloro-3-metoxifenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 30 6-fluoro-N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoksi-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-1-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-4-amina,
 35 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoksi-5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
 40 2-(4-fluorofenil)-6-metoksi-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(3-bromo-4-fluorofenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 45 2-(3,5-difluorofenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 50 N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluoro-3-yodofenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-2-[2-(trifluorometoksi)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 55 2-(3-fluorofenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 60 2-[3-(dimetilamino)fenil]-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[3-[4-[[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]fenil]-acetamida,
 2-(3,4-difluorofenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 65 2-(2,3-difluorofenil)-N-[6-metoksi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

- 5 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(3-etoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 10 2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O,
 2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-2-[3-(1-metiletoxi)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 15 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 20 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O,
 25 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(3,5-dimetoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 30 2-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 35 2-(2,4-difluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 40 2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 2-(2-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-(4-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 45 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-4-amina,
 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-2-fenil-1H-bencimidazol-4-amina,
 50 2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina, y
 3-[4-[[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]-benzonitrilo,
 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo,
- 55 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende:

- 60 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,
 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina.2CH₃SO₃H,
 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina.2HCl,
 65 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl,

2-(2,3-difluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O,

5 2-(2,3-difluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O,

10 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

2-(3,5-dimetoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O, y

15 2-(3,5-dimetoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende:

20 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,

2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

25 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O,

2-(2,3-difluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O, y

30 2-(3,5-dimetoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O.

En una realización el compuesto de fórmula (I) es 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina, incluyendo las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

35 En una realización el compuesto de fórmula (I) es 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.

40 En una realización el compuesto de fórmula (I) es 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O.

En una realización el compuesto de fórmula (I) es 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina, incluyendo las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

45 Se considera que todas las combinaciones posibles de las realizaciones interesantes indicadas anteriormente están incluidas dentro del alcance de esta invención.

50 La presente invención también abarca procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y subgrupos de los mismos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino o carboxilo, cuando estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse según la práctica habitual, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

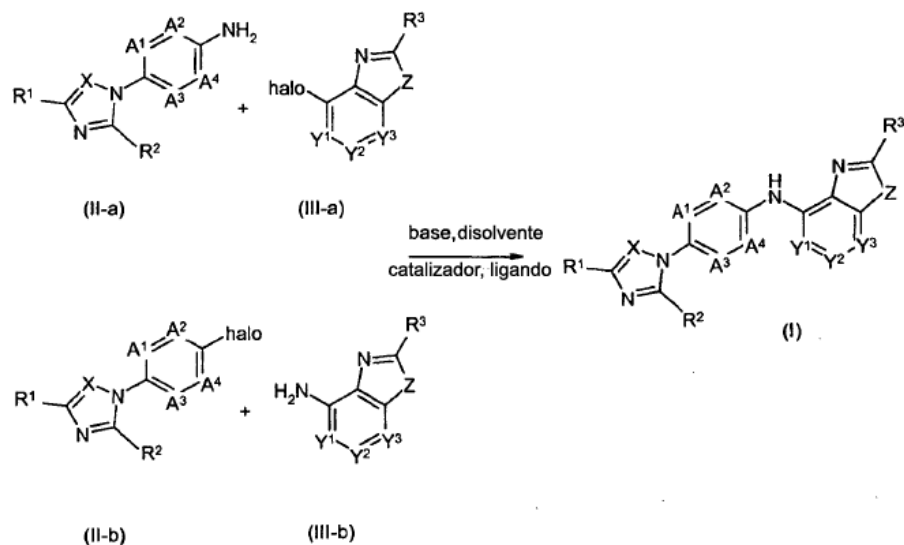
55 Los compuestos de fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse mediante una sucesión de etapas tal como se describe a continuación en el presente documento. Generalmente se preparan a partir de materiales de partida que o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan mediante medios habituales obvios para los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procedimientos sintéticos habituales comúnmente usados por los expertos en la técnica de química orgánica.

60 La preparación general de algunos ejemplos típicos se muestra a continuación:

Procedimiento experimental 1

65 En general, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse tal como se expone a continuación en el esquema 1

en el que todas las variables se definen anteriormente en el presente documento:



5 Esquema 1

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por medio de una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (II-a) y un producto intermedio de fórmula (III-a), o por medio de una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (II-b) y un producto intermedio de fórmula (III-b). En el esquema 1, halo se define como Cl, Br o I. Esta reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ o terc-butoxido de sodio. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), 1,2-dimetoxietano (DME), terc-butanol o dioxano. La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema de catalizadores que comprende un catalizador adecuado tal como tris(dibencilideno)acetato de paladio (Pd₂(dba)₃), acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂) y un ligando tal como (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina] (Xantphos), [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEphos), o díciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina (X-phos). Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno o de argón. El rendimiento y la velocidad de reacción pueden potenciarse mediante calentamiento asistido por microondas.

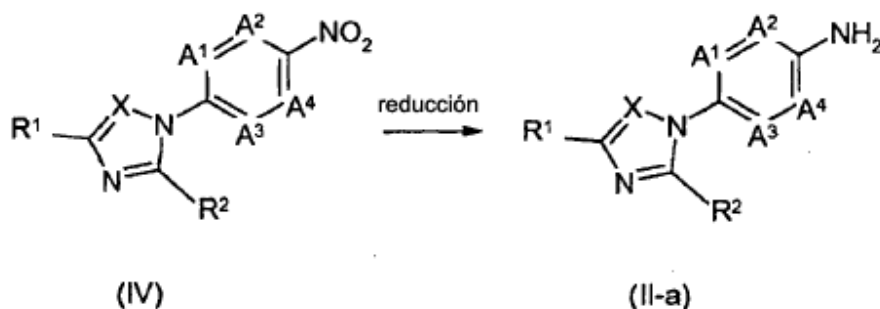
Las trazas de paladio presentes tras el tratamiento final de la reacción pueden retirarse opcionalmente mediante tratamiento de una disolución del compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes, tales como, por ejemplo DCM y MeOH, con N-acetil-L-cisteína o sílice funcionalizado con tiol.

En un procedimiento alternativo, solo válido cuando Y¹ o Y³ es N en la definición de (III-a), un compuesto de fórmula (I) en la que Y¹ o Y³ es N, puede prepararse por medio de una sustitución nucleófila aromática entre productos intermedios de fórmula (IIa) y (III-a). Esta reacción puede realizarse en condiciones básicas o ácidas, por ejemplo, en presencia de HCl o ácido metanosulfónico en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, 2-propanol. El rendimiento y la velocidad de reacción pueden potenciarse mediante calentamiento asistido por microondas.

Los grupos funcionales adecuados que contienen grupos R³ tales como, por ejemplo, halo, aminas (protegidas), alcoholes o cetonas, pueden usarse para incorporar patrones de sustitución adicionales en los compuestos de fórmula (I).

35 Procedimiento experimental 2

Un producto intermedio de fórmula (II-a) puede prepararse mediante una reducción de un producto intermedio de fórmula (IV) tal como se muestra en el esquema 2 a continuación, en el que todas las variables son tal como se definieron anteriormente. La reducción de (IV) para dar (II-a) puede realizarse mediante un método convencional tal como, por ejemplo, una hidrogenación reductora o reducción con un metal o una sal de metal y un ácido [por ejemplo un metal tal como hierro, o una sal de metal tal como SnCl₂ y ácido tal como un ácido inorgánico (HCl, H₂SO₄ o similares) o un ácido orgánico (ácido acético o similares)], u otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en la amina correspondiente.

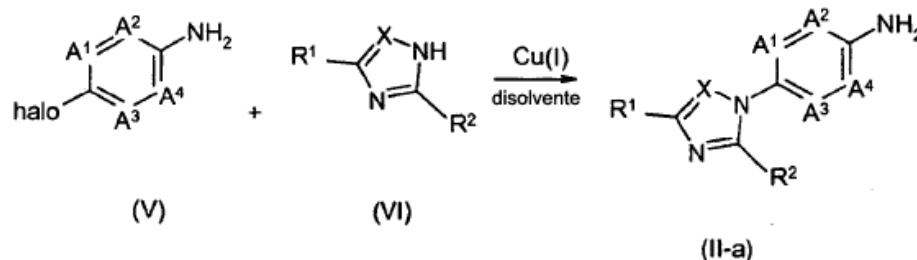


Esquema 2

5 Procedimiento experimental 3

Un producto intermedio de fórmula (II-a) también puede prepararse mediante una reacción catalizada por cobre de un producto intermedio de fórmula (V) con un imidazol o triazol de fórmula (VI) (no sustituido según el esquema 3, en el que halo se define como Br o I y en el que todas las otras variables se definen tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento. La reacción puede realizarse bajo una atmósfera protectora tal como, por ejemplo, atmósfera de N₂. Agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo entre 70-200°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilformamida (DMF). Opcionalmente, la reacción se realiza en presencia de una base tal como, por ejemplo K₂CO₃, Cs₂CO₃ o trietilamina (Et₃N), y/o un ligando tal como N,N'-dimetiletilendiamina o 1,10-fenantrolina. Puede usarse un catalizador de cobre tal como sales de cobre, por ejemplo, óxido de cobre (I), yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I), en cantidades catalíticas o estequiométricas. El grupo amino en el producto intermedio (V) puede protegerse antes de la reacción, y puede desprotegerse tras la reacción por medio del uso de un grupo protector de amino adecuado según la práctica habitual, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

20

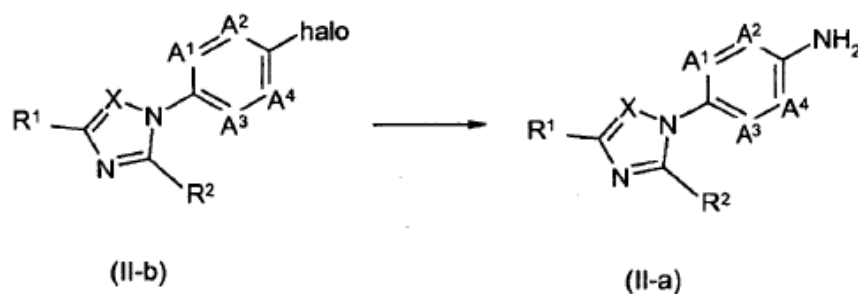


Esquema 3

25 Procedimiento experimental 4

Un producto intermedio de fórmula (II-a) también puede prepararse mediante conversión del sustituyente halo en el producto intermedio (II-b) en un grupo amino o una funcionalidad amino enmascarada, que posteriormente puede convertirse en un grupo amino, según el esquema 4. En el esquema 4, pueden usarse condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica. En el esquema 4, halo se define como Cl, Br o I, y todas las otras variables se definen tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento.

30

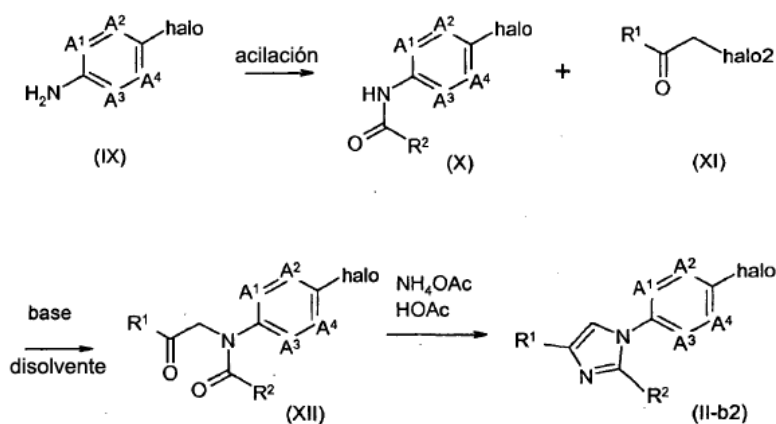


35 Esquema 4

Esquema 7

Procedimiento experimental 8

- 5 Un producto intermedio de fórmula (II-b) en la que X representa CH, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (II-b2), también puede prepararse por medio de acilación del producto intermedio (IX) para proporcionar el producto intermedio (X) en presencia de un disolvente inerte de reacción, tal como THF, y opcionalmente una base adecuada, tal como Et₃N, según el esquema 8. Un producto intermedio de fórmula (XII), puede prepararse posteriormente por medio de alquilación de un producto intermedio de fórmula (X) con un producto intermedio de fórmula (XI), en presencia de un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, DMF, y una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una sal de yoduro tal como, por ejemplo, KI o NaI. Una reacción de condensación del producto intermedio (XII) con una fuente de amoniaco tal como, por ejemplo, acetato de amonio (NH₄OAc) proporciona posteriormente un compuesto de fórmula (II-b2). En el esquema 8, halo se define como Cl, Br o I, halo2 se define como Cl o Br, y todas las otras variables se definen tal como se mencionaron anteriormente.



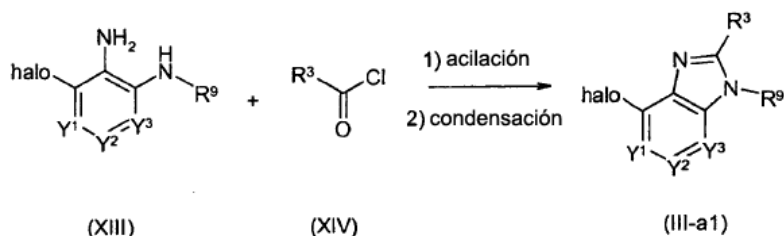
Esquema 8

- 20 Para la construcción del anillo de imidazol en un producto intermedio de fórmula (II-b2), el orden de introducción de R² y R¹ puede invertirse. Este tipo de reacción se describe en el documento US2006/0004013 para 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-1H-imidazol.

25 Procedimiento experimental 9

- 30 Un producto intermedio de fórmula (III-a), en la que R³ está unido mediante carbono al heterociclo, y en el que Z es N-R⁹, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (III-a1), puede prepararse mediante una acilación de un producto intermedio (XIII) con un producto intermedio de fórmula (XIV) seguido por una condensación, según el esquema 9. La reacción de acilación puede llevarse a cabo en un disolvente tal como, por ejemplo, piridina o un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, DMF. La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como, por ejemplo, Et₃N. La reacción de condensación posterior puede llevarse a cabo calentando el producto acilado bruto en un disolvente tal como, por ejemplo, ácido acético. En el esquema 9, halo se define como Cl, Br o I, y todas las otras variables se definen como anteriormente.

35

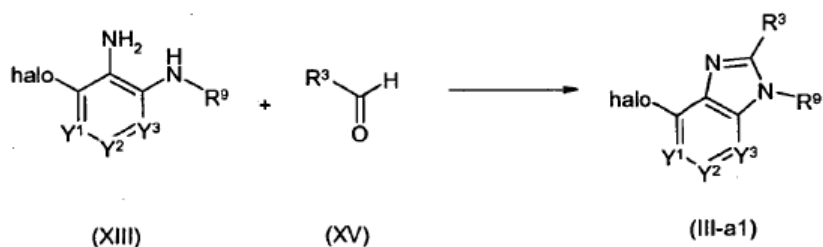


Esquema 9

- 40 En un procedimiento de condensación similar, el producto intermedio (XIII) puede condensarse para dar el producto intermedio (III-a1) directamente usando un ácido carboxílico de fórmula R³-COOH. Esta reacción puede realizarse en condiciones de deshidratación tales como, por ejemplo, calentamiento en un disolvente tal como, por ejemplo, ácido polifosfórico.

Procedimiento experimental 10

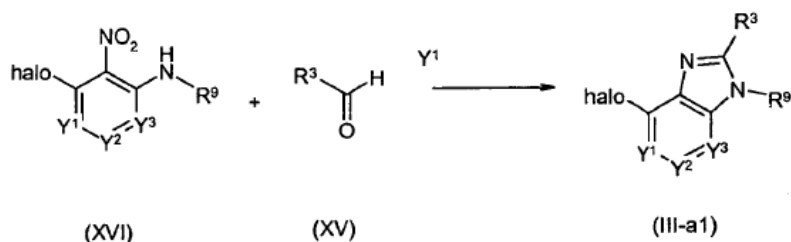
Un producto intermedio de fórmula (III-a1), también puede prepararse mediante tratamiento de un producto intermedio de fórmula (XIII) con un aldehído de fórmula (XV). La reacción puede realizarse normalmente en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, metabisulfito de sodio. La reacción puede realizarse normalmente en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida (DMA), según el esquema 10. En el esquema 10, halo se define como Cl o Br y todas las otras variables se definen tal como se mencionaron anteriormente.



Esquema 10

Procedimiento experimental 11

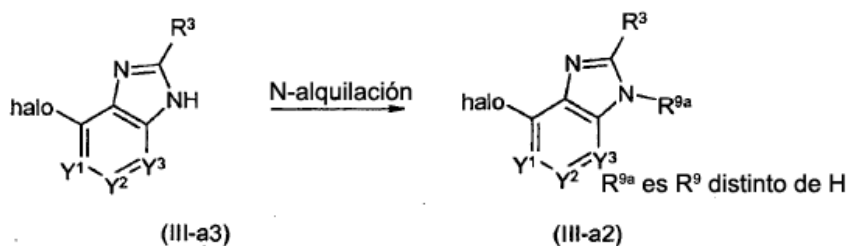
Un producto intermedio de fórmula (III-a1), también puede prepararse mediante tratamiento de un producto intermedio de fórmula (XVI) con un aldehído de fórmula (XV). Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, ditionito de sodio. La reacción puede realizarse normalmente en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, etanol. En el esquema 11, halo se define como Cl o Br y todas las otras variables se definen tal como se mencionaron anteriormente.



Esquema 11

Procedimiento experimental 12

Alternativamente, un producto intermedio de fórmula (III-a1) en la que R⁹ es diferente de H, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (III-a2), también puede prepararse a partir de un producto intermedio de fórmula (III-a1) en la que R⁹ es H, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (III-a3). El grupo R^{9a} puede introducirse por medio de N-alkilación, conduciendo predominantemente a un producto intermedio de fórmula (III-a2) en la que R^{9a} es un sustituyente tal como se definió anteriormente, excepto hidrógeno, tal como se describe en el esquema 12.



Esquema 12

Procedimiento experimental 13

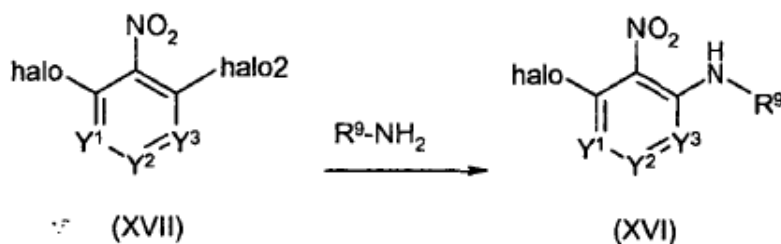
- Un producto intermedio de fórmula (XIII) puede prepararse por medio de la reducción de un producto intermedio de fórmula (XVI) tal como se muestra en el esquema 13, en el que halo se define como Br o Cl, y en el que todas las otras variables son tal como se definieron anteriormente. La reducción de (XVI) para dar (XIII) puede realizarse mediante un método convencional tal como, por ejemplo, una hidrogenación reductora o una reducción con un metal o una sal de metal y un ácido [por ejemplo un metal tal como hierro, o una sal de metal tal como SnCl₂ y ácido tal como un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similares) o un ácido orgánico (ácido acético o similares)], u otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en la amina correspondiente.



10 Esquema 13

Procedimiento experimental 14

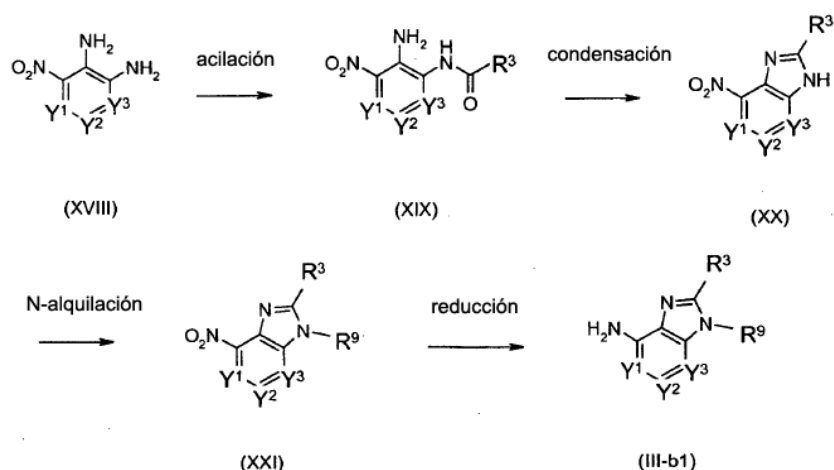
- 15 Un producto intermedio de fórmula (XVI) puede prepararse por medio de una reacción de sustitución de un producto intermedio de fórmula (XVII) con una amina de fórmula R⁹-NH₂ tal como se muestra en el esquema 14 a continuación, en el que halo se define como Br, I o Cl, en el que halo2 se define como F, Cl o Br, y en el que todas las otras variables son tal como se definieron anteriormente.



20 Esquema 14

Procedimiento experimental 15

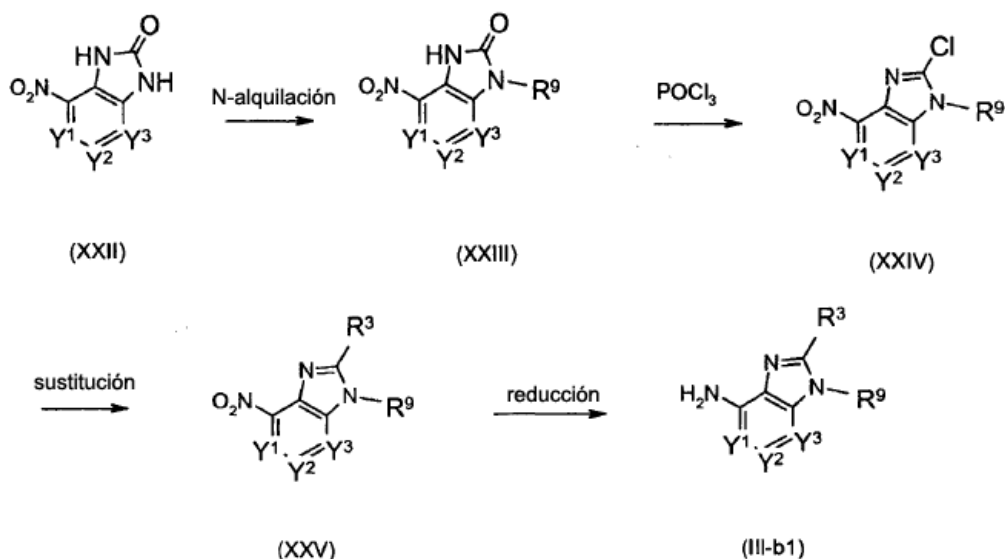
- 25 Un producto intermedio de fórmula (III-b), en la que R³ está unido mediante carbono al heterociclo y Z es N-R⁹, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (III-b1), puede prepararse tal como se muestra en el esquema 15. En una primera etapa, la acilación de producto intermedio (XVIII) con un derivado de ácido carboxílico activado tal como, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico, proporciona el producto intermedio (XIX) que puede condensarse para dar un producto intermedio de fórmula (XX). Alternativamente, una etapa de preparación de producto intermedio (XX) también puede realizarse por medio de condensación de un producto intermedio de fórmula (XVIII) con un ácido carboxílico de fórmula R⁹-COOH en condiciones de deshidratación, tales como calentamiento en un disolvente tal como, por ejemplo, ácido polifosfórico.
- 35 La desprotonación de un producto intermedio de fórmula (XX) con una base tal como, por ejemplo, hexametildisilazida de litio, en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, tolueno o (metil)tetrahidrofurano, seguido por tratamiento con un agente alquilante tal como, por ejemplo, CH₃I, conduce a un producto intermedio de fórmula (XXI).
- 40 La reducción de un producto intermedio de fórmula (XXI) por medio de hidrogenación reductora, o el tratamiento de (XXI) con un agente reductor tal como, por ejemplo, hierro en ácido acético, u otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en la amina correspondiente proporciona el producto intermedio de fórmula (III-b1) requerido.
- 45 En el esquema 15, todas las variables se definen tal como se mencionaron anteriormente.



Esquema 15

5 Procedimiento experimental 16

Alternativamente, unos productos intermedios de fórmula (III-b1) pueden prepararse tal como se expone a continuación en el esquema 16. La desprotonación de un producto intermedio de fórmula (XXII) con una base tal como, por ejemplo, hexametildisilazida de litio, normalmente en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, tolueno o (metil)tetrahidrofurano, seguido por tratamiento con un agente alquilante tal como, por ejemplo, CH₃I, conduce a un producto intermedio de fórmula (XXIII). El tratamiento de un producto intermedio de fórmula (XXIII) con un agente halogenante tal como, por ejemplo, oxiclورو de fósforo (POCl₃) da un producto intermedio de fórmula (XXIV). Este producto intermedio puede convertirse en un producto intermedio de fórmula (XXV) por medio de reacción con aminas, alcoholes, tioles o por medio de reacciones de Suzuki con aril o alquilboronatos. Como en el esquema 15, la reducción de un producto intermedio de fórmula (XXV) por medio de hidrogenación reductora, o el tratamiento de un producto intermedio de fórmula (XXV) con un agente reductor tal como, por ejemplo, hierro en ácido acético, u otros métodos conocidos para convertir un grupo nitro en la amina correspondiente, da el producto intermedio de fórmula (III-b1) requerido. En el esquema 16, todas las variables se definen tal como se mencionaron anteriormente.

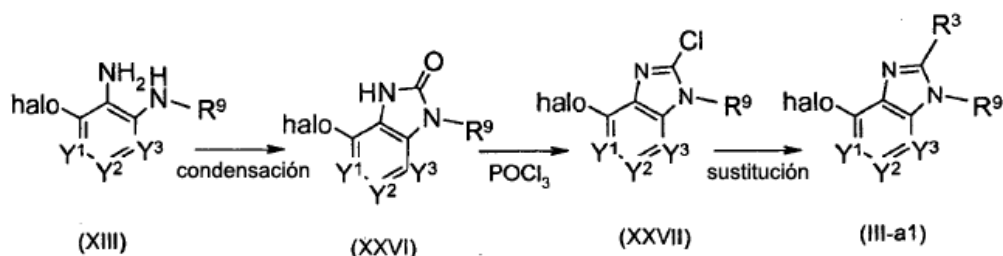


Esquema 16

25 Procedimiento experimental 17

Un producto intermedio de fórmula (III-a1), también puede prepararse tal como se expuso en el esquema 17. La condensación de un producto intermedio de fórmula (XIII) con urea, carbonildiimidazol, fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como por ejemplo difosgeno o trifosgeno, da un producto intermedio de fórmula (XXVI). El tratamiento de un producto intermedio de fórmula (XXVI) con un agente halogenante tal como, por ejemplo, POCl₃, da un producto

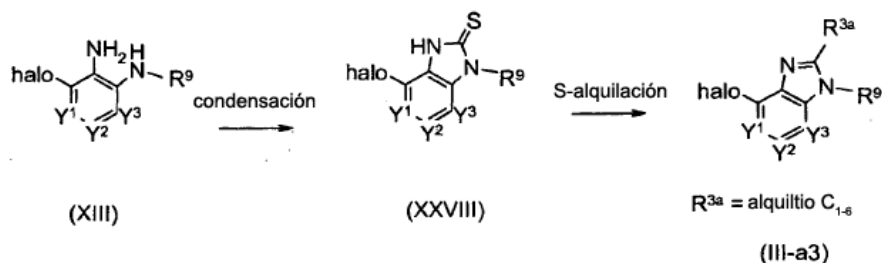
intermedio de fórmula (XXVII). Un producto intermedio de fórmula (XXVII) puede convertirse en un producto intermedio de fórmula (III-a1) por medio de reacción con aminas, alcoholes, tioles o por medio de reacciones de Suzuki con aril o alquilboronatos. En el esquema 17, halo se define como Br, I o Cl, y todas las otras variables se definen tal como se mencionaron anteriormente. Todas las etapas de reacción en el esquema 17, pueden realizarse usando condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica.



Esquema 17

Procedimiento experimental 18

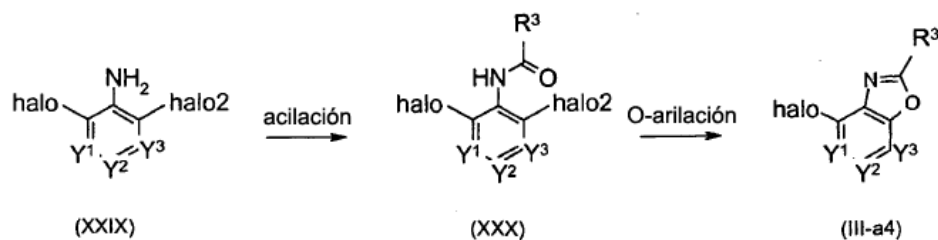
Los productos intermedios de fórmula (III-a), en la que R³ está restringido a alquiltio C₁₋₆ y en la que Z es N-R⁹, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (III-a3), pueden prepararse tal como se expone a continuación en el esquema 18. La condensación de un producto intermedio de fórmula (XIII) con tiourea o 1,1'-tiocarbonildiimidazol por medio de calentamiento en un disolvente inerte de reacción, tal como, por ejemplo THF, proporciona un producto intermedio de fórmula (XXVIII). Posteriormente, un producto intermedio de fórmula (XXVIII) puede alquilarse, por ejemplo mediante un yoduro de alquilo C₁₋₆, en presencia de una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃. Esta etapa de reacción puede realizarse normalmente en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, acetona, para dar un producto intermedio de fórmula (III-a3). En el esquema 18, halo se define como Br, I o Cl, R^{3a} se define como alquiltio C₁₋₆, y todos los otros sustituyentes se definen tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento.



Esquema 18

Procedimiento experimental 19

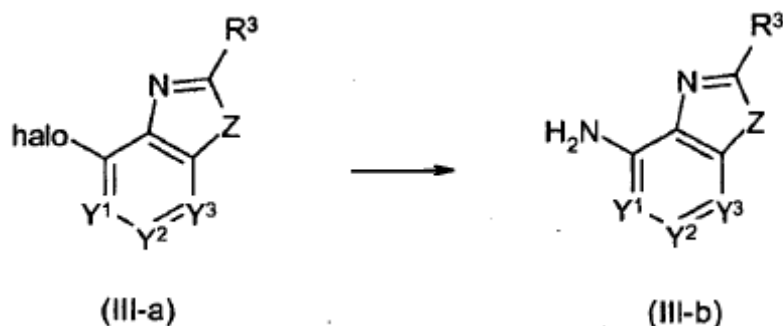
Los productos intermedios de fórmula (III-a), en la que R³ está unido mediante carbono al heterociclo y, en la que Z es O, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (III-a4), pueden prepararse tal como se expone a continuación en el esquema 19. La acilación de un producto intermedio de fórmula (XXIX) con un derivado de ácido carboxílico activado tal como, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico con fórmula R³-COCl da un producto intermedio de fórmula (XXX). Posteriormente, un producto intermedio de fórmula (XXX) puede O-arilarse a un producto intermedio de benzoxazol de fórmula (III-a4). En el esquema 19, halo se define como Br, I o Cl, halo2 se define como Cl, Br o I, y todas las otras variables son tal como se definieron anteriormente.



Esquema 19

Procedimiento experimental 20

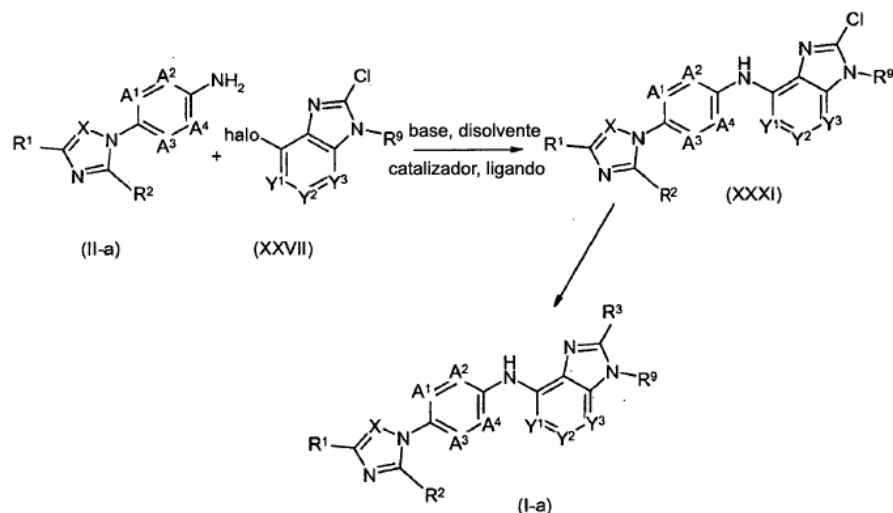
Un producto intermedio de fórmula (III-b) también puede prepararse mediante conversión del sustituyente halo en un producto intermedio de fórmula (III-a), en la que halo se define como Cl, Br o I, y en la que todas las otras variables se definen tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento, en un grupo amino o una funcionalidad amino enmascarada, que posteriormente puede convertirse en un grupo amino, según el esquema 20. Pueden usarse condiciones de reacción bien conocidas típicas conocidas por los expertos en la técnica en el esquema 20.



Esquema 20

Procedimiento experimental 21

Un compuesto de fórmula (I), en la que Z es N-R⁹, denominado en el presente documento un compuesto de fórmula (I-a), puede prepararse, partiendo de una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XXVII) con un producto intermedio de fórmula (II-a) según las condiciones descritas en el procedimiento experimental 1, para dar un producto intermedio de fórmula (XXXI), seguido por la conversión de (XXXI) en un compuesto de fórmula (I-a) por medio de reacción con aminas, alcoholes, tioles o por medio de reacciones de Suzuki con aril o alquilboronatos. Esta última reacción en el esquema 21, puede realizarse usando condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica.

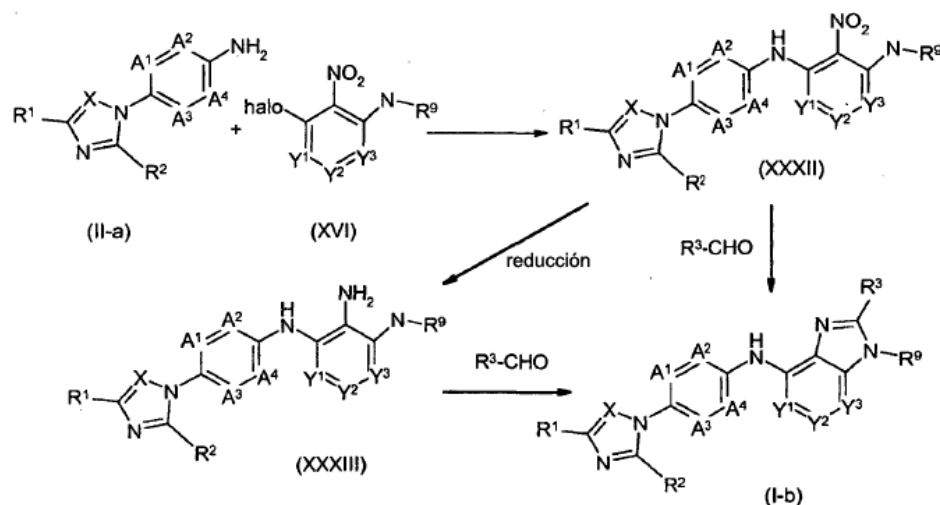


Esquema 21

Procedimiento experimental 22

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ está unido mediante carbono al heterociclo, y en la que Z es N-R⁹, denominado en el presente documento un compuesto de fórmula (I-b), puede prepararse, partiendo de una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XVI) con un producto intermedio de fórmula (II-a) según las condiciones descritas en el procedimiento experimental 1, para dar un producto intermedio de fórmula (XXXII). El producto intermedio de fórmula (XXXII) o bien puede convertirse directamente en un compuesto de fórmula (I-b) según las condiciones descritas en el procedimiento experimental 11, o bien (XXXII) puede reducirse en primer lugar para dar un producto intermedio de fórmula (XXXIII) según las condiciones descritas en el procedimiento

experimental 13, seguido por la conversión de (XXXIII) en un compuesto de fórmula (I-b) según las condiciones descritas en el procedimiento experimental 10.



5 Esquema 22

Los productos intermedios de fórmula (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XI), (XIV), (XV), (XVII), (XXII) y fórmula (XXIX) están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente por los expertos en la técnica.

10 Cuando sea necesario o se desee, puede realizarse una cualquiera o más de las siguientes etapas adicionales en cualquier orden:

15 Los productos intermedios de fórmula (III-a) o (III-b) y los compuestos de fórmula (I), cualquier subgrupo de los mismos, sales de adición; solvatos, y formas isoméricas estereoquímicas de los mismos pueden convertirse en productos intermedios y compuestos adicionales según la invención usando procedimientos conocidos en la técnica.

20 Con el fin de obtener las formas de sal de HCl de los compuestos, pueden usarse varios procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre puede disolverse en DIPE o Et₂O y posteriormente, puede añadirse gota a gota una disolución de HCl 6 N en 2-propanol o una disolución de HCl 1 N en Et₂O. La mezcla se agita normalmente durante 10 minutos tras lo cual el producto puede separarse por filtración. La sal de HCl habitualmente se seca a vacío.

25 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos descritos anteriormente puede necesitarse bloquear los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores. En caso de que los grupos funcionales de compuestos intermedios se bloquearan mediante grupos protectores, pueden desprotegerse tras una etapa de reacción.

30 Farmacología

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención modulan la actividad γ -secretasa. Por tanto, los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Alzheimer (EA), lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "modulación de actividad γ -secretasa" se refiere a un efecto sobre el procesamiento de APP por el complejo de γ -secretasa. Preferiblemente se refiere a un efecto en el que la tasa global de procesamiento de APP permanece esencialmente igual que sin la aplicación de dichos compuestos, pero en el que las cantidades relativas de los productos procesados están cambiadas, más preferiblemente de tal manera que la cantidad del péptido A β 42 producido está reducida. Por ejemplo una especie de Abeta diferente puede producirse (por ejemplo Abeta-38 u otra especie de péptido Abeta de secuencia de aminoácidos más corta en lugar de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo la razón de Abeta-40 con respecto a Abeta-42 está cambiada, preferiblemente aumentada).

Anteriormente se ha mostrado que el complejo de γ -secretasa también está implicado en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que desempeña un papel crucial en procesos de desarrollo

- (por ejemplo revisados en Schweisguth F (2004) Curr. Biol. 14, R129). Con respecto al uso de moduladores de γ -secretasa en terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la actividad γ -secretasa con el fin de evitar supuestos efectos secundarios no deseados. Mientras que los inhibidores de γ -secretasa muestran efectos secundarios debido a la inhibición concomitante del procesamiento de Notch, los moduladores de γ -secretasa pueden tener la ventaja de disminuir selectivamente la producción de formas altamente agregables y neurotóxicas de A β , es decir A β 42, sin disminuir la producción de formas más pequeñas, menos agregables de A β , es decir A β 38 y sin inhibición concomitante del procesamiento de Notch. Por tanto, se prefieren compuestos que no muestren un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo de γ -secretasa.
- 5
- 10 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "tratamiento" se refiera a todos los procesos, en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.
- 15 La invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso como medicamento.
- 20 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados seleccionados de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto o síndrome de Down.
- 25 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados seleccionados de EA, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto o síndrome de Down.
- 30 En una realización, dicha enfermedad o estado es preferiblemente enfermedad de Alzheimer.
- 35 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades. La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento de enfermedades o estados mediados por γ -secretasa.
- 40 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento.
- 45 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad γ -secretasa.
- 50 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento.
- 55 En la invención, se da preferencia particular a compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo del mismo con un valor de CI_{50} para la inhibición de la producción de péptido A β 42 de menos de 1000 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM, incluso más preferiblemente menos de 20 nM tal como se determina mediante un ensayo adecuado, tal como los ensayos usados en los ejemplos a continuación.
- 60 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.
- 65 En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre

caliente, que incluyen seres humanos, que padecen de o un método de prevención para animales de sangre caliente, que incluyen seres humanos, de padecer una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

- 5 Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma estereoisomérica del mismo y una sal de adición farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, a animales de sangre caliente, que incluyen seres humanos.
- 10 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades pueden determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de las pruebas presentados a continuación en el presente documento. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta 50 mg/kg, en particular de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular desde 0,01 mg/kg hasta 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente desde
- 15 aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en el presente documento como principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico por supuesto variará en base a cada caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de
- 20 administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose.

Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas por día. En estos métodos de tratamiento los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en el presente documento, se preparan

25 formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Los compuestos de la presente invención, que son adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de la misma, pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos

30 adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o una

35 cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

Mientras sea posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

40 Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I).

45 El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

Para facilidad de administración, los compuestos objeto deben formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), una sal de adición ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica

50 de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo en mezcla estrecha con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, en particular, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía

60 percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en formas farmacéuticas orales, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan las

65 formas unitarias de dosificación orales más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al

menos en gran parte, aunque otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad, pueden incluirse. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Pueden formularse disoluciones inyectables que contienen compuestos de fórmula (I) en un aceite para acción prolongada. Aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para aplicación en la piel, como una pomada. Las sales de adición de ácido o base de compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad en agua aumentada con respecto a la forma de base o ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma farmacéutica unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiplos segregados de los mismos.

Puesto que los compuestos según la invención son compuestos potentes administrables por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para la administración por vía oral son especialmente ventajosas.

Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Además, co-disolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del compuesto de fórmula (I), y, desde el 1 hasta el 99,95% en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

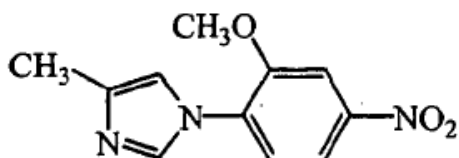
Ejemplos

A continuación en el presente documento, el término "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "CL-EM" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas; "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución; "disol." significa disolución; "sat." significa saturado; "ac." significa acuoso; "t.a." significa temperatura ambiente; "AcOH" significa ácido acético; "p.f." significa punto de fusión; "FI" significa fase inversa; "BDS" significa sílice desactivada para bases; "min." significa minuto(s); "h" significa hora(s); "D.I." significa diámetro interno; "EtOAc" significa acetato de etilo; "Et₃N" significa trietilamina; "BINAP" significa [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (racémico); "EtOH" significa etanol; "eq." significa equivalente; "m.r." significa mezcla(s) de reacción; "DIPE" significa diisopropil éter; "c.s." cantidad suficiente; "DMA" significa N,N-dimetilacetamida; "NMP" significa N-metil-2-pirrolidinona; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "THF" significa tetrahidrofurano; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "mCPBA" significa ácido 3-clorobencenocarboperoxoico; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "LiHMDS" significa hexametildisilazano de litio; "X-Phos" significa dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "HBTU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazol-1-ilo; "Pd(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio, "Pd(OAc)₂" significa diacetato de paladio (2+); "PdCl₂(PPh₃)₂" significa diclorobis(trifenilfosfina)paladio; y "Pd₂(dba)₃" significa tris[μ -[(1,2- η :4,5- η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio.

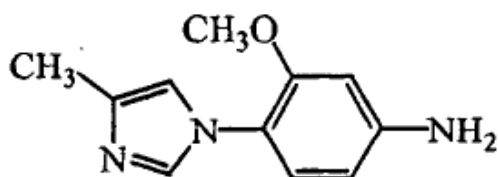
A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

Ejemplo A1a) Preparación del producto intermedio 1

5



Se hizo reaccionar una mezcla de 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzono (50 g, 0,26 mol), 4-metil-1H-imidazol (43,77 g, 0,53 mol) y K_2CO_3 (36,84 g, 0,26 mol) en DMSO (500 ml) en un autoclave bajo atmósfera de N_2 durante 6 h a $150^\circ C$. Se repitió esta reacción dos veces con 50 g de 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzono cada vez. Posteriormente, se sometieron las 3 m.r. (150 g de 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzono en total) a tratamiento final juntas. Se vertió la mezcla en 6 l de agua con hielo. Se separó por filtración el sólido y se lavó con H_2O . Se disolvió el sólido en DCM y se lavó esta disol. con H_2O . Se secó la fase orgánica separada ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en DIPE, se separó por filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 48,54 g de producto intermedio 1 (26%).

b) Preparación del producto intermedio 2a y el producto intermedio 2

20

producto intermedio 2a: base libre

producto intermedio 2: sal de HCl (.HCl)

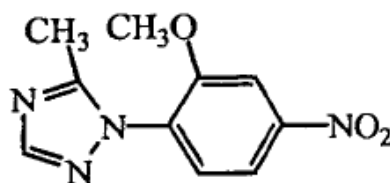
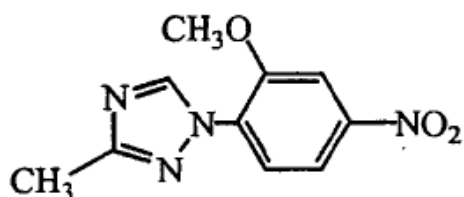
25

Se disolvió el producto intermedio 1 (13,2 g, 56,6 mmol) en MeOH (250 ml). Se añadió Pd/C (0,5 g) a la disol. y se agitó la suspensión resultante durante la noche a $50^\circ C$ bajo H_2 (presión atmosférica). Después de la captación de H_2 (1 eq.), se separó por filtración el catalizador. Se evaporó la fase orgánica, produciendo el producto intermedio 2a (base libre). Se disolvió el producto intermedio 2a en una disol. de HCl/EtOH y se agitó durante 30 min. Se eliminó el disolvente a vacío. Se cristalizó el residuo en EtOH con una pequeña cantidad de éter de petróleo para producir el producto deseado. Rendimiento: 4,7 g de producto intermedio 2 (41%).

30

Ejemplo A2a) Preparación del producto intermedio 3 y el producto intermedio 4 (regioisómeros)

35

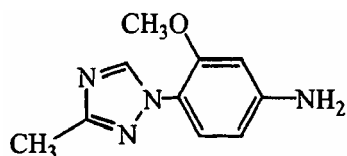


producto intermedio 3 producto intermedio 4

40

Se agitó una mezcla de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (821 mg, 4,8 mmol), 5-metil-1H-1,2,4-triazol (800 mg, 9,63 mmol), K_2CO_3 (4,8 mmol) y DMSO (8 ml) a $120^\circ C$ durante 1 h. Después de enfriarse, se vertió la m.r. en agua con hielo. Se separó por filtración el sólido, se lavó con agua y se secó a vacío a $50^\circ C$. Rendimiento: 0,554 g de producto intermedio 3 (49%). Se saturó la fase ac. con NaCl, se extrajo con DCM y se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,147 g de producto intermedio 4 (13%).

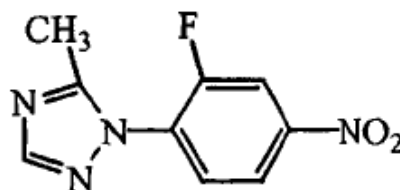
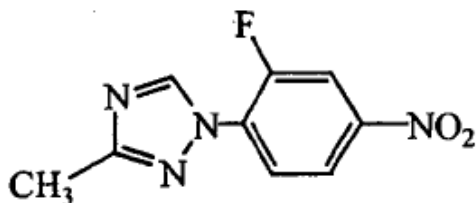
b) Preparación del producto intermedio 5



Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (150 mg) bajo atmósfera de N_2 . Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y producto intermedio 3 (550 mg, 2,348 mmol). Se agitó la m.r. a $25^\circ C$ bajo atmósfera de H_2 hasta que se absorbieron 3 eq. de H_2 . Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se suspendió el residuo en DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,350 g de producto intermedio 5 (73%).

Ejemplo A3

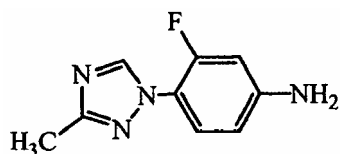
a) Preparación del producto intermedio 6 y el producto intermedio 7 (regioisómeros)



producto intermedio 6 producto intermedio 7

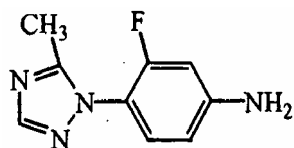
Se agitó una mezcla de 3,4-difluoro-nitrobenzoceno (15,7 g, 96,7 mmol), 5-metil-1H-1,2,4-triazol (9,94 g, 116 mmol), K_2CO_3 (20 g, 145 mmol) y DMF (150 ml) a $75^\circ C$ durante 2 h. Después de enfriarse, se vertió la m.r. en agua con hielo. Se separó por filtración el precipitado y se lavó con agua. Se recristalizó el sólido resultante en $H_2O/MeOH$ para producir el producto intermedio 6 como un sólido monohidratado (rendimiento: 9,2 g, 43%) y agua de cristalización. Se concentró el agua de cristalización a vacío para producir 3,1 g de un residuo que contenía el 44% de producto intermedio 6 y el 55% de producto intermedio 7.

b) Preparación del producto intermedio 8



Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (2 g) bajo atmósfera de N_2 . Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y producto intermedio 6 (9,1 g, 37,9 mmol). Se agitó la m.r. a $50^\circ C$ bajo atmósfera de H_2 hasta que se absorbieron 3 eq. de H_2 . Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se repartió el residuo entre DCM y H_2O . Se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. Rendimiento: 7,23 g de producto intermedio 8 (99%).

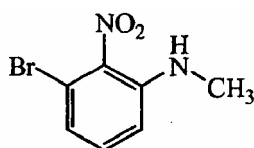
c) Preparación del producto intermedio 9



Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (1 g) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (0,5 ml) y una mezcla de producto intermedio 6 y producto intermedio 7 en una razón de 4/5 (3,1 g, 12,9 mmol). Se agitó la m.r. a 50°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.l. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 1,2 g de producto intermedio 9 (48%).

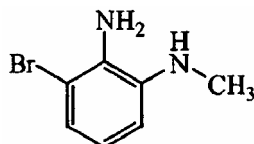
Ejemplo A4

a) Preparación del producto intermedio 10



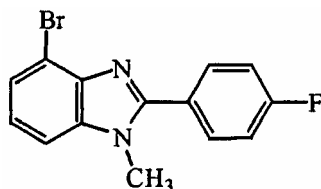
Se añadió una disol. de metilamina 8 M en EtOH (100 ml, 0,8 mol) a 1-bromo-3-fluoro-2-nitro-benceno (19,8 g, 90 mmol), enfriado en un baño de agua. Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Entonces, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Rendimiento: 20 g de producto intermedio 10 (96%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del producto intermedio 11



Se añadieron el producto intermedio 10 (20 g, 86,6 mmol) y polvo de hierro (15 g, 269 mmol) a AcOH (150 ml), y se agitó la suspensión resultante y se calentó a 60°C durante 1 h. Se concentró la m.r. a vacío y se repartió el residuo entre DCM y una disol. de NaHCO₃ ac. sat. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 14 g de producto intermedio 11 (80%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

c) Preparación del producto intermedio 12



Se añadió Et₃N (8,1 g, 80 mmol) a una disol. de producto intermedio 11 (10 g, 39,8 mmol) en DCM (250 ml). Entonces se añadió gota a gota cloruro de 4-fluorobenzoilo (5,5 g, 34,7 mmol) a t.a. y se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se lavó la m.r. con agua, y se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en AcOH (100 ml) y se añadió una disol. de HCl ac. concentrada (3 ml). Se agitó la m.r. a 100°C durante 2 h. Se concentró la m.r. a vacío y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con una disol. de NaHCO₃ ac. saturada y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 12 g de producto intermedio 12, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

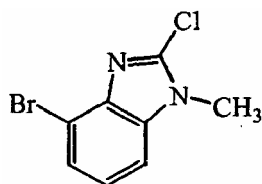
Ejemplo A5

a) Preparación del producto intermedio 13



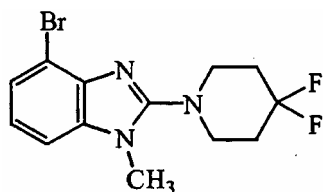
5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 11 (3 g, 14,9 mmol) y urea (1 g, 17,9 mmol) en THF (30 ml) a 60°C durante 3 h. Posteriormente, se concentró la m.r. a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 99,5/0,5 hasta 99/1). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3,4 g de producto intermedio 13 (100%).

b) Preparación del producto intermedio 14



10 Se añadió lentamente POCl₃ (27,9 ml, 299 mmol) a producto intermedio 13 (3,4 g, 14,9 mmol) mientras se enfriaba en hielo y se agitaba. Entonces se calentó la m.r. a 100°C durante 3 h. Se concentró la m.r. a vacío. Rendimiento: 3,1 g de producto intermedio 14 en bruto, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

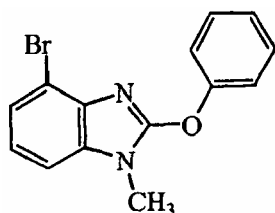
15 c) Preparación del producto intermedio 15



20 Se calentó una mezcla de producto intermedio 14 (800 mg), NaOH (391 mg, 9,78 mmol) y 4,4-difluoropiperidina, sal de HCl (616 mg, 3,91 mmol) en THF (10 ml) a 150°C bajo irradiación de microondas durante 4 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se añadió una disol. de NH₄Cl ac. sat. Se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/heptano desde 10/90 hasta 50/50). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,2 g de producto intermedio 15.

Ejemplo A6

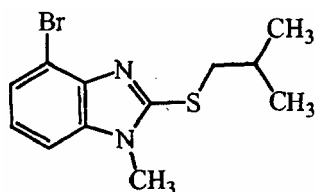
30 Preparación del producto intermedio 16



35 Se calentó una mezcla de producto intermedio 14 (1 g), NaOH (489 mg, 12,2 mmol) y fenol (460 mg, 4,89 mmol) en THF (10 ml) a 110°C bajo irradiación de microondas durante 4 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se añadió una disol. de NH₄Cl ac. saturada. Se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/heptano desde 10/90,5 hasta 50/50). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,2 g de producto intermedio 16.

40 Ejemplo A7

Preparación del producto intermedio 17

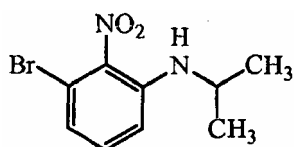


5 Se calentó una mezcla de producto intermedio 11 (1 g, 4,97 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,15 g, 6,47 mmol) en THF (20 ml) a 125°C bajo irradiación de microondas durante 1,5 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en acetona (30 ml), y se añadieron 1-yodo-2-metil-propano (1,83 g, 9,95 mmol) y K₂CO₃ (1,37 g, 9,95 mmol). Se calentó la m.r. a 100°C bajo irradiación de microondas durante 0,5 h. Se enfrió la m.r. y se repartió entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,6 g de producto intermedio 17 (33%).

Ejemplo A8

a) Preparación del producto intermedio 18

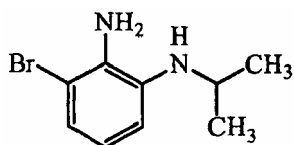
15



20 Se añadió isopropilamina (12,9 g, 218 mmol) a una disol. de 1-bromo-3-fluoro-2-nitro-benceno (8,0 g, 36 mmol) en EtOH (40 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Entonces, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Rendimiento: 8,3 g de producto intermedio 18 (88%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del producto intermedio 19

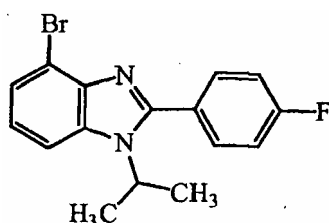
25



30 Se añadieron el producto intermedio 18 (8,3 g, 32 mmol) y polvo de hierro (8,95 g, 160 mmol) a AcOH (50 ml), y se agitó la suspensión resultante y se calentó a 60°C durante 1 h. Se concentró la m.r. a vacío y se repartió el residuo entre DCM y una disol. de NaHCO₃ ac. saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 7,5 g de producto intermedio 19 (100%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

c) Preparación del producto intermedio 20

35

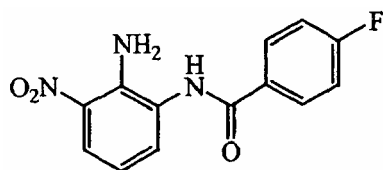


40 Se añadieron 4-fluoro-benzaldehído (2,28 g, 18,3 mmol) y Na₂S₂O₅ (3,73 g, 19,6 mmol) a una disol. de producto intermedio 19 (3 g, 13,1 mmol) en DMA (50 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Entonces, se vertió la m.r. en agua, lo que dio como resultado la precipitación de un sólido. Se separó por filtración el sólido, se lavó con agua y se suspendió en DIPE. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 2,3 g de producto intermedio 20 (53%).

Ejemplo A9

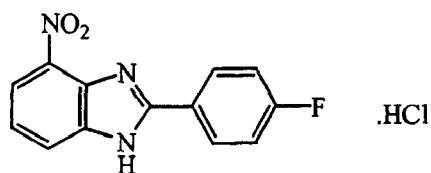
a) Preparación del producto intermedio 21

45



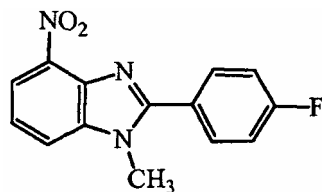
Se añadieron Et₃N (2,02 g, 20 mmol) y cloruro de 4-fluoro-benzoílo (1,58 g, 10 mmol) a una disol. de 3-nitro-benceno-1,2-diamina (1,53 g, 10 mmol) en DCM (50 ml) y CH₃CN (25 ml), y se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se diluyó la m.r. con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE y se separó por filtración el sólido resultante y se secó a vacío. Rendimiento: 2,3 g de producto intermedio 21 (84%).

b) Preparación del producto intermedio 22



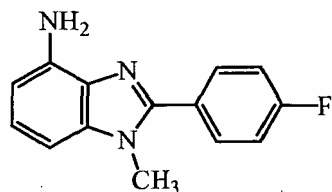
Se añadieron el producto intermedio 21 (1,35 g, 4,9 mmol) y una disol. de HCl ac. concentrada (0,5 ml) a AcOH (15 ml), y se agitó la mezcla resultante y se calentó a 150°C durante 0,5 h bajo irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a., dando como resultado la formación de un precipitado. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con AcOH, seguido por DIPE, y entonces se secó a vacío. Rendimiento: 1 g de producto intermedio 22 (69%).

c) Preparación del producto intermedio 23



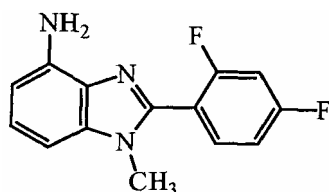
A una disol. de producto intermedio 22 (290 mg, 0,99 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una disol. 1 M de LiHMDS en THF (2,96 ml, 2,96 mmol) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de N₂. Se agitó la m.r. a 0°C durante 30 min, y entonces se añadió CH₃I (210 mg, 1,48 mmol). Se agitó la m.r. durante la noche a 55°C. Se enfrió la mezcla, entonces se lavó con salmuera, y se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 160 mg de producto intermedio 23 (60%).

d) Preparación del producto intermedio 24



Se añadieron el producto intermedio 23 (150 mg, 0,55 mmol) y polvo de hierro (162 mg, 2,9 mmol) a AcOH (10 ml), y se agitó la suspensión resultante y se calentó a 60°C durante 1 h. Se concentró la m.r. a vacío y se repartió el residuo entre DCM y una disol. de NaHCO₃ ac. saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 120 mg de producto intermedio 24 (90%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

e) Preparación del producto intermedio 52

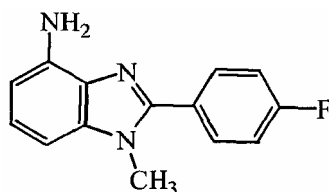


Partiendo de 3-nitro-benceno-1,2-diamina y cloruro de 2,4-difluoro-benzoilo, se preparó el producto intermedio 46 según los procedimientos descritos en el ejemplo A9.

5

Ejemplo A10

Preparación del producto intermedio 24



10

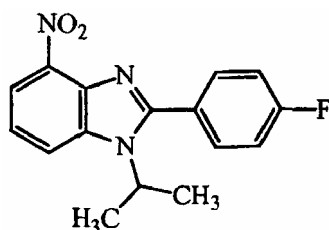
Se cargó un autoclave de acero inoxidable con producto intermedio 12 (370 mg, 1,21 mmol), óxido de cobre (I) (10 mg) y una disol. 0,5 M de NH_3 en dioxano (30 ml, 15 mmol). Se cerró el autoclave y se calentó la m.r. a 150°C durante 18 h. Entonces, se enfrió la m.r., se añadió una disol. de NH_4OH ac. sat. (5 ml) y se calentó la m.r. a 150°C durante otras 18 h. Se enfrió la m.r. y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y una disol. de NH_4Cl ac. saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 240 mg de producto intermedio 24 (82%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

15

Ejemplo A11

20

a) Preparación del producto intermedio 25



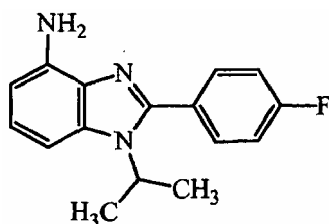
25

Se añadió una disol. 1 M de LiHMDS en THF (4,94 ml, 4,94 mmol) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de N_2 a una disol. de producto intermedio 22 (290 mg, 0,99 mmol) en THF (15 ml). Se agitó la m.r. a 0°C durante 30 min., y entonces se añadió 2-yodopropano (1,68 g, 9,9 mmol). Se agitó la m.r. durante la noche a 55°C . Se transfirió la m.r. a un vial de microondas, y se añadieron cantidades adicionales de una disol. 1 M de LiHMDS en THF (2 ml, 2 mmol) y 2-yodopropano (0,84 g, 5 mmol). Se agitó la m.r. y se calentó a 150°C durante 4 h bajo irradiación de microondas. Se enfrió la mezcla, entonces se lavó con salmuera, y se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm , 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua)/ CH_3CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 50 mg de producto intermedio 25 (17%).

30

35

b) Preparación del producto intermedio 26



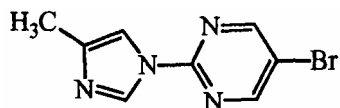
40

Se añadieron el producto intermedio 25 (50 mg, 0,167 mmol) y polvo de hierro (49 mg, 0,88 mmol) a AcOH (4 ml), y

se agitó la suspensión resultante y se calentó a 60°C durante 1 h. Se concentró la m.r. a vacío y se repartió el residuo entre DCM y una disol. de NaHCO₃ ac. sat. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 40 mg de producto intermedio 26 (89%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

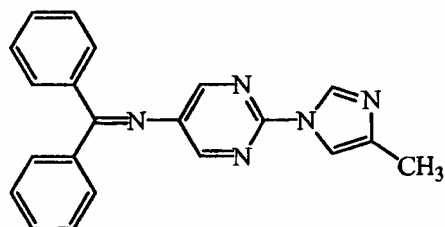
5 Ejemplo A12

a) Preparación del producto intermedio 27



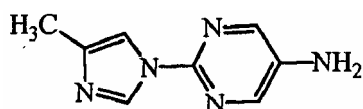
Se calentaron 4-bromo-2-cloropirimidina (5 g, 25,8 mmol), 4-metil-1H-imidazol (4,25 g, 51,7 mmol) y K₂CO₃ (10,72 g, 77,5 mmol) en NMP (100 ml) durante la noche a 85°C. Se separó la mezcla entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se añadió agua al residuo y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó a vacío. Rendimiento 4,7 g de producto intermedio 27 (76%).

b) Preparación del producto intermedio 28



Se agitaron 2-metil-2-propanol, sal de sodio (1,69 g, 17,6 mmol), BINAP (195 mg, 0,314 mmol), Pd₂(dba)₃ (287 mg, 0,31 mmol), producto intermedio 27 (3 g, 12,5 mmol) y benzofenonaimina (2,27 g, 12,5 mmol) en tolueno (40 ml; previamente desoxigenado) y se calentaron durante 4 h a 120°C. Se separó la mezcla entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 3,4 g de producto intermedio 28 en bruto.

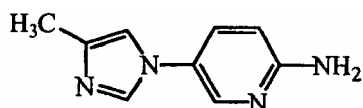
c) Preparación del producto intermedio 29



Se añadió una disol. HCl ac. 1 N (11 ml, 11 mmol) a una disol. de producto intermedio 28 (3,4 g, 4,1 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se separó el residuo entre DCM y agua, se basificó con una disol. de NH₄OH ac. hasta pH 10. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 98/2 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,36 g de producto intermedio 29 (rendimiento del 16% a lo largo de 2 etapas).

Ejemplo A13

a) Preparación del producto intermedio 30

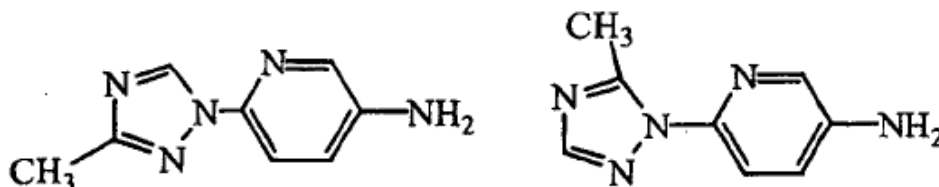


Se añadió CuI (8,25 g, 43 mmol) bajo un flujo de N₂ a una disol. de 5-bromo-piridin-2-ilamina (5 g, 28,9 mmol), 4-metil-1H-imidazol (5,9 g, 72 mmol) y Cs₂CO₃ (9,4 g, 28,9 mmol) en DMSO (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción durante 2 noches a 130°C y entonces se enfrió. Se añadió CH₃CN para formar un precipitado azul que se retiró mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y se separó el residuo entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 98/2 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,628 g de producto intermedio 30. Se concentró la fase ac. a presión reducida, hasta que precipitó algo de producto adicional, que se separó por

filtración, y se secó a vacío, para dar 0,16 g de producto intermedio 30.

Ejemplo A14

5 a) Preparación del producto intermedio 31 y el producto intermedio 32 (regioisómeros)



producto intermedio 31 producto intermedio 32

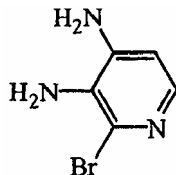
10 Se añadió CuI (2,64 g, 13,9 mmol) bajo un flujo de N₂ a una disol. de 2-bromo-piridin-5-ilamina (6 g, 34,7 mmol), 5-metil-1H-1,2,4-triazol (4,03 g, 48,5 mmol) y CS₂CO₃ (22,6 g, 69,4 mmol) en DMF (50 ml). Se calentó la mezcla de reacción durante 2 noches a 120°C y entonces se enfrió y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se saturó la fase ac. con NaCl y se extrajo además con DCM y MeOH. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 1150 mg de producto intermedio 32 (19%) y 1500 mg de producto intermedio 31 (25%).

15

20

Ejemplo A15

a) Preparación del producto intermedio 33

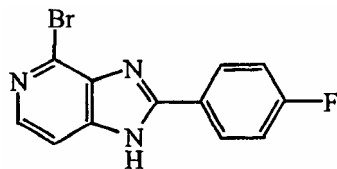


25

Se añadió MeOH (100 ml) a Pt/C al 5% (1 g) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (2 ml) y 4-amino-2-bromo-3-nitro-piridina (3,5 g, 16 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Rendimiento: 1,8 g de producto intermedio 33 (63%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

30

b) Preparación del producto intermedio 34

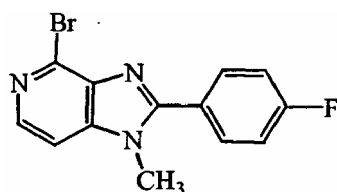


35

Se agitó una mezcla de producto intermedio 33 (1,8 g, 9,57 mmol) y ácido 4-fluoro-benzoico (1,34 g, 9,57 mmol) en poli(ácido fosfórico) (25 g) y se calentó durante 1 h a 180°C. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se añadió agua. Se neutralizó la disol. resultante con K₂CO₃, y se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. Rendimiento: 1 g de producto intermedio 34 en bruto, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

40

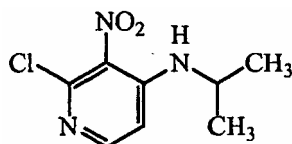
c) Preparación del producto intermedio 35



5 Se añadieron producto intermedio 34 (825 mg, 2,8 mmol), CH₃I (400 mg, 2,8 mmol) y K₂CO₃ (830 mg, 6 mmol) a DMF (25 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a 50°C. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 180 mg de producto intermedio 35 (21%).

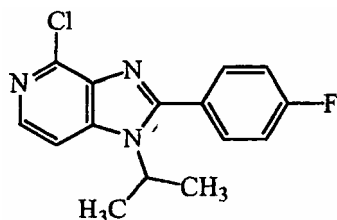
10 Ejemplo A16

a) Preparación del producto intermedio 36



15 Se añadió Et₃N (0,78 ml, 5,7 mmol) a una disol. de 2,4-dicloro-3-nitropiridina (cas 5975-12-2) (1 g, 5,2 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C. Entonces, se añadió isopropilamina (0,444 ml, 5,2 mmol), y se agitó la m.r. durante 5 min. Se diluyó la m.r. con EtOAc y se lavó la mezcla resultante con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,1 g de producto intermedio 36 (98%).

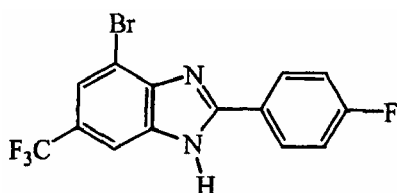
b) Preparación del producto intermedio 37



25 Se añadieron 4-fluorobenzaldehído (589 mg, 4,74 mmol) y Na₂S₂O₄ (3,0 g, 17,2 mmol) a una disol. de producto intermedio 36 (930 mg, 4,31 mmol) en EtOH (15 ml). Se calentó la m.r. bajo condiciones de microondas durante 45 min. a 160°C. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró a través de tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 450 mg de producto intermedio 37 (36%).

35 Ejemplo A17

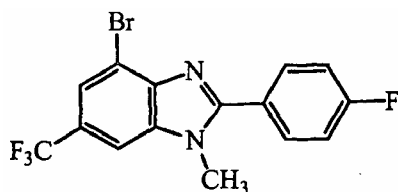
a) Preparación del producto intermedio 38



40 Se añadieron Na₂S₂O₅ (1,64 g, 8,62 mmol) y 4-fluoro-benzaldehído (891 mg, 7,18 mmol) a una disol. de 3-bromo-5-trifluorometil-1,2-diaminobenceno (1,65 g, 6,47 mmol) en DMA (40 ml). Se agitó la m.r. durante la noche a 70°C. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a. y se vertió en agua. Se separó por filtración el sólido, se lavó con agua y se suspendió en DIPE y gotas de 2-propanol. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó.

Rendimiento: 1,95 g de producto intermedio 38 (84%).

c) Preparación del producto intermedio 39

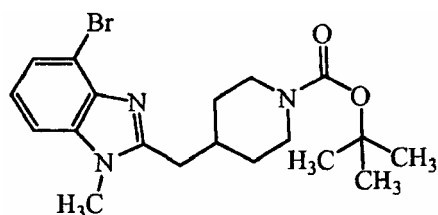


5

Se añadió una disol. 1 M de LiHMDS en THF (9,2 ml, 9,2 mmol) gota a gota a t.a. bajo una atmósfera de N₂ a una disol. de producto intermedio 38 (1,65 g, 4,6 mmol) en THF (50 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min., y entonces se añadió CH₃I (3,26 g, 23 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h y entonces se lavó con una disol. de NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 720 mg de producto intermedio 39 (42%).

15 Ejemplo A18

Preparación del producto intermedio 40



20

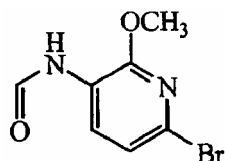
Se añadieron éster terc-butílico del ácido 4-(2-oxo-etil)-piperidina-1-carboxílico (682 mg, 3 mmol) y Na₂S₂O₅ (741 mg, 3,9 mmol) a una disol. de producto intermedio 11 (603 mg, 3 mmol) en DMA (15 ml). Se agitó la m.r. durante la noche a t.a. Entonces, se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 840 mg de producto intermedio 40, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

25

Ejemplo A19

30

a) Preparación del producto intermedio 42

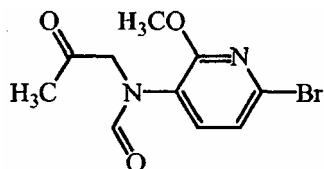


35

Se agitó una mezcla de ácido fórmico (12,8 ml, 340 mmol) y anhídrido de ácido acético (8,54 ml, (91 mmol) a t.a. durante 40 min. Posteriormente, se añadió una disol. de 3-amino-6-bromo-2-metoxi-piridina (5 g, 24,6 mmol) en THF (30 ml) gota a gota y se agitó la m.r. resultante durante la noche a 60°C. Se enfrió la m.r. y se vertió en hielo-agua, dando como resultado la precipitación de un sólido. Se separó por filtración el sólido, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 5,2 g de producto intermedio 42 (76%).

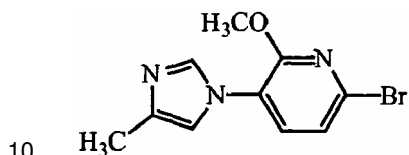
40

b) Preparación del producto intermedio 43



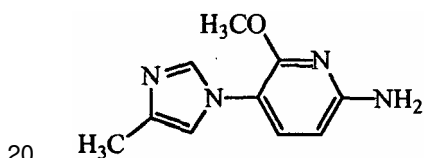
Se añadió gota a gota 1-cloro-propan-2-ona (4,34 g, 46,9 mmol) a una mezcla de producto intermedio 42 (5,2 g, 18,8 mmol), yoduro de potasio (0,343 g, 2,06 mmol), CS_2CO_3 (21,4 g, 65,9 mmol) en DMF (50 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se vertió la m.r. en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE y se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 4,43 g de producto intermedio 43 (82%).

c) Preparación del producto intermedio 44



Se añadió el producto intermedio 43 (4,4 g, 15,3 mmol) a una mezcla de acetato de amonio (5,41 g, 70,2 mmol) en AcOH (10 ml). Se calentó la m.r. a reflujo durante 1 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se vertió en una mezcla de hielo-agua y EtOAc. Se basificó la mezcla con una disol. de NaOH ac. al 50% p/v (porcentaje de disolución en peso/volumen) hasta pH 9: Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se usó el producto sólido resultante como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 3,78 g de producto intermedio 44 en bruto.

d) Preparación del producto intermedio 45

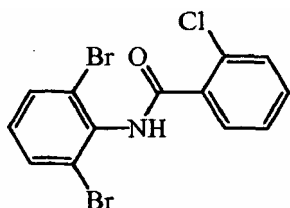


Se agitaron 2-metil-2-propanol, sal de sodio (0,717 g, 7,46 mmol), BINAP (464 mg, 0,75 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (342 mg, 0,37 mmol), producto intermedio 44 (1,0 g, 3,73 mmol) y benzofenonaimina (0,845 g, 4,66 mmol) en tolueno (20 ml; previamente desoxigenado) y se calentaron a 100°C durante 2 h bajo condiciones de microondas. Se enfrió la mezcla y se eliminó el disolvente a vacío. Se añadieron THF (50 ml) y una disol. de HCl ac. 1 N (50 ml) al residuo, y se agitó la mezcla a t.a: durante 1 h. Se basificó la m.r. con una disol. de Na_2CO_3 ac. al 10% y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,6 g de producto intermedio 45 (rendimiento del 52% a lo largo de 2 etapas de reacción).

En un procedimiento alternativo, se añadieron Cu_2O (320 mg, 2,24 mmol) y una disolución de NH_3 7 N en MeOH (48 ml, 336 mmol) a una disolución de producto intermedio 44 (6 g, 22,4 mmol) en etilenglicol (50 ml). Se calentó la m.r. en un recipiente de presión cerrado a 100°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta t.a., se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituro el residuo con DIPE. Rendimiento: 4 g de producto intermedio 45 (87%).

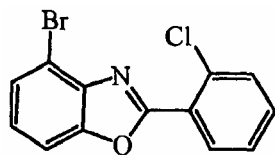
Ejemplo A20

40 a) Preparación del producto intermedio 46



Se añadió cloruro de 2-clorobenzóilo (1,46 g, 8,37 mmol) a t.a. a una disol. de 2,6-dibromoanilina (2,0 g, 7,97 mmol) en THF (24 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (30 ml) y se lavó la fase orgánica con una disol. de NaHCO_3 ac. sat., se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se trituro el residuo en DIPE, se separó por filtración, se lavó exhaustivamente con DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 1,08 g de producto intermedio 46 (35%).

50 b) Preparación del producto intermedio 47

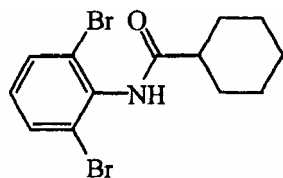


5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 46 (0,5 g, 1,28 mmol), CuI (0,025 g, 0,13 mmol), CS₂CO₃ (0,63 g, 1,93 mmol), 1,10-fenantrolina (0,046 g, 0,257 mmol) en DME (10 ml) a 90°C en un tubo sellado durante 3 días. Se diluyó la mezcla con H₂O (10 ml) y DCM (50 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptanos/DCM isocrático 1/2). Se recogieron las fracciones de producto y se separaron por evaporación. Rendimiento: 0,18 g de producto intermedio 47 (46%).

10

Ejemplo A21

a) Preparación del producto intermedio 48

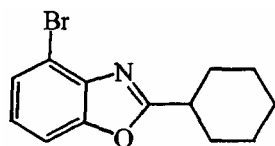


15

20 Se añadió cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico (0,61 g, 4,18 mmol) a t.a. a una disol. de 2,6-dibromoanilina (1,0 g, 3,98 mmol) en THF (12 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 4 días. Se diluyó la mezcla con EtOAc (30 ml) y se lavó la fase orgánica con una disol. de NaHCO₃ ac. saturada, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en DIPE, se separó por filtración, se lavó exhaustivamente con DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 0,62 g de producto intermedio 48 (43%).

20

b) Preparación del producto intermedio 49



25

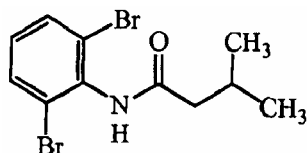
30 Se agitó una mezcla de producto intermedio 48 (0,15 g, 0,41 mmol), CuI (0,008 g, 0,04 mmol), CS₂CO₃ (0,203 g, 0,62 mmol) y 1,10-fenantrolina (0,015 g, 0,08 mmol) en DME (2 ml) durante la noche a 90°C en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla con H₂O (2 ml) y DCM (2 ml). Se hizo pasar la fase orgánica separada a través de Extrelut® y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM 30/70). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,095 g de producto intermedio 49 (77%).

30

Ejemplo A22

35

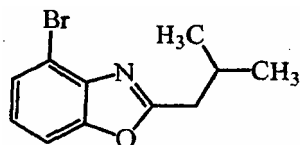
a) Preparación del producto intermedio 50



40 Se añadió SOCl₂ (1,38 ml, 19,0 mmol) a una disol. de ácido isopentanoico (1,87 g, 18,2 mmol) y piridina (1,48 ml, 18,3 mmol) en DCM (15 ml) y se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se añadió una disol. de 2,6-dibromoanilina (0,92 g, 3,5 mmol) en DCM (5 ml) y se agitó la m.r. a t.a. durante 2 días. Se prepararon y se añadieron hasta 5 equivalentes extra de cloruro de acilo a la m.r. que se agitó adicionalmente durante la noche. Se diluyó la mezcla con DCM (20 ml) y se lavó la fase orgánica con una disol. de HCl 1 M, luego una disol. de NaHCO₃ ac. saturada, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se recristalizó el producto en bruto en DIPE/CH₃CN. Rendimiento: 0,21 g de producto intermedio 50 (17%).

45

b) Preparación del producto intermedio 51

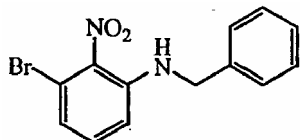


- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 50 (0,21 g, 0,63 mmol), CuI (0,012 g, 0,063 mmol), Cs₂CO₃ (0,306 g, 0,94 mmol) y 1,10-fenantrolina (0,023 g, 0,125 mmol) en DME (3 ml) durante la noche a 90°C en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla con H₂O (20 ml) y DCM (20 ml). Se hizo pasar la fase orgánica separada a través de Extrelut® y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM 30/70). Se recogieron las fracciones de producto y se separaron por evaporación.
- 10 Rendimiento: 0,110 g de producto intermedio 51 (69%).

Ejemplo A23

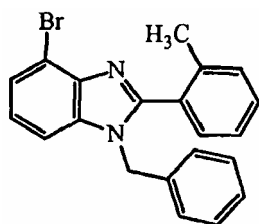
a) Preparación del producto intermedio 53

15



- Se añadió bencilamina (17 g, 159 mmol) a una disol. de 1-bromo-3-fluoro-2-nitro-benceno (10 g, 45,5 mmol) en THF (100 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se retiró el precipitado formado mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la disol. resultante posteriormente con una disol. de AcOH ac, una disol. de NaHCO₃ ac. saturada y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en bruto en AcOH (100 ml) y se añadió polvo de hierro (7,62 g, 136 mmol). Se agitó la suspensión resultante y se calentó a 60°C durante 1 h. Se concentró la m.r. a vacío y se repartió el residuo entre DCM y una disol. de NaHCO₃ ac. saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío.
- 20 Rendimiento: 6,5 g de producto intermedio 53 (80% de pureza según el análisis de CL-EM), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.
- 25

b) Preparación del producto intermedio 54

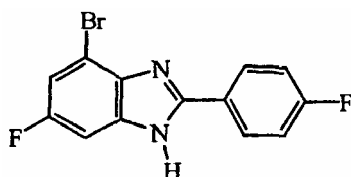


30

- Se añadieron Et₃N (1,21 g, 12 mmol) y cloruro de 2-metil-benzoílo (923 mg, 5,97 mmol) a una disol. de producto intermedio 53 (2,07 g, 5,97 mmol) en DCM (50 ml), y se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se diluyó la m.r. con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en AcOH (25 ml) y se añadió una disol. de HCl ac. concentrada (0,5 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 100°C durante 18 h. Se enfrió la m.r. y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y una disol. de NaHCO₃ ac. saturada. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío.
- 35 Rendimiento: 2,2 g de producto intermedio 54 (98%) que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.
- 40

Ejemplo A24

a) Preparación del producto intermedio 55

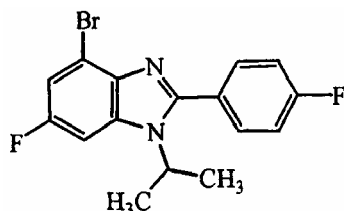


45

Se añadieron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (5,56 g, 29,2 mmol) y 4-fluoro-benzaldehído (2,91 g, 23,4 mmol) a una disol. de 3-bromo-5-fluoro-1,2-diaminobenceno (4,0 g, 19,5 mmol) en DMA (80 ml). Se agitó la m.r. durante la noche a 70°C. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a. y se vertió en agua. Se separó por filtración el sólido, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 6 g de producto intermedio 55.

5

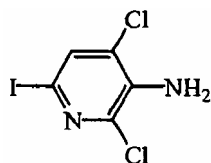
b) Preparación del producto intermedio 56



- 10 Se añadió una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral; 233 mg, 5,82 mmol) bajo una atmósfera de N_2 a una disol. enfriada (5°C) de producto intermedio 55 (900 mg, 2,91 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la m.r. a 5°C durante 30 min., y entonces se añadió yoduro de isopropilo (1,98 g, 11,6 mmol). Se agitó la m.r. a 130°C durante 2 h bajo irradiación de microondas. Se enfrió la m.r., se añadió más THF (c.s.) y se lavó la mezcla con salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía
- 15 en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM de 50/50 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 350 mg de producto intermedio 56 (34%).

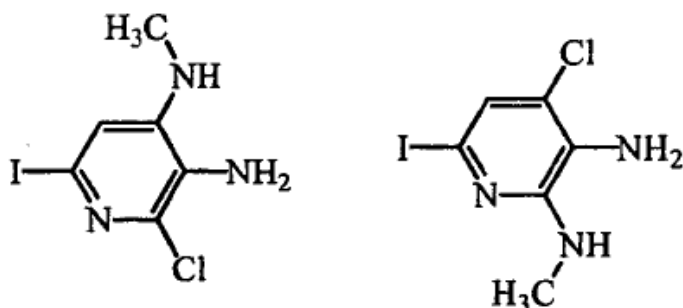
Ejemplo A25

- 20 a) Preparación del producto intermedio 57



- 25 Se añadieron N-yodosuccinimida (26,7 g, 119 mmol) y TFA (2,5 ml, 32,4 mmol) a una suspensión de 2,4-dicloropiridin-3-ilamina (17,6 g, 108 mmol) en CH_3CN (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 16 h., y entonces se calentó hasta 40°C durante 6 h. Se diluyó la m.r. con EtOAc y se lavó con una disol. de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. Se extrajo la fase ac. con EtOAc, y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 22 g de
- 30 producto intermedio 57 (71%).

b) Preparación del producto intermedio 58 y el producto intermedio 59 (regioisómeros)



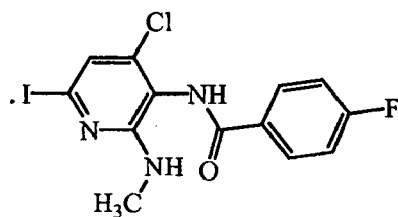
35

producto intermedio 58 producto intermedio 59

- 40 Se añadió una disol. de metilamina en THF (2 M, 25 ml, 50 mmol) a una disol. de producto intermedio 57 (4,8 g, 16,6 mmol) en EtOH (20 ml). Se agitó la m.r. a 160°C bajo irradiación de microondas durante 8 h. Entonces, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre disol. de NaHCO_3 ac. y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 950 mg de producto intermedio 58 (20%) y 2900 mg de producto

intermedio 59 (62%).

c) Preparación del producto intermedio 60

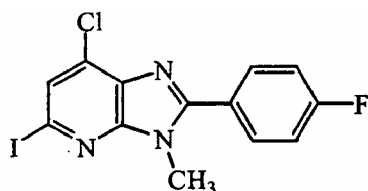


5

Se añadieron Et₃N (3,61 ml, 26,5 mmol) y cloruro de 4-fluoro-benzoílo (1,68 g, 10,6 mmol) a una disol. de producto intermedio 59 (2,5 g, 8,8 mmol) en DCM (100 ml), y se agitó la m.r. a t.a. durante 4 h. Se concentró la m.r. a vacío. Rendimiento: 2,7 g de producto intermedio 60 en bruto (75%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

10

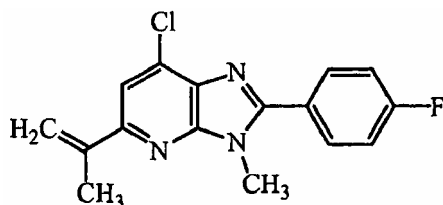
d) Preparación del producto intermedio 61



15 Se añadió POCl₃ (907 mg, 5,9 mmol) a una disol. de producto intermedio 60 (2,0 g, 4,93 mmol) en DCE (15 ml), y se agitó la mezcla resultante y se calentó a 150°C durante 15 min bajo irradiación de microondas. Se concentró la m.r. a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,56 g de producto intermedio 61 (81%).

20

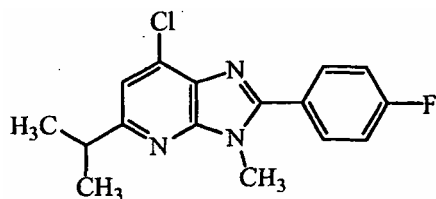
e) Preparación del producto intermedio 62



25 Se añadieron éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (867 mg, 5,16 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (298 mg, 0,258 mmol) a una disol. de producto intermedio 61 (2,0 g, 5,16 mmol) en dioxano (8 ml) y una disol. de NaHCO₃ ac. (4 ml). Se agitó la m.r. y se calentó a 160°C durante 10 min. bajo irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró sobre tierra de diatomeas usando EtOAc. Se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,25 g de producto intermedio 62 (80%).

30

f) Preparación del producto intermedio 63

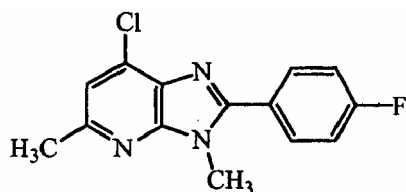


35

Se añadió MeOH (40 ml) a Pt/C al 5% (100 mg) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadió el producto intermedio 62 (1,25 g, 4,14 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 1 eq. de H₂. Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0,9 g de producto intermedio 63 en bruto (71%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

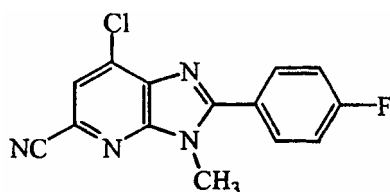
40

g) Preparación del producto intermedio 64



5 Se añadieron ácido metilborónico (93 mg, 1,55 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (71 mg, 0,062 mmol) a una disol. de producto intermedio 61 (600 mg, 0,31 mmol) en dioxano (10 ml) y una disol. de NaHCO_3 ac. (5 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 150°C durante 20 min. bajo irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre agua y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 180 mg de producto intermedio 64 en bruto que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

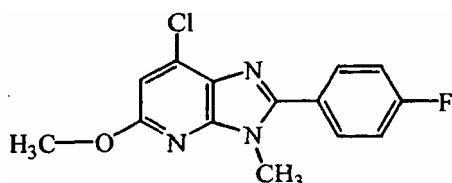
10 h) Preparación del producto intermedio 74



15 Se añadieron $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (36 mg, 0,31 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0,026 mmol) a una disol. de producto intermedio 61 (200 mg, 0,52 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 160°C durante 10 min. bajo irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró a través de tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,14 g de producto intermedio 74 (95%).

20

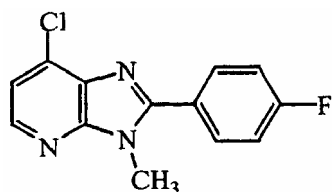
i) Preparación del producto intermedio 75



25 Se desgasificó una mezcla de producto intermedio 61 (200 mg, 0,52 mmol), 4,7-dimetoxi-[1,10]fenantrolina (25 mg, 0,1 mmol) y CS_2CO_3 (336 mg, 1 mmol) en MeOH (1 ml) y se agitó a 110°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento: 100 mg de producto intermedio 75 (66%).

30

j) Preparación del producto intermedio 76

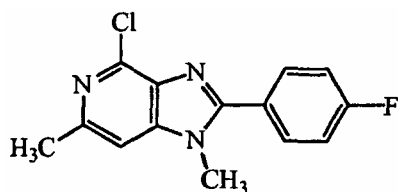


35 Se añadió THF (40 ml) a Pd/C al 10% (0,1 g) bajo atmósfera de N_2 . Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y producto intermedio 61 (800 mg, 2,06 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. bajo atmósfera de H_2 hasta que se absorbió 1 eq. de H_2 . Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se usó el residuo como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 0,45 g de producto intermedio 76 (83%).

40

Ejemplo A26

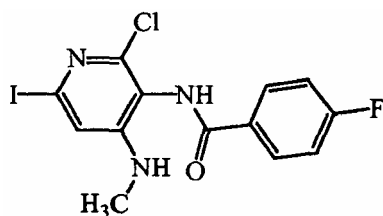
a) Preparación del producto intermedio 65



5 Se añadieron 4-fluorobenzaldehído (1,11 g, 8,93 mmol) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3,89 g, 22,3 mmol) a una disol. de 2-cloro-N-6-dimetil-3-nitro-piridin-4-amina (1,5 g, 7,44 mmol) en EtOH (15 ml). Se calentó la m.r. bajo condiciones de microondas durante 1 h a 160°C. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró a través de tierra de diatomeas usando EtOAc. Se repitió esto tres veces. Se evaporaron los filtrados combinados y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Vydec Denali C18 (10 μm , 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua)/ CH_3CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 1,95 g de producto intermedio 65 (32%).

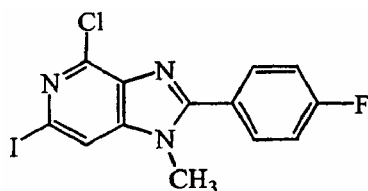
Ejemplo A27

a) Preparación del producto intermedio 66



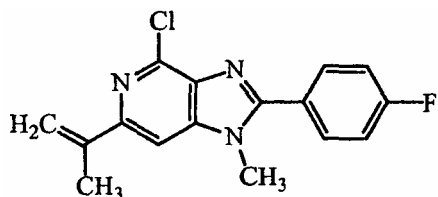
15 Se añadieron Et_3N (1,87 ml, 13,8 mmol) y cloruro de 4-fluoro-benzoílo (873 mg, 5,5 mmol) a una disol. de producto intermedio 58 (1,3 g, 4,6 mmol) en DCM (80 ml), y se agitó la m.r. a t.a. durante 4 h. Se concentró la m.r. a vacío. Rendimiento: 1,5 g de producto intermedio 66 en bruto (81%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del producto intermedio 67



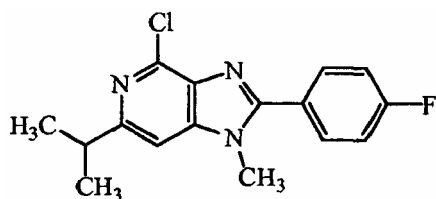
25 Se añadió POCl_3 (121 mg, 0,79 mmol) a una disol. de producto intermedio 66 (267 mg, 0,66 mmol) en DCE (2 ml), y se agitó la mezcla resultante y se calentó a 150°C durante 15 min. bajo irradiación de microondas. Se concentró la m.r. a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 215 mg de producto intermedio 67 (84%).

c) Preparación del producto intermedio 68



35 Se añadió éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (434 mg, 2,58 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (149 mg, 0,129 mmol) a una disol. de producto intermedio 67 (1,0 g, 2,58 mmol) en dioxano (8 ml) y una disol. de NaHCO_3 ac. (4 ml), y se agitó la mezcla resultante y se calentó a 160°C durante 10 min. bajo irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró sobre tierra de diatomeas usando EtOAc, y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,72 g de producto intermedio 68

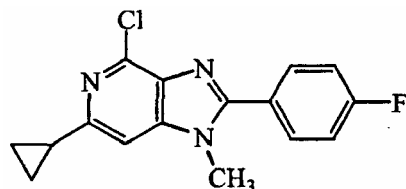
(92%).

d) Preparación del producto intermedio 69

5

Se añadió MeOH (40 ml) a Pt/C al 5% (100 mg) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadió el producto intermedio 68 (0,75 g, 2,49 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de H₂. Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0,55 g de producto intermedio 69 en bruto (73%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

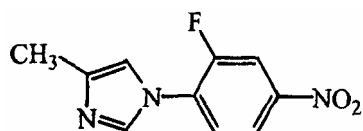
10

e) Preparación del producto intermedio 77

15

Se añadió ácido ciclopropilborónico (86 mg, 1,0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (78 mg, 0,067 mmol) a una disol. de producto intermedio 67 (260 mg, 0,67 mmol) en dioxano (6 ml) y una disol. de NaHCO₃ ac. (3 ml), y se agitó la mezcla resultante y se calentó a 160°C durante 10 min. bajo irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró sobre tierra de diatomeas usando EtOAc, y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,15 g de producto intermedio 77 (74%).

20

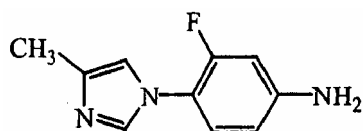
Ejemplo A28a) Preparación del producto intermedio 70

30

Se añadieron 4-metil-1H-imidazol (37,2 g, 0,452 mol) y K₂CO₃ (62,5 g, 0,452 mol) a una disol. de 3,4-difluoronitrobenzoceno (60 g, 0,377 mol) en DMF (800 ml). Se calentó la m.r. a 125°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla y se vertió en hielo-agua. Se separó por filtración el sólido, se lavó (H₂O) y se secó. Rendimiento: 60,2 g de producto intermedio 70 (72%).

b) Preparación del producto intermedio 71

35

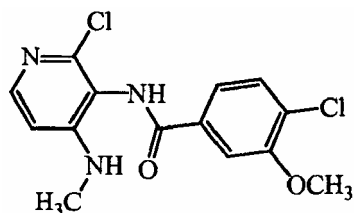


40

Se añadió MeOH (250 ml) a Pd/C al 10% (5 g) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y producto intermedio 71 (60,2 g, 272 mmol). Se agitó la m.r. a 50°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 36,5 g de producto intermedio 71 (70%).

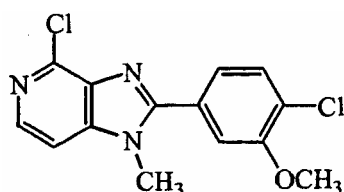
45 Ejemplo A29

a) Preparación del producto intermedio 72



- 5 Se añadieron Et₃N (2,65 ml, 19 mmol) y 3-amino-4-metilamino-2-cloropiridina (1500 mg, 9,52 mmol) a una disol. de HBTU (4,51 g, 11,9 mmol) y ácido 4-cloro-3-metoxi-benzoico (1776 mg, 9,52 mmol) en DMF (30 ml). Se agitó la m.r. a 70°C durante 16 h. Se diluyó la m.r. con DCM, y se lavó la mezcla con una disol. de Na₂CO₃ ac. sat. y agua. Rendimiento: 1,8 g de producto intermedio 72 en bruto (58%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

10 b) Preparación del producto intermedio 73

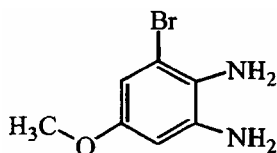


- 15 Se añadió POCl₃ (1,05 ml, 11,5 mmol) a una disol. de producto intermedio 72 (1,7 g, 5,2 mmol) en DCE (16 ml). Se agitó la m.r. y se calentó a 150°C durante 35 min. bajo irradiación de microondas. Se diluyó la m.r. con DCM y se lavó con una disol. de NaHCO₃ ac. sat. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo con DIPE, entonces se disolvió en DCM y se lavó con una disol. de CS₂CO₃. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 400 mg de producto intermedio 73 (25%).

Ejemplo A30

a) Preparación del producto intermedio 78

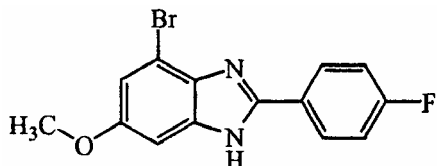
25



- 30 Se añadió MeOH (150 ml) a Pt/C al 5% (1 g) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (2 ml) y 2-bromo-4-metoxi-6-nitroanilina (5 g, 20,2 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Rendimiento: 4,33 g de producto intermedio 78 (99%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

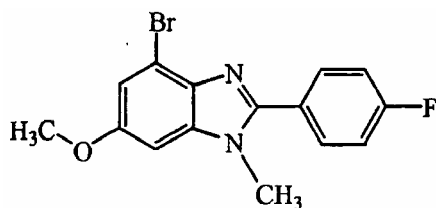
b) Preparación del producto intermedio 79

35



- 40 Se añadieron 4-fluoro-benzaldehído (1,17 ml, 11,1 mmol) y Na₂S₂O₅ (2,63 g, 13,8 mmol) a una disol. de producto intermedio 78 (2 g, 9,2 mmol) en DMA (40 ml). Se agitó la m.r. a 90°C durante la noche. Entonces, se vertió la m.r. en agua, dando como resultado la precipitación de un sólido. Se separó por filtración el sólido, se lavó con agua y se suspendió en DIPE. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 2,9 g de producto intermedio 79 (98%).

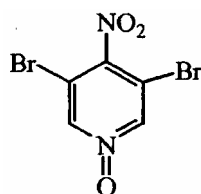
c) Preparación del producto intermedio 80



5 Se añadió una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (486 mg, 12,1 mmol) bajo una atmósfera de N₂ a una disol. de producto intermedio 79 (2,6 g, 8,1 mmol) en DMF (15 ml) a 5°C. Se agitó la m.r. a 5°C durante 30 min., y entonces se añadió CH₃I (1,26 ml, 20,2 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 3 h., y se repartió entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,25 g de producto intermedio 80 (46%).

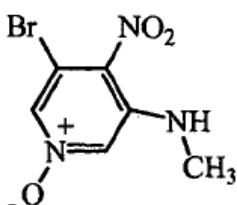
Ejemplo A31

a) Preparación del producto intermedio 81



15 Se añadió HNO₃ concentrado (12,5 ml) a una disol. de N-óxido de 3,5-dibromo-piridina (4,5 g, 17,8 mmol) en H₂SO₄ concentrado (16 ml). Se sometió a reflujo la m.r. durante 4 h, entonces se enfrió y se vertió en hielo-agua. Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó. Rendimiento: 3,1 g de producto intermedio 81 (58%), que se usó como tal en la siguiente etapa.

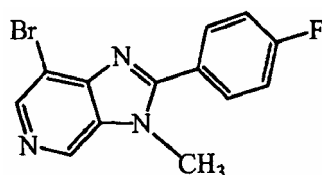
b) Preparación del producto intermedio 82



N-óxido

25 Se añadió una disol. de metilamina 2 M en THF (7,15 ml, 14,3 mmol) a una mezcla de producto intermedio 81 (2,66 g, 8,9 mmol) en THF (100 ml). Se agitó la m.r. a 60°C durante 2 días y entonces se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y una disol. de NaHCO₃ ac. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM/MeOH(NH₃) de 100/0/0 a 0/100/0 a 0/70/30). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,2 g de producto intermedio 82 (54%; N-óxido).

c) Preparación del producto intermedio 83

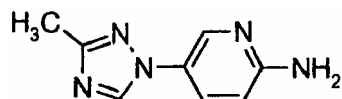


40 Se añadieron 4-fluorobenzaldehído (252 mg, 2,0 mmol) y Na₂S₂O₄ (1,18 g, 6,8 mmol) a una disol. de producto

intermedio 82 (420 mg, 1,7 mmol) en EtOH (6 ml). Se calentó la m.r. bajo condiciones de microondas a 160°C durante 45 min. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se diluyó con EtOAc. Se lavó la mezcla con una disol. de NaHCO₃ ac. y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,35 g de producto intermedio 83 (68%).

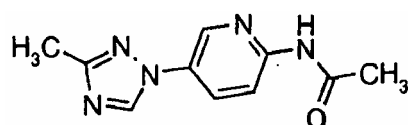
Ejemplo A32

10 a) Preparación del producto intermedio 84



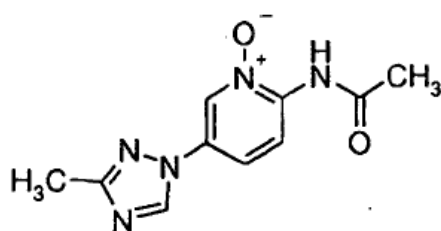
Se añadieron CuI (1,71 g, 8,9 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (1,91 ml, 17,92 mmol) a una mezcla de 2-amino-5-yodopiridina (5,03 g, 22,4 mmol), 3-metil-1H-1,2,4-triazol (2,42 g, 29,1 mmol) y Cs₂CO₃ (14,60 g, 44,81 mmol) en DMF (40 ml). Se calentó la m.r. a 110°C durante 7 h., se enfrió la m.r., se añadió EtOAc y se lavó la mezcla con agua. Se extrajo la fase acuosa 5 veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,5 g de producto intermedio 84 (38%).

20 b) Preparación del producto intermedio 85



Se disolvió el producto intermedio 84 (3,3 g, 18,8 mmol) en THF (20 ml), se añadieron Et₃N (13,1 ml, 94,2 mmol) y anhídrido acético (17,8 ml, 188,4 mmol). Se agitó la m.r. a 65°C durante 18 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE. Se separó por filtración el sólido resultante, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 3,25 g de producto intermedio 85 (79%).

30 c) Preparación del producto intermedio 86

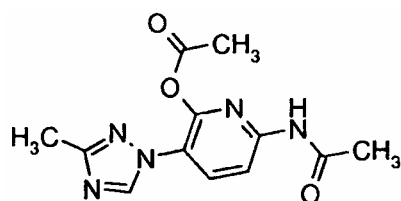


35 N-óxido

Se disolvió el producto intermedio 85 (10 g, 46,0 mmol) en DCM (500 ml) y se añadió mCPBA (14,75 g, 59,84 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 18 h. Se añadió DCM y una disol. de NaHCO₃ al 10% en agua. Se separó la fase orgánica, y se lavó dos veces con una disolución de NaHCO₃ al 10% en agua. Se extrajeron las fases acuáticas combinadas 10 x con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 10,1 g de producto intermedio 86 (94%; N-óxido).

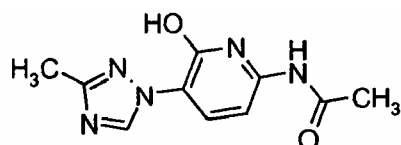
45 d) Preparación del producto intermedio 87

45



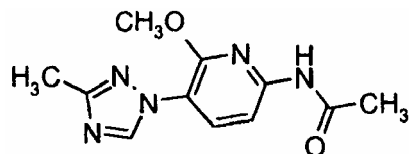
Se disolvió el producto intermedio 86 (10,1 g, 43,3 mmol) en anhídrido acético (307 ml, 3,25 mol). Se agitó la m.r. a 80°C durante 2 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE. Se separó por filtración el sólido resultante. Rendimiento: 10,5 g de producto intermedio 87 en bruto, que se usó como tal en la siguiente etapa.

e) Preparación del producto intermedio 88



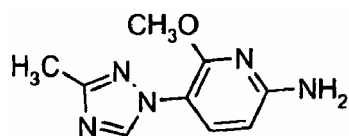
Se añadieron el producto intermedio 87 (2,5 g, 9,1 mmol) y K_2CO_3 (1,26 g, 9,1 mmol) a MeOH (30 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se purificó directamente el residuo (sin evaporación del disolvente) mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE. Se separó por filtración el sólido, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 1 g de producto intermedio 88 (47%).

f) Preparación del producto intermedio 89



Se añadieron el producto intermedio 88 (1 g, 4,28 mmol), CH_3I (0,4 ml, 6,43 mmol) y Ag_2CO_3 (1,18 g, 4,29 mmol) a DMF (50 ml). Se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 4 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a., y se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc desde 100/0 hasta 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 450 mg de producto intermedio 89 (42%).

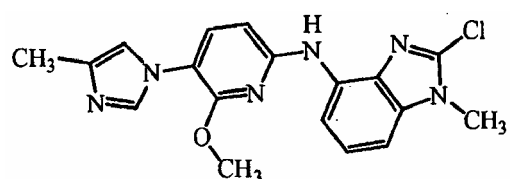
g) Preparación del producto intermedio 90



Se disolvió el producto intermedio 89 (1,1 g, 4,45 mmol) en MeOH (120 ml) y se añadió NaOH al 10% en agua (30 ml). Se agitó la m.r. a 80°C durante 3 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 870 mg de producto intermedio 90 (95%).

Ejemplo A33

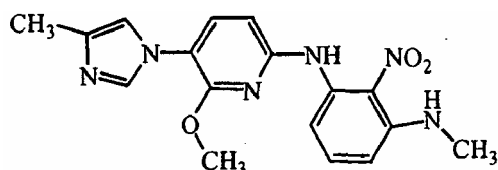
Preparación del producto intermedio 91



Se repartió el producto intermedio 14 (14 g, 40,75 mmol) entre DCM y una disolución de NH_4OH ac. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en 2-metil-2-propanol (750 ml), y se añadieron producto intermedio 45 (8,32 g, 40,75 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,73 g, 4,08 mmol), X-Phos (5,83 g, 12,2 mmol) y Cs_2CO_3 (40 g, 122 mmol). Se purgó la m.r. con N_2 , y posteriormente se calentó a reflujo durante 16 h. Se filtró la mezcla caliente y se concentró el filtrado a vacío. Se suspendió el residuo en DCM y se filtró la mezcla resultante sobre tierra de diatomeas. Se lavó el filtrado con una disol. de NaHCO_3 ac. diluida, seguido por agua. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo con una mezcla de DIPE y 2-propanol. Rendimiento: 4,5 g de producto intermedio 91 (30%).

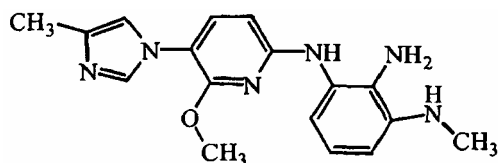
Ejemplo A34

a) Preparación del producto intermedio 92



Se añadieron el producto intermedio 45 (2,02 g, 9,9 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (635 mg, 0,7 mmol), X-Phos (992 mg, 2,08 mmol) y Cs_2CO_3 (9,7 g, 29,7 mmol) a una disol. de producto intermedio 10 (2,29 g, 9,9 mmol) en 2-metil-2-propanol (100 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se purgó la m.r. con N_2 , y posteriormente se calentó a reflujo durante 16 h. Se filtró la mezcla caliente y se concentró el filtrado a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y una disolución de NaHCO_3 ac. diluida, seguido por agua. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,3 g de producto intermedio 92 (37%).

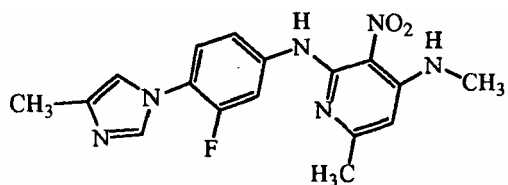
b) Preparación del producto intermedio 93



Se agitó una mezcla de producto intermedio 92 (354 mg, 1 mmol) y polvo de hierro (223 mg, 4 mmol) en AcOH a 60°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla y se filtró, y se concentró el filtrado a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y una disolución de K_2CO_3 ac. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 324 mg de producto intermedio 93 en bruto, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo A35

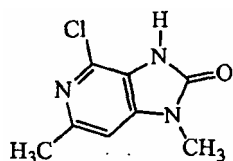
Preparación del producto intermedio 94



Se calentó una mezcla de 2-cloro-N-6-dimetil-3-nitro-piridin-4-amina (600 mg, 2,98 mmol) y producto intermedio 71 (1,14 g, 5,95 mmol) en DMA (12 ml) bajo condiciones de microondas durante 5 h a 140°C seguido por 90 min. a 160°C . Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se vertió en agua. Se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 528 mg de producto intermedio 94 (50%).

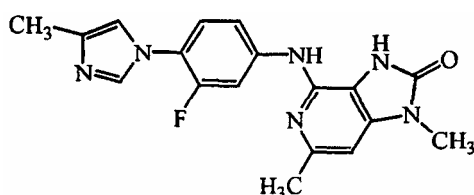
Ejemplo A36

a) Preparación del producto intermedio 95



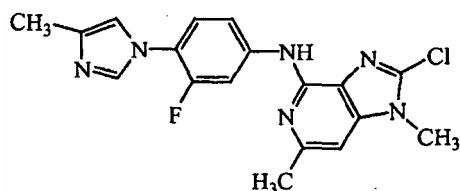
5 Se agitó una mezcla de 2-cloro-N-4,6-dimetil-3,4-piridindiamina, (2,99 g, 17,4 mmol) y urea (1,31 g, 21,8 mmol) en xileno (40 ml) a reflujo durante la noche. Se enfrió la m.r., y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua. Se trituró el sólido con DIPE. Rendimiento: 3,15 g de producto intermedio 95, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del producto intermedio 96



10 Se añadieron el producto intermedio 71 (592 mg, 3,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (334 mg, 0,36 mmol), X-Phos (347 mg, 0,73 mmol) y Cs₂CO₃ (3,56 g, 10,9 mmol) a una disol. de producto intermedio 95 (1 g, 1,7 mmol) en 2-metil-2-propanol (35 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante la noche. Se añadieron más Pd₂(dba)₃ (334 mg, 0,36 mmol), X-Phos (347 mg, 0,73 mmol) y se agitó de nuevo la m.r. a 100°C durante la noche. De nuevo, se añadieron Pd₂(dba)₃ (174 mg, 0,18 mmol), XPhos (167 mg, 0,37 mmol) extra y se agitó de nuevo la m.r. a 100°C durante la noche. Se enfrió la mezcla y se repartió entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 300 mg de producto intermedio 96 (50%).

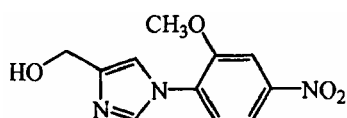
c) Preparación del producto intermedio 97



25 Se añadió POCl₃ (10 ml) a producto intermedio 96 (1,03 g, 2,8 mmol) y se calentó la m.r. a 115°C durante 24 h. Se concentró la m.r. a vacío. Se neutralizó el residuo con una disol. de NaHCO₃ ac. sat., y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 635 mg de producto intermedio 97 en bruto que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo A37

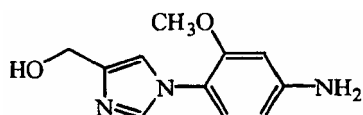
a) Preparación del producto intermedio 98



35 Se agitó una mezcla de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (2,45 g, 14,3 mmol), 4-hidroximetil-1H-imidazol (1,54 g, 15,7 mmol) y K₂CO₃ (3,95 g, 28,6 mmol) en DMF (20 ml) a 100°C durante 16 h. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se recogió el material no disuelto mediante filtración y se disolvió en una mezcla de THF y CH₃CN. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo en DIPE/2-propanol, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,2 g de producto intermedio 98 que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del producto intermedio 99

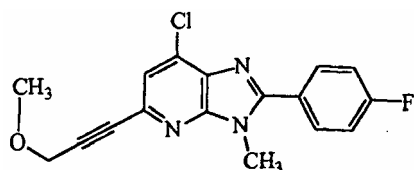
45



Se añadió MeOH (100 ml) a Pd/C al 10% (0,5 g) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (2 ml) y producto intermedio 98 (1,2 g, 3,4 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0,56 g de producto intermedio 99, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

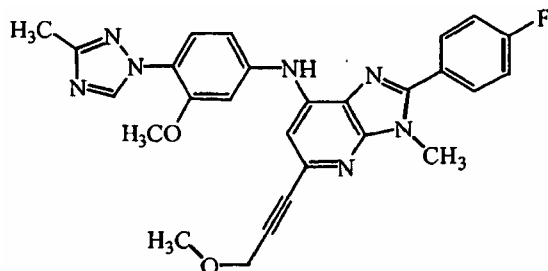
Ejemplo A38

a) Preparación del producto intermedio 100



Se agitó una mezcla de producto intermedio 61 (500 mg, 1,29 mmol), 3-metoxi-propino (99 mg, 1,4 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (36 mg, 0,05 mmol) y CuI (9 mg, 0,049 mmol) en Et₃N (6 ml) a 50°C durante 20 h bajo una atmósfera de N₂. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 440 mg de producto intermedio 100 (cuantitativo).

b) Preparación del producto intermedio 41

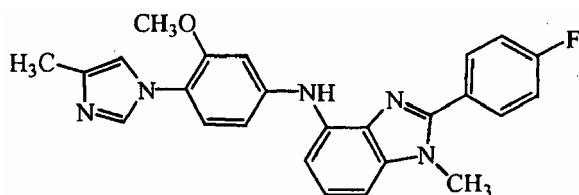


Se añadieron el producto intermedio 5 (62 mg, 0,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmol), X-phos (28 mg, 0,06 mmol) y Cs₂CO₃ (300 mg, 0,91 mmol) a una disolución de producto intermedio 100 (100 mg, 0,3 mmol) en 2-metil-2-propanol (15 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 140 mg de producto intermedio 41 (93%).

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1

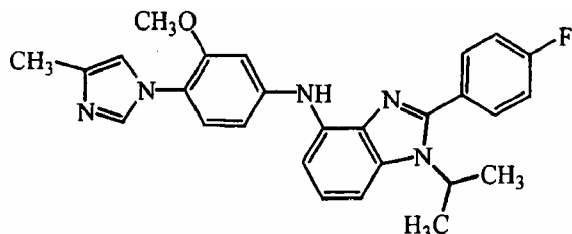


Se añadieron 2-metil-2-propanol, sal de sodio (0,299 g, 3,1 mmol), BINAP (97 mg, 0,16 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 0,1 mmol) y producto intermedio 24 (332 mg, 1,24 mmol) a una disol. de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-1H-

- imidazol (250 mg, 1,04 mmol) en tolueno (10 ml) y se purgó la mezcla con N₂ durante 5 min. Se agitó la m.r. y se calentó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de N₂. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo con DIPE. Se recogió el sólido y se secó a vacío. Rendimiento: 0,28 g de compuesto 1 (63%).

Ejemplo B2

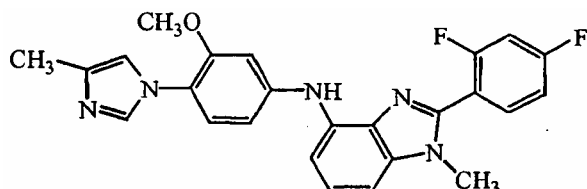
10 Preparación del compuesto 2



- Se añadieron Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0,015 mmol) y X-Phos (34 mg, 0,06 mmol) a una mezcla purgada con N₂ de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-1H-imidazol (51 mg, 0,19 mmol), producto intermedio 26 (40 mg, 0,15 mmol) y Cs₂CO₃ (97 mg, 0,3 mmol) en tolueno (5 ml). Se calentó la m.r. a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de N₂. Entonces, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 30 mg de compuesto 2 (44%).

Ejemplo B3

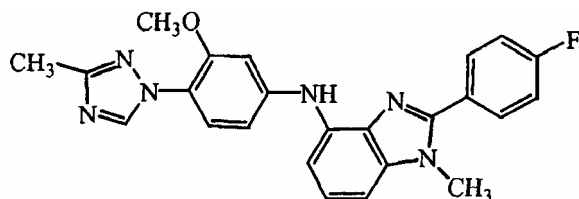
25 Preparación del compuesto 3



- Se añadieron 2-metil-2-propanol, sal de sodio (207 mg, 2,15 mmol), BINAP (25 mg, 0,04 mmol), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0,027 mmol) y 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-1H-imidazol (215 mg, 0,81 mmol) a una disol. de producto intermedio 52 (139 mg, 0,54 mmol) en tolueno (10 ml), y se purgó la mezcla con N₂. Se agitó la m.r. y se calentó a 150°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 67 mg de compuesto 3 (28%).

Ejemplo B4

40 Preparación del compuesto 4

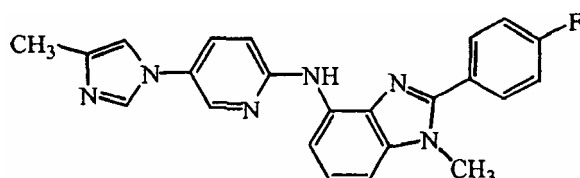


- Se añadieron el producto intermedio 5 (340 mg, 1,66 mmol), Pd₂(dba)₃ (152 mg, 0,166 mmol), X-Phos (173 mg, 0,366 mmol) y Cs₂CO₃ (1,63 g, 5 mmol) a una disol. de producto intermedio 12 (508 mg, 1,66 mmol) en 2-metil-2-propanol (25 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 110°C durante 2 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta

t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm , 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua)/ $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}$]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Se trituró el residuo con DIPE. Se recogió el sólido y se secó a vacío. Rendimiento: 0,31 g de compuesto 4 (44%).

Ejemplo B5

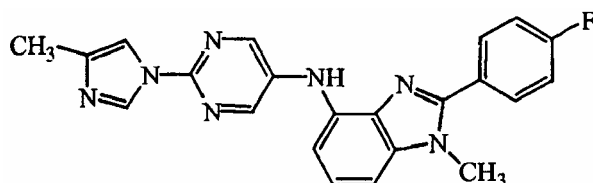
Preparación del compuesto 5



Se añadieron el producto intermedio 30 (155 mg, 0,89 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (71 mg, 0,077 mmol), X-Phos (81 mg, 0,17 mmol) y Cs_2CO_3 (757 mg, 2,32 mmol) a una disol. de producto intermedio 12 (236 mg, 0,77 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre una disol. de NH_4OH ac. y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,05 g de compuesto 5 (16%).

Ejemplo B6

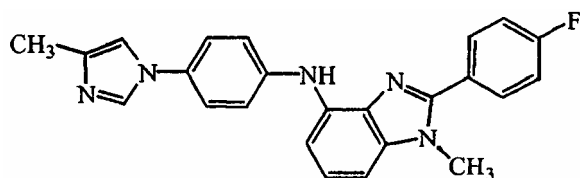
Preparación del compuesto 6



Se añadieron el producto intermedio 29 (70 mg, 0,4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg, 0,055 mmol), X-Phos (58 mg, 0,12 mmol) y Cs_2CO_3 (537 mg, 1,65 mmol) a una disol. de producto intermedio 12 (168 mg, 0,55 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ desde 100/0 hasta 98/2). Rendimiento: 0,075 g de compuesto 6 (34%).

Ejemplo B7

Preparación del compuesto 7

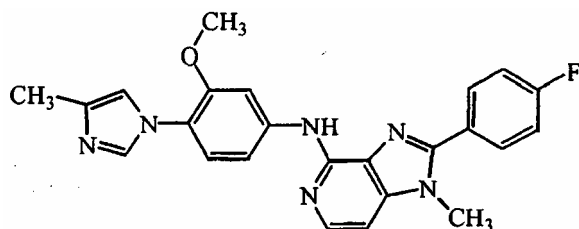


Se añadieron 1-(4-aminofenil)-4-metil-1H-imidazol (130 mg, 0,75 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60 mg, 0,065 mmol), X-Phos (69 mg, 0,144 mmol) y Cs_2CO_3 (641 mg, 1,97 mmol) a una disol. de producto intermedio 12 (200 mg, 0,65 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo adicionalmente mediante SFC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm , 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: el 35% de MeOH (con isopropilamina al 0,2%), el 65% de CO_2 . Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,052 g

de compuesto 7 (20%).

Ejemplo B8

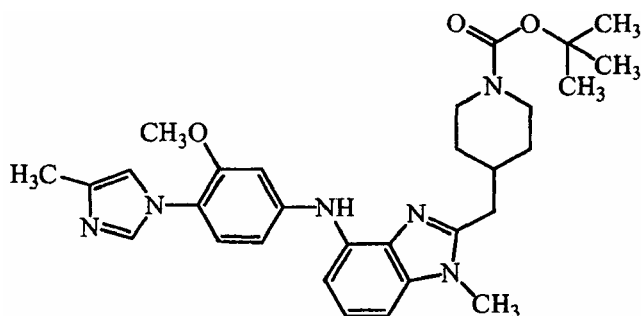
5 Preparación del compuesto 8



10 Se añadieron el producto intermedio 2a (93 mg, 0,457 mmol), Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0,046 mmol), X-Phos (58 mg, 0,1 mmol) y Cs₂CO₃ (456 mg, 1,4 mmol) a una disol. de producto intermedio 35 (140 mg, 0,457 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se trató el residuo con DIPE y una gota de CH₃CN para proporcionar un sólido. Rendimiento: 0,063 g de compuesto 8 (32%).

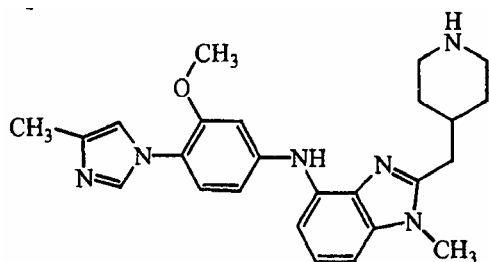
Ejemplo B9

20 a1) Preparación del compuesto 212



25 Se añadieron el producto intermedio 2a (2,01 g, 6,17 mmol), Pd₂(dba)₃ (188 mg, 0,206 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (216 mg, 0,453 mmol) y Cs₂CO₃ (1,63 g, 5 mmol) a una disol. de producto intermedio 40 (840 mg, 1,83 mmol) en 2-metil-2-propanol (40 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. durante 20 h a 110°C. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,685 g de compuesto 212 (70%).

30 a2) Preparación del compuesto 9



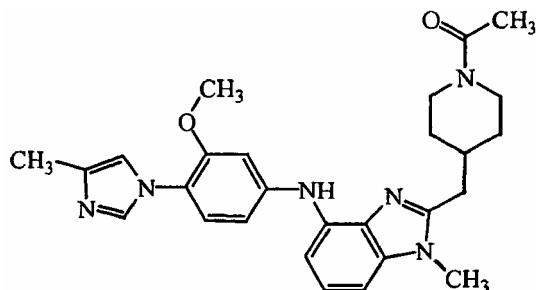
35 Se añadió el compuesto 212 (660 mg, 1,24 mmol) a una mezcla de DCM (5 ml) y TFA (5 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 6 h. Se concentró la m.r. a vacío y se repartió el residuo entre DCM y una disol. de NaHCO₃ ac. sat. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento 430 mg de compuesto 9 (80%), que se usó como tal en las siguientes etapas. Se purificaron adicionalmente los 80 mg mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (10 μm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25%

40

en agua)/Me-OH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final para proporcionar: 47 mg de compuesto 9 puro.

b) Preparación del compuesto 10

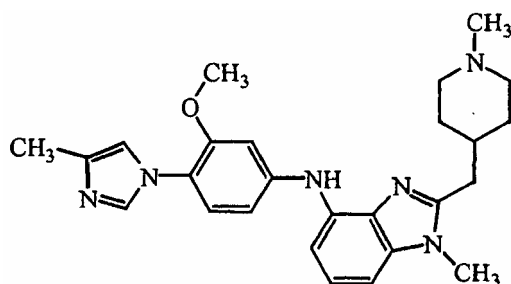
5



A una disol. de compuesto 9 (65 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió anhídrido de ácido acético (16 mg, 0,15 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Se trató la m.r. con agua (1 ml) y entonces se secó mediante filtración sobre un filtro Isolute® HM-N. Se evaporó la fase orgánica. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (10 µm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/Me-OH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento 41 mg de compuesto 10 (58%).

c) Preparación del compuesto 11

15

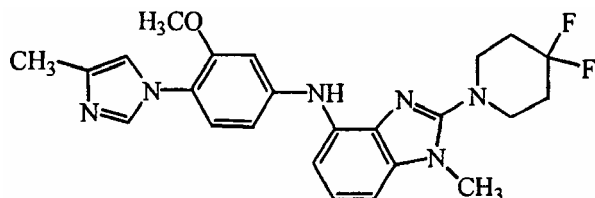


Se enfrió una mezcla de compuesto 9 (70 mg, 0,163 mmol), una disol. de formaldehído en agua (al 37% en peso, 0,054 ml, 0,65 mmol) en DCE (1,5 ml) y MeOH (1,5 ml) hasta 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (69 mg, 0,325 mmol) a esta mezcla, y se agitó la m.r. a t.a. durante 16 h. Entonces, se repartió la m.r. entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C 18 BDS (10 µm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento 8 mg de compuesto 11 (10%).

Ejemplo B10

Preparación del compuesto 12

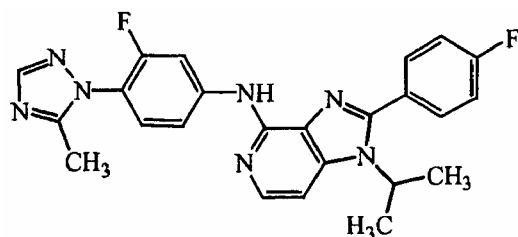
30



Se añadieron el producto intermedio 2a (123 mg, 0,61 mmol), Pd₂(dba)₃ (56 mg, 0,061 mmol), X-Phos (63 mg, 0,13 mmol) y Cs₂CO₃ (592 mg, 1,82 mmol) a una disol. de producto intermedio 15 (200 mg, 0,61 mmol) en 2-metil-2-propanol (15 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 110°C durante 6 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH/CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento 90 mg de compuesto 12 (33%).

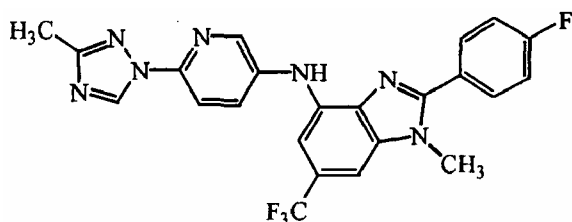
35

40

Ejemplo B11Preparación del compuesto 13

5

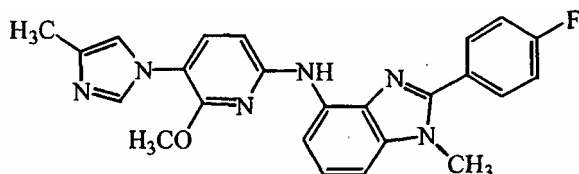
Se añadieron Cs_2CO_3 (472 mg, 1,45 mmol), X-Phos (46 mg, 0,097 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (44 mg, 0,048 mmol) a una disol. de producto intermedio 37 (140 mg, 0,483 mmol) y producto intermedio 9 (93 mg, 0,483 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 100°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Vydac Denali C18 (10 μm , 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento 51 mg de compuesto 13 (24%).

15 Ejemplo B12Preparación del compuesto 14

20

Se añadieron el producto intermedio 31 (113 mg, 0,643 mmol), Cs_2CO_3 (629 mg, 1,93 mmol), X-Phos (61 mg, 0,129 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (59 mg, 0,064 mmol) a una disol. de producto intermedio 39 (240 mg, 0,643 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se trató el residuo con DIPE para proporcionar un sólido. Rendimiento: 0,2 g de compuesto 14 (66%).

25

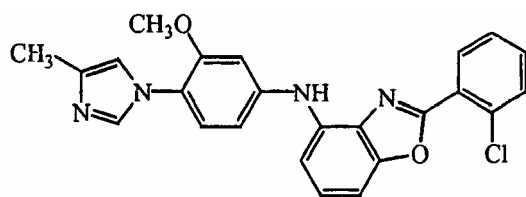
30 Ejemplo B13Preparación del compuesto 15

35

Se añadieron el producto intermedio 45 (232 mg, 0,819 mmol), Cs_2CO_3 (801 mg, 2,46 mmol), X-Phos (86 mg, 0,18 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75 mg, 0,082 mmol) a una disol. de producto intermedio 12 (250 mg, 0,819 mmol) en 2-metil-2-propanol (15 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 6 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm , 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua)/ CH_3CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento 45 mg de compuesto 15 (13%).

40

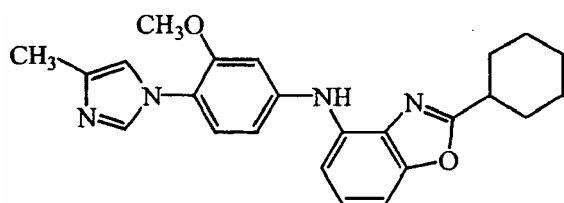
45 Ejemplo B14Preparación del compuesto 16



5 Se añadieron el producto intermedio 2a (0,178 g, 0,875 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,053 g, 0,058 mmol), X-Phos (0,061 g, 0,128 mmol) y Cs₂CO₃ (0,570 g, 1,75 mmol) a una disol. de producto intermedio 47 (0,18 g, 0,583 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) y se calentó la m.r. a 110°C durante la noche. Entonces se añadió H₂O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se separó por evaporación. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: (disol. de NH₄Ac al 0,5% en agua + CH₃CN al 10%, MeOH)]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final.
10 Rendimiento: 0,072 g de compuesto 16 (28,6%).

Ejemplo B15

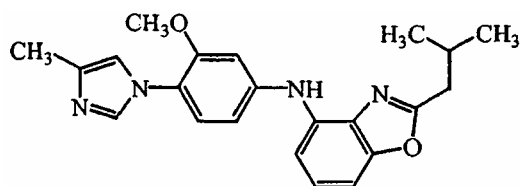
Preparación del compuesto 17



15 Se añadieron el producto intermedio 2a (0,123 g, 0,607 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,028 g, 0,030 mmol), X-Phos (0,032 g, 0,067 mmol) y Cs₂CO₃ (0,296 g, 0,91 mmol) a una disol. de producto intermedio 49 (0,085 g, 0,303 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) y se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces se añadió H₂O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se separó por evaporación. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C 18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: (disol. de NH₄CO₃ al 0,25% en agua, MeOH)]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,015 g de compuesto 17 (12%).
25

Ejemplo B16

Preparación del compuesto 18

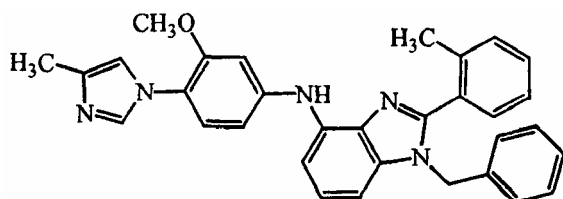


30 Se añadieron el producto intermedio 2a (0,160 g, 0,787 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,036 g, 0,039 mmol), X-Phos (0,041 g, 0,086 mmol) y CsCO₃ (0,384 g, 1,18 mmol) a una disol. de producto intermedio 51 (0,1 g, 0,394 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) y se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces se añadió H₂O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se separó por evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Rendimiento: 0,110 g de compuesto 18 (71%).
35

Ejemplo B17

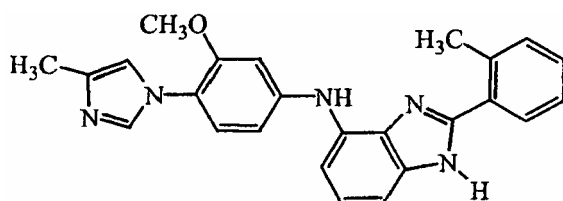
a) Preparación del compuesto 46

40



Se añadieron el producto intermedio 2a (0,244 g, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,092 g, 0,1 mmol), BINAP (0,093 g, 0,15 mmol) y Cs₂CO₃ (0,977 g, 3 mmol) a una disol. de producto intermedio 54 (0,377 g, 1 mmol) en DMF (15 ml) y se calentó la m.r. a 150°C durante 5 h bajo irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: (disol. de NH₄CO₃ al 0,25% en agua, MeOH/CH₃CN)]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,155 g de compuesto 46 (31%).

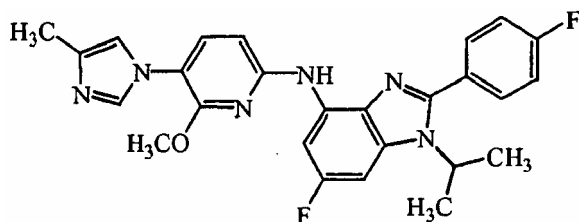
b) Preparación del compuesto 45



Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (20 mg) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadió el compuesto 46 (143 mg, 0,286 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de H₂. Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Se trató el residuo con DIPE/2-propanol para proporcionar un sólido. Se purificó éste adicionalmente mediante HPLC preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH/CH₃CN)]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 41 mg de compuesto 45 (35%).

Ejemplo B18

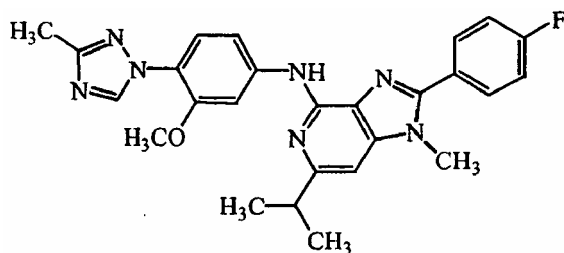
Preparación del compuesto 106



Se añadieron el producto intermedio 45 (81 mg, 0,40 mmol), Cs₂CO₃ (390 mg, 1,2 mmol), X-Phos (46 mg, 0,096 mmol) y Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,032 mmol) a una disol. de producto intermedio 56 (140 mg, 0,40 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante 3 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE. Se separó el sólido por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento 120 mg de compuesto 106 (63%).

Ejemplo B19

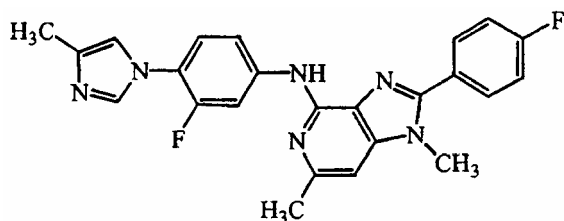
Preparación del compuesto 107



Se añadieron el producto intermedio 5 (118 mg, 0,58 mmol), Cs_2CO_3 (709 mg, 2,18 mmol), X-Phos (69 mg, 0,145 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66 mg, 0,073 mmol) a una disol. de producto intermedio 56 (200 mg, 0,66 mmol) en 2-metil-2-propanol (8 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 100°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Rendimiento 186 mg de compuesto 107 (60%).

Ejemplo B20

a) Preparación del compuesto 108



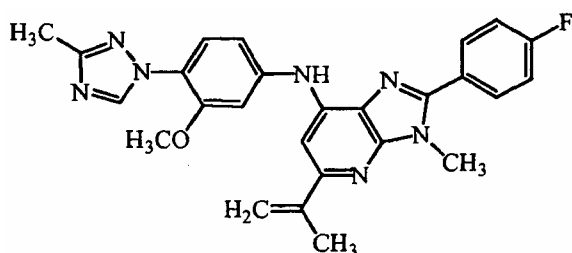
Se añadieron el producto intermedio 71 (1,2 g, 6,3 mmol), Cs_2CO_3 (7,22 g, 22,2 mmol), X-Phos (704 mg, 1,48 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (677 mg, 0,74 mmol) a una disol. de producto intermedio 65 (2,32 g, 7,39 mmol) en 2-metil-2-propanol (50 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 100°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Rendimiento 1,96 g de compuesto 108 (62%).

b) Preparación del compuesto 108, procedimiento alternativo

Se añadieron el producto intermedio 71 (6,24 g, 32,6 mmol) y ácido metanosulfónico (10,5 g, 109 mmol) a una disolución de producto intermedio 65 (10 g, 36,3 mmol) en 2-propanol (88 ml). Se calentó la m.r. a 90°C durante 36 h. Entonces, se enfrió la m.r. lentamente hasta t.a. y se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se repartió el sólido entre DCM y una disol. de NaHCO_3 ac. sat. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento 11,2 g de compuesto 108 (85%).

Ejemplo B21

a) Preparación del compuesto 109

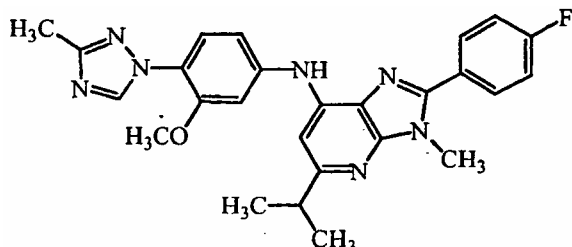


Se añadieron el producto intermedio 5 (195 mg, 0,96 mmol), Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,38 mmol), X-Phos (107 mg, 0,23 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (103 mg, 0,11 mmol) a una disol. de producto intermedio 62 (340 mg, 1,13 mmol) en 2-metil-2-propanol (15 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 100°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente:

DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Rendimiento 310 mg de compuesto 109 (59%).

b) Preparación del compuesto 110

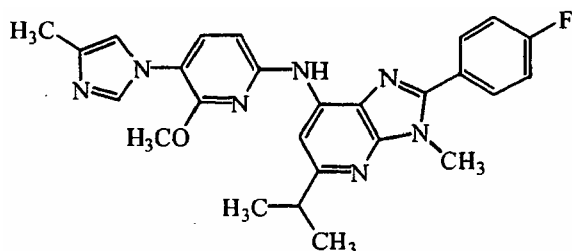
5



Se añadió MeOH (40 ml) a Pt/C al 5% (100 mg) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadió el compuesto 109 (310 mg, 0,66 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de H₂. Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con dietil éter. Rendimiento: 250 mg de compuesto 110.

15 Ejemplo B22

Preparación del compuesto 111



20

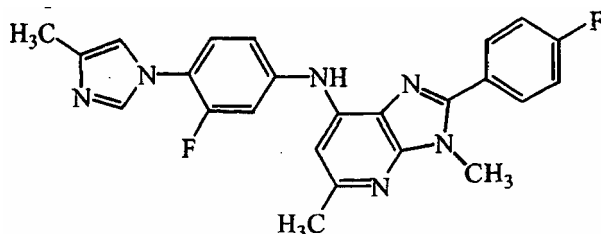
Se añadieron el producto intermedio 45 (118 mg, 0,58 mmol), Cs₂CO₃ (709 mg, 2,18 mmol), X-Phos (69 mg, 0,145 mmol) y Pd₂(dba)₃ (66 mg, 0,073 mmol) a una disol. de producto intermedio 63 (200 mg, 0,66 mmol) en 2-metil-2-propanol (8 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Rendimiento 166 mg de compuesto 111 (53%).

25

Ejemplo B23

30

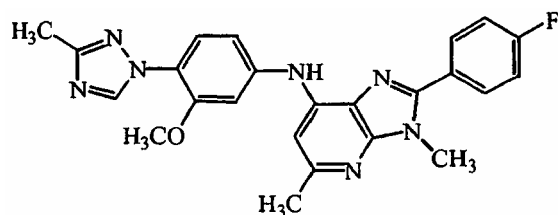
Preparación de compuesto 112



35

Se añadieron el producto intermedio 71 (187 mg, 0,98 mmol), Cs₂CO₃ (957 mg, 2,94 mmol), X-Phos (93 mg, 0,196 mmol) y Pd₂(dba)₃ (89 mg, 0,098 mmol) a una disol. de producto intermedio 64 (270 mg, 0,98 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con DIPE/CH₃CN. Rendimiento 37 mg de compuesto 112 (9%).

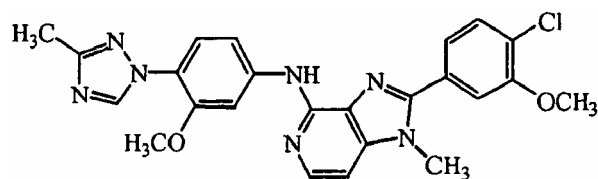
40

Ejemplo B24Preparación del compuesto 113

5

Se añadieron el producto intermedio 5 (55 mg, 0,27 mmol), Cs₂CO₃ (284 mg, 0,87 mmol), X-Phos (28 mg, 0,058 mmol) y Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,029 mmol) a una disol. de producto intermedio 64 (80 mg, 0,29 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Vydac Denali C18 (10 µm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: (disol. de NH₄CO₃ al 0,25% en agua, MeOH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento: 27 mg de compuesto 113 (21%).

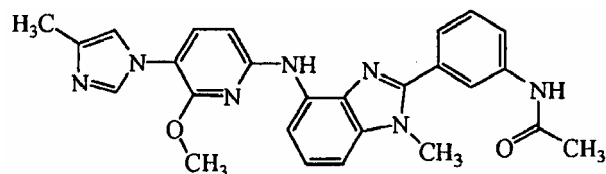
15

Ejemplo B25Preparación del compuesto 114

20

Se añadieron el producto intermedio 5 (139 mg, 0,68 mmol), Cs₂CO₃ (635 mg, 1,95 mmol), X-Phos (68 mg, 0,143 mmol) y Pd₂(dba)₃ (59 mg, 0,065 mmol) a una disol. de producto intermedio 73 (200 mg, 0,65 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 75°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento 70 mg de compuesto 114 (22%).

25

Ejemplo B26Preparación del compuesto 174

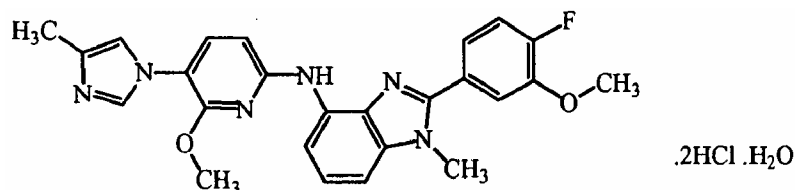
35

Se añadieron ácido 3-acetamidofenilborónico (134 mg, 0,75 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (115 mg, 0,1 mmol) a una mezcla de producto intermedio 91 (184 mg, 0,5 mmol) y K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) en dioxano (10 ml) y DMF (2,5 ml). Se agitó la m.r. y se calentó en un recipiente cerrado a 140°C durante 20 h. Se enfrió la m.r. y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en una cantidad mínima de DCM y entonces se filtró sobre tierra de diatomeas. Se evaporó la fase orgánica. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Vydac Denali C18 (10 µm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento 158 mg de compuesto 174 (64%).

40

Ejemplo B27Preparación del compuesto 184

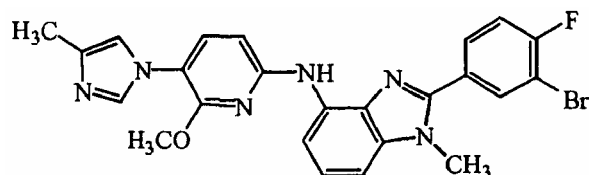
45



5 Se añadieron ácido 4-fluoro-3-metoxifenilborónico (127 mg, 0,75 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (115 mg, 0,1 mmol) a una mezcla de producto intermedio 91 (184 mg, 0,5 mmol) y K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) en dioxano (10 ml) y DMF (2,5 ml). Se agitó la m.r. y se calentó en un recipiente cerrado a 140°C durante 20 h. Se enfrió la m.r. y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en una cantidad mínima de DCM y entonces se filtró sobre tierra de diatomeas. Se evaporó la fase orgánica. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Vydac Denali C18 (10 μm, 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Se disolvió el residuo en 2-propanol caliente y se trató con una disol. de HCl 6 N en 2-propanol. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó. Rendimiento: 168 mg de compuesto 184 (61%) como sal de HCl (.2HCl.H₂O).

Ejemplo B28

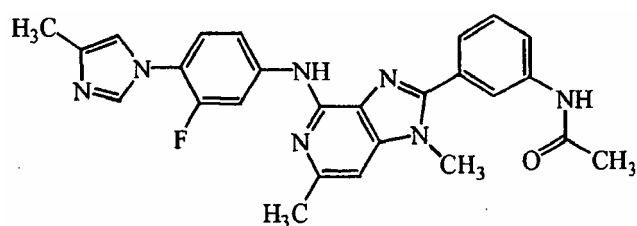
15 Preparación del compuesto 133



20 Se añadieron Na₂S₂O₅ (0,4 g, 2,11 mmol) y 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído (243 mg, 1,2 mmol) a una disol. de producto intermedio 93 (324 mg, 1 mmol) en DMA (10 ml). Se agitó la m.r. durante la noche a 80°C. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a. y se vertió en agua. Se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento: 110 mg de compuesto 133 (22%).

Ejemplo B29

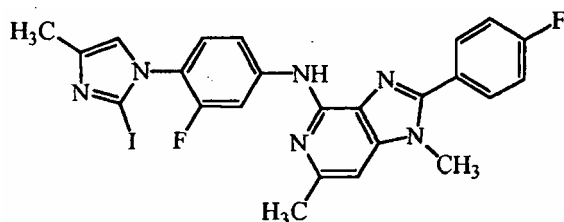
Preparación del compuesto 141



30 Se añadieron ácido 3-acetamidofenilborónico (46 mg, 0,26 mmol), K₂CO₃ (89 mg, 0,64 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 0,032 mmol) a una disol. de producto intermedio 97 (80 mg, 0,21 mmol) en dioxano (3,2 ml) y DMF (0,8 ml). Se agitó la m.r. y se calentó a 150°C durante 20 min. bajo irradiación de microondas. Se añadieron ácido 3-acetamidofenilborónico (23 mg), Pd(PPh₃)₄ (19 mg) y DMF (0,5 ml) extra y se agitó la m.r. y se calentó a 150°C durante 20 min bajo irradiación de microondas. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se repartió entre H₂O y EtOAc. Se separaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron. Rendimiento: 50 mg de compuesto 141 (50%).

Ejemplo B30

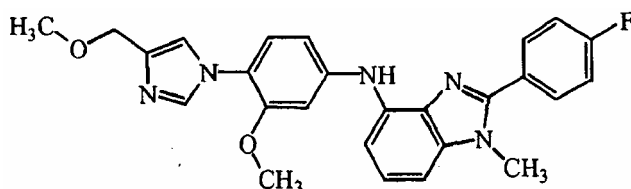
Preparación del compuesto 154



Se añadió una disol. 2 M de diisopropilamida de litio en THF (1,6 ml, 3,2 mmol) a una disolución de compuesto 108 (460 mg, 1,07 mmol) en THF (35 ml). Se agitó la m.r. a -40°C durante 1 h., y posteriormente se añadió I_2 (271 mg, 1,07 mmol) en THF (5 ml). Se dejó que la m.r. se calentase hasta t.a., y entonces se repartió entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se repitió la reacción usando 100 mg de compuesto 108. Se combinaron los residuos en bruto obtenidos de ambas reacciones y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Rendimiento: 52 mg de compuesto 154 (7%).

Ejemplo B31

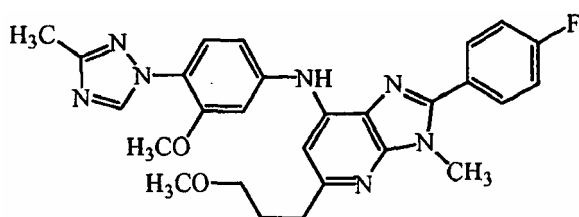
Preparación del compuesto 119



Se añadió SOCl_2 (62 mg, 0,52 mmol) a una disol. de compuesto 118 (preparada según el ejemplo B4 a partir de producto intermedio 99 y producto intermedio 12) (80 mg, 0,17 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h y entonces se añadió MeOH (10 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche y entonces se añadió DCM (100 ml). Se lavó en primer lugar la mezcla con una disol. de NaHCO_3 ac. sat. y luego con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Vydac Denali C18 (10 μm , 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: (disol. de NH_4CO_3 al 0,25% en agua, MeOH)]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 26 mg de compuesto 119 (33%).

Ejemplo B32

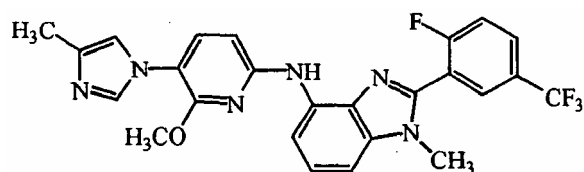
Preparación del compuesto 208



Se agitó una mezcla de producto intermedio 41 (140 mg, 0,28 mmol) y níquel Raney (20 mg) en THF (40 ml) a t.a. bajo H_2 (presión atmosférica). Después de la captación de H_2 (2 eq.), se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Vydac Denali C18 (10 μm , 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: (disol. de NH_4CO_3 al 0,25% en agua, MeOH)]. Se recogieron las fracciones de producto, se concentraron a vacío y se purificó el residuo adicionalmente mediante HPLC preparativa [RP Vydac Denali C18 (10 μm , 250 g, D.I. 5 cm); fase móvil: (disol. de NH_4CO_3 al 0,25% en agua, CH_3CN)]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 14 mg de compuesto 208 (10%).

Ejemplo B33

Preparación del compuesto 187

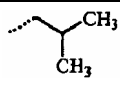
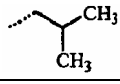
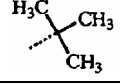
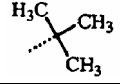
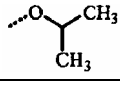
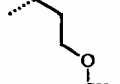
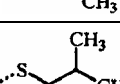
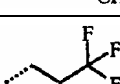
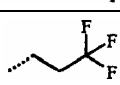
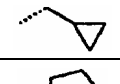
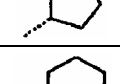
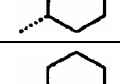
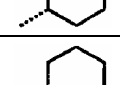
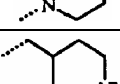
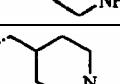
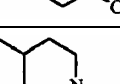
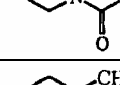
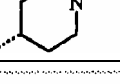
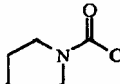


5 Se añadieron 2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (189 mg, 0,98 mmol) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (427 mg, 2,46 mmol) a una disol. de producto intermedio 92 (290 mg, 0,82 mmol) en EtOH (15 ml). Se calentó la m.r. bajo condiciones de microondas a 160°C durante 45 min. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró sobre tierra de diatomeas, eluyendo con EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en 2-propanol y DIPE y se trató con una disol. de HCl 6 N en 2-propanol. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó. Rendimiento: 86 mg de compuesto 187 (18%) como sal de HCl ($\cdot 2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$).

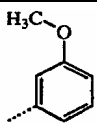
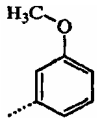
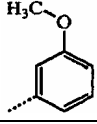
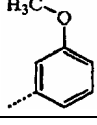
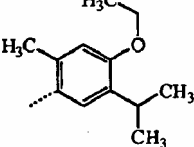
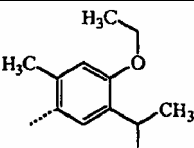
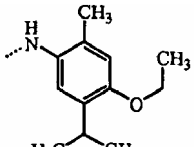








15 Se prepararon los compuestos 1 a 212 en las tablas 1a, 1b, 1c y 1d de manera análoga a uno de los ejemplos anteriores. En el caso de que no se indique la forma de sal, se obtuvo el compuesto como una base libre. "N.º comp." significa el número de compuesto. "Pr." se refiere al número de ejemplo según cuyo protocolo se sintetizó el compuesto. B1* significa que el compuesto se sintetizó según el protocolo tal como se describe en B1, pero que se hizo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II-a) con un producto intermedio de fórmula (III-a) en lugar de un producto intermedio de fórmula (II-b) con (III-b) tal como se mostró a modo de ejemplo en B1.

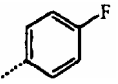
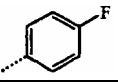
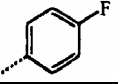
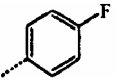
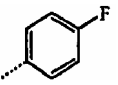
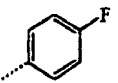
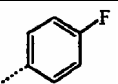
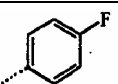
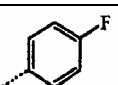
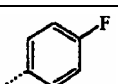
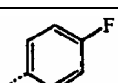
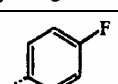
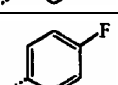
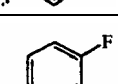
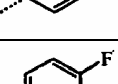
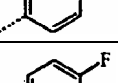
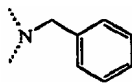
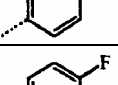
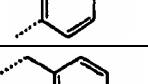
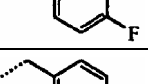
20 Tabla 1a

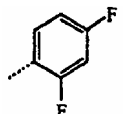
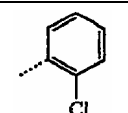
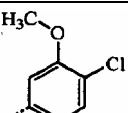
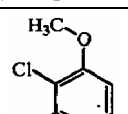
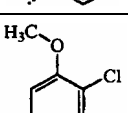
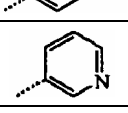
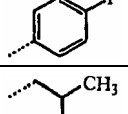
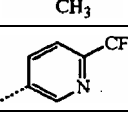
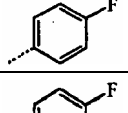
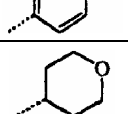
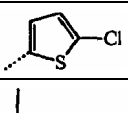
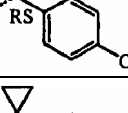
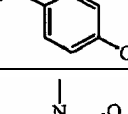
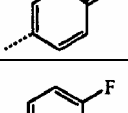
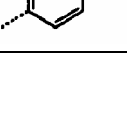
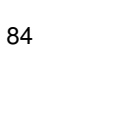
N.º comp.	Pr.	R ¹	X	A ¹	R ³	Z	R ⁴	forma de sal
19	B4	CH ₃	CH	COCH ₃	CH ₃	NCH ₃	H	
20	B4	CH ₃	N	CH	CH ₃	NCH(CH ₃) ₂	H	
21	B4	CH ₃	N	COCH ₃	CH ₃	NCH(CH ₃) ₂	H	
22	B4	CH ₃	CH	COCH ₃	CH ₃		H	
23	B4	CH ₃	N	CH	CH ₃		H	
24	B4	CH ₃	N	CF		NCH ₃	H	
25	B1*	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	.2 HCl
26	B4	CH ₃	N	CH			H	
27	B4	CH ₃	N	CH			H	.2 HCl

18	B16	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	
28	B4	CH ₃	N	COCH ₃		O	H	
29	B1*	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
30	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	
31	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
32	B1*	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
33	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
34	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
35	B1*	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₂ CH ₃	H	
36	B1*	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₂ CH ₃	H	
37	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	
17	B15	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	
38	B1	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
39	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
9	B9.a2	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
11	B9.c	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
10	B9.b	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
40	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	
41	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	

42	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	
212	B9.a1	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
12	B10	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
43	B17.a	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	.2 HCl
44	B1	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
45	B17.b	CH ₃	CH	COCH ₃		NH	H	
46	B17.a	CH ₃	CH	COCH ₃			H	
47	B1	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
48	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	
49	B1*	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
50	B4	CH ₃	N	CH		NCH ₃	H	
51	B4	CH ₃	N	CH		NCH(CH ₃) ₂	H	
52	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₃	H	
53	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH(CH ₃) ₂	H	

54	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		N(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	.2 HCl
55	B4	CH ₃	N	CH		NCH ₃	F	
56	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₃	F	
57	B4	CH ₃	N	CF		NCH ₃	F	
58	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₃	H	
59	B4	CH ₃	N	COCH ₃		O	H	
60	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
61	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
62	B17.b	CH ₃	CH	COCH ₃		NH	H	
63	B17.a	H	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
64	B4	H	N	COCH ₃		NCH ₃	H	
65	B4	H	N	CF		NCH ₃	H	
7	B7	CH ₃	CH	CH		NCH ₃	H	
66	B1	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
1	B1	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	

67	B4	CH ₃	CH	CF		NCH ₃	H	
68	B12	CH ₃	CH	N		NCH ₃	H	
69	B4	CH ₃	N	CH		NCH ₃	CF ₃	
4	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₃	H	
70	B4	CH ₃	N	N		NCH ₃	H	
14	B12	CH ₃	N	N		NCH ₃	CF ₃	
71	B1*	Br	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
72	B1*	CN	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
2	B2	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH(CH ₃) ₂	H	
73	B4	CH ₃	N	CH		NCH(CH ₃) ₂	H	.2 HCl
74	B4	CH ₃	N	CF		NCH(CH ₃) ₂	H	.2 HCl
75	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH(CH ₃) ₂	H	.2 HCl
76	B12	CH ₃	N	N		NCH(CH ₃) ₂	H	
77	B4	CH ₃	N	CH		NC(CH ₃) ₃	H	
78	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NC(CH ₃) ₃	H	2 HCl
79	B1	CH ₃	CH	CONCH ₃			H	
80	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	
81	B17.a	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	2 HCl
82	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	

3	B3	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
16	B14	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	
83	B1*	H	N	CF		NCH ₃	H	
84	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₃	H	
85	B1*	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₃	H	
86	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		O	H	
103	B4	CH ₃	N	CH		NCH ₃	H	
105	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₂ CF ₃	H	
117	B4	CH ₃	CH	COCH ₃		NCH(CH ₃) ₂	H	.2HCl .3H ₂ O
118	B4	CH ₂ OH	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
119	B31	CH ₂ OCH ₃	CH	COCH ₃		NCH ₃	H	
120	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH(CH ₃) ₂	H	.2HCl
121	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH(CH ₃) ₂	H	
122	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₃	H	.2HCl
123	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₃	H	.2HCl
124	B18	CH ₃	CH	CF		NCH ₃	H	
125	B1*	CH ₃	CH	CF		NCH(CH ₃) ₂	F	

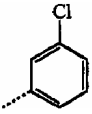
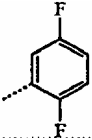
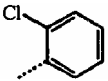
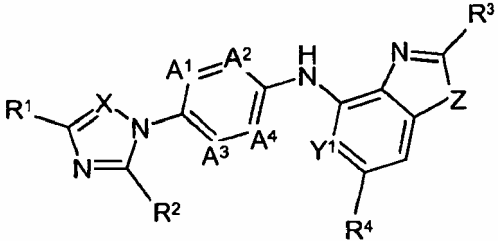
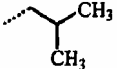
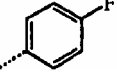
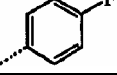
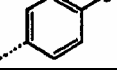

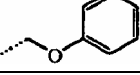
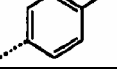
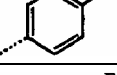
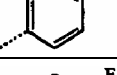
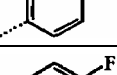
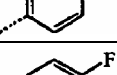
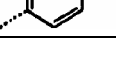
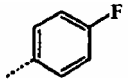
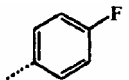
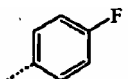
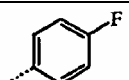
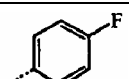
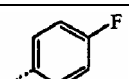
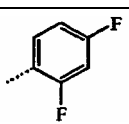
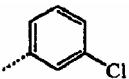
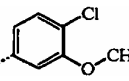
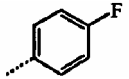
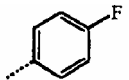
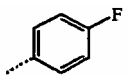
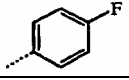
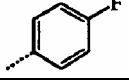
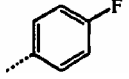
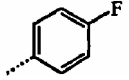
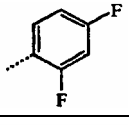
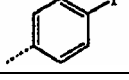
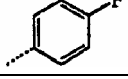
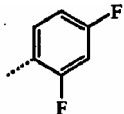
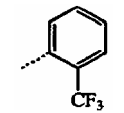
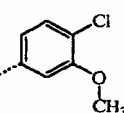
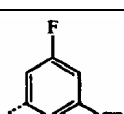
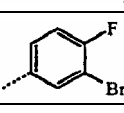
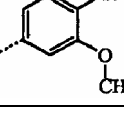
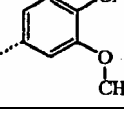
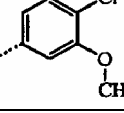
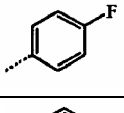
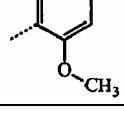
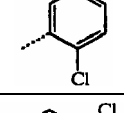
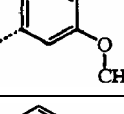
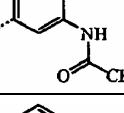
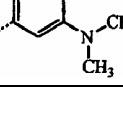
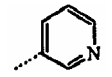
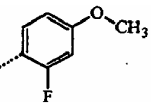
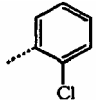
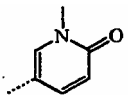
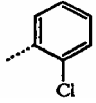
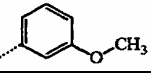
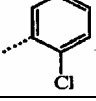
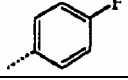
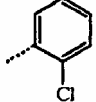
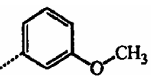
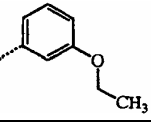
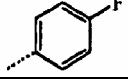
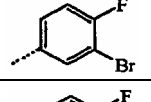
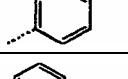
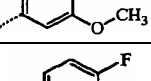
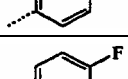
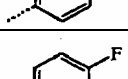
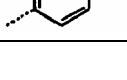
126	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH(CH ₃) ₂	H	.2HCl
127	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₂ CH ₃	F	
128	B4	CH ₃	N	COCH ₃		NCH ₃	F	

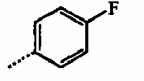
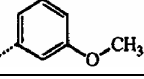
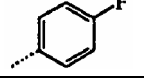
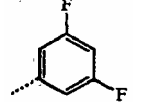
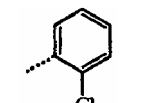
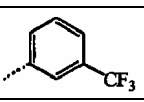
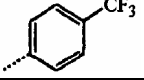
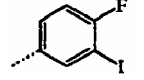
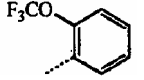
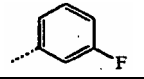
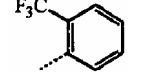
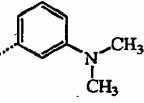
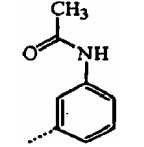
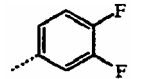
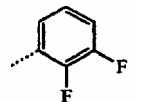
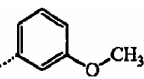
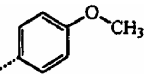
Tabla 1b

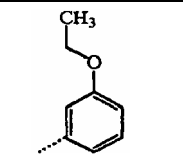
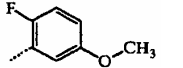
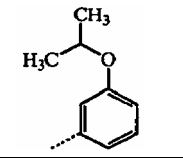
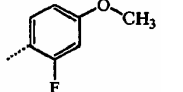
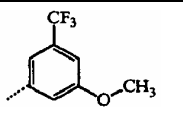
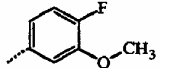
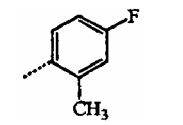
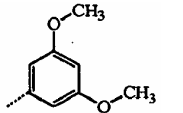
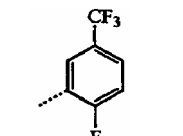
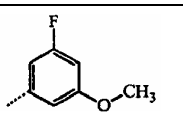
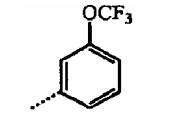
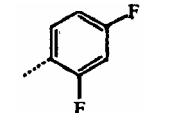
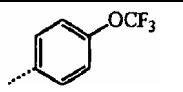
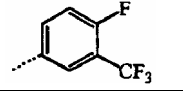
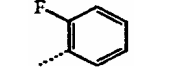
												
N.º comp.	Pr.	R ¹	X	R ²	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	Y ¹	Z	R ³	R ⁴
87	B13	CH ₃	N	H	CH	N	CH	CH	CH	O		H
88	B4	H	N	CH ₃	CH	CH	CH	CH	CH	NCH(CH ₃) ₂		H
5	B5	CH ₃	CH	H	CH	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
89	B13	CH ₃	N	H	CH	N	CH	CH	CH	NCH(CH ₃) ₂		H
101	B11	H	N	CH ₃	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
99	B4	H	N	CH ₃	COCH ₃	CH	CH	CH	CH	NCH ₃		H
90	B8	CH ₃	CH	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NH		H
91	B8	H	N	CH ₃	COCH ₃	CH	CH	CH	CH	NCH ₃		H
8	B8	CH ₃	CH	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
92	B11	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
115	B18	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		F
116	B18	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH(CH ₃) ₂		H

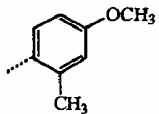
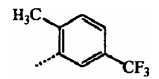
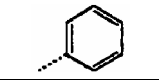
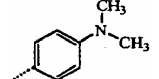
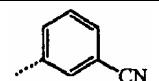
106	B18	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH(CH ₃) ₂		F
93	B13	CH ₃	CH	H	COCH ₃	CH	CH	N	CH	NCH ₃		H
94	B1*	CH ₃	CH	H	COCH ₃	CH	N	CH	CH	NCH ₃		H
15	B13	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
210	B13	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
107	B19	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH(CH ₃) ₂
98	B11	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
96	B4	H	N	CH ₃	COCH ₃	CH	CH	CH	CH	NCH ₃		H
114	B25	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
108	B20	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
211	B20	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
209	B20	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
97	B11	H	N	CH ₃	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
102	B4	CH ₃	N	H	CF	CH	CF	CH	CH	NCH ₃		H
100	B11	H	N	CH ₃	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
13	B11	H	N	CH ₃	CF	CH	CH	CH	N	NCH(CH ₃) ₂		H
104	B11	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
6	B6	CH ₃	CH	H	N	CH	N	CH	CH	NCH ₃		H
95	B4	CH ₃	CH	H	N	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H

129	B24	CH ₃	N	H	CH	CF	CH	CH	N	NCH ₃		H
130	B23	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
131	B18	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH(CH ₃) ₂		H
132	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
133	B28	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
134	B1*	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
135	B20.b	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
1361	B20.b	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
137	B23	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
138	B29	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
139	B20.a	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
140	B18	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		F
141	B29	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
142	B29	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃

143	B29	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
144	B29	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
145	B23	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
146	B18	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
147	B19	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
148	B24	CH ₃	N	CH ₃	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		H
149	B19	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
150	B19	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
151	B4	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		F
152	B14	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	O		H
153	B29	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
154	B30	CH ₃	CH	I	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
155	B33	CH ₃	CH	H	CF	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
156	B23	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		Cl
157	B24	CH ₃	N	CH ₃	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH(CH ₃) ₂		H
159	B23	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	N	NCH ₃		CH(CH ₃) ₂
160	B18	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		OCH ₃
161	B18	CH ₃	N	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H

162	B18	CH ₃	N	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH(CH ₃) ₂		H
163	B24	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
164	B19	CH ₃	N	H	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH ₃		CH ₃
165	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
166	B23	CH ₃	N	CH ₃	COCH ₃	CH	CH	CH	N	NCH(CH ₃) ₂		H
167	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
168	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
169	B33	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
170	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
171	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
172	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
173	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
174	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
175	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
176	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
177	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
178	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H

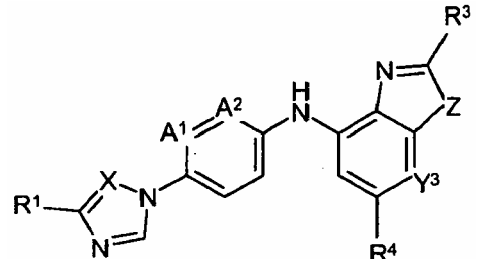
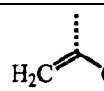
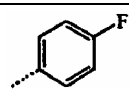
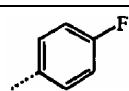
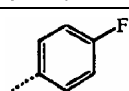
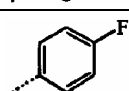
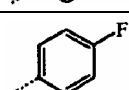

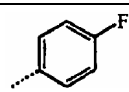
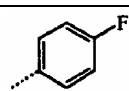
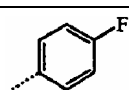
179	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
180	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
181	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
182	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
183	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
184	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
185	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
186	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
187	B33	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
188	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
189	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
190	B27	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
191	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
192	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
193	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H

194	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
195	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
196	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
197	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H
198	B26	CH ₃	CH	H	COCH ₃	N	CH	CH	CH	NCH ₃		H

Se obtuvieron los compuestos 165, 167,168, 170-172, 176-187 y 190 como formas de sal de HCl (.2HCl.H₂O). Se obtuvo el compuesto 166 como una forma de sal de HCl (1,5 HCl.1,4H₂O). Se obtuvieron los compuestos 210 y 211 como una forma de sal de HCl (.2HCl). Se obtuvo el compuesto 209 como un mesilato (.2CH₃SO₃H). Se obtuvieron todos los otros compuestos en la tabla 1b como bases libres.

5

Tabla 1c (se obtuvieron todos los compuestos en la tabla 1c como bases libres)

									
N.º comp.	Pr.	R ¹	X	A ¹	A ²	R ⁴	Y ³	Z	R ³
109	B21	CH ₃	N	COCH ₃	CH		N	NCH ₃	
110	B21	CH ₃	N	COCH ₃	CH	CH(CH ₃) ₂	N	NCH ₃	
111	B22	CH ₃	CH	COCH ₃	N	CH(CH ₃) ₂	N	NCH ₃	
112	B23	CH ₃	CH	CF	CH	CH ₃	N	NCH ₃	
113	B24	CH ₃	N	COCH ₃	CH	CH ₃	N	NCH ₃	
199	B23	CH ₃	N	COCH ₃	CH		N	NCH ₃	
200	B23	CH ₃	N	COCH ₃	CH	H	N	NCH ₃	
201	B22	CH ₃	CH	COCH ₃	N	H	N	NCH ₃	

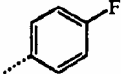
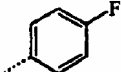
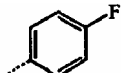
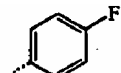
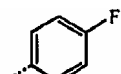

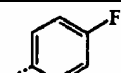
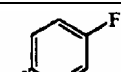
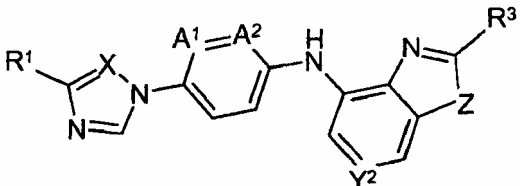
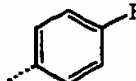
202	B23	CH ₃	CH	COCH ₃	N	OCH ₃	N	NCH ₃	
203	B22	CH ₃	CH	COCH ₃	N	CH ₃	N	NCH ₃	
204	B23	CH ₃	CH	CF	CH	OCH ₃	N	NCH ₃	
205	B23	CH ₃	CH	CF	CH	H	N	NCH ₃	
206	B23	CH ₃	CH	CF	CH	CH(CH ₃) ₂	N	NCH ₃	
207	B23	CH ₃	CH	CF	CH		N	NCH ₃	
208	B32	CH ₃	N	COCH ₃	CH	(CH ₂) ₃ OCH ₃	N	NCH ₃	

Tabla 1d

								
N.º comp.	Pr.	R ¹	X	A ¹	A ²	Y ²	Z	R ³
158	B19	CH ₃	N	COCH ₃	CH	N	NCH ₃	

PARTE ANALÍTICA

5

CL-EM

Procedimiento general A

10 Se realizó la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos (s) usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

15

Procedimiento general B

20

Se realizó la medición de HPLC usando un sistema de cromatografía de líquidos de la serie Agilent 1100 que comprende una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un detector UV y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje capilar era de 3 kV, se mantuvo la temperatura del cuadrupolo a 100°C y la temperatura de desolvatación era de 300°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Agilent Chemstation.

25

Procedimiento general C

30

Se realizó la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (fijado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una

5 fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 1 s usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

10 *Método de CL-EM 1*

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) de fase inversa en una columna C 18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (NH₄OAc 25 mM en H₂O/CH₃CN 95/5; fase móvil B: CH₃CN) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 minutos (min.). Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

15

20 *Método de CL-EM 2*

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa es una columna BEH C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/MeOH 95/5; fase móvil B: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 min. y se mantuvo durante 0,2 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

25

30 *Método de CL-EM 3*

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 2,6 ml/min. Se usó una ejecución en gradiente de desde el 95% de agua y el 5% de CH₃CN hasta el 95% de CH₃CN en 4,80 min. y se mantuvo durante 1,20 min. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1400. El volumen de inyección era de 10 µl. La temperatura de la columna era de 35°C.

35

Método de CL-EM 4

Además del procedimiento general C: Se fijó el calentador de columna a 60°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de NH₄OAc 25 mM + el 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 min., hasta el 100% de B en 0,5 min. y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min. y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

40

45

Método de CL-EM 5

Además del procedimiento general C: Se fijó el calentador de columna a 45°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 70% de MeOH + el 30% de H₂O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/MeOH 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 9 min. y se mantuvieron estas condiciones durante 3 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

50

55

Método de CL-EM 6

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa es una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de NH₄OAc 25 mM + el 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 min., hasta el 1% de A y el 99% de B en 1 min. y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min. y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

60

65

Método de CL-EM 7

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) de fase inversa en una columna C 18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 μm , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (NH₄OAc 25 mM en H₂O/CH₃CN 95/5; fase móvil B: CH₃CN) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 min. y se mantuvo durante 0,3 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 μl . El voltaje de cono era de 30 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

10 *Método de CL-EM 8*

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de NH₄OAc 25 mM + el 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 min., hasta el 1% de A, el 99% de B en 0,5 min. y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

20 Puntos de fusión

Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un instrumento DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima fue de 400°C. Los valores son valores máximos.

25 Se muestran los resultados de las mediciones analíticas en la tabla 2.

Tabla 2: Tiempo de retención (R_t) en min., pico de [M+H]⁺ (molécula protonada), método de CL-EM y p.f. (punto de fusión en °C). (n.d. significa no determinado)

N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
1	1,05	428	1	130,9	19	0,57	348	2	n.d.
2	1,15	456	1	n.d.	20	0,98	346	2	n.d.
3	1,05	446	2	n.d.	21	0,93	377	1	n.d.
4	1,02	429	1	185,2	22	1,06	424	1	n.d.
5	0,99	399	1	n.d.	23	1,01	395	1	148,2
6	0,99	400	1	201,7	24	1,04	379	1	n.d.
7	1,05	398	1	n.d.	25	1,04	390	1	n.d.
8	1,01	429	1	n.d.	26	1,23	403	1	82,1
9	0,74	431	1	n.d.	27	1,03	405	1	n.d.
10	0,86	473	1	n.d.	28	1,17	378	1	88,6
11	0,62	445	2	n.d.	29	1,61	390	3	n.d.
12	0,92	453	2	81,2	30	1,19	377	1	n.d.
13	1,13	446	1	n.d.	31	1,09	392	1	n.d.
14	1,17	468	1	n.d.	32	1,47	406	3	n.d.
15	1,10	429	1	n.d.	33	1,21	422	1	n.d.
16	1,22	431	1	n.d.	34	1,02	430	1	n.d.
17	7,19	403	6	n.d.	35	2,09	444	3	n.d.
18	1,16	377	1	n.d.	36	1,65	402	3	n.d.

N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
37	7,51	389	5	n.d.	72	5,56	439	4	n.d.
38	1,13	416	1	166,8	73	1,14	427	1	n.d.
39	1,11	417	1	n.d.	74	1,17	445	1	n.d.

ES 2 452 881 T3

40	0,80	418	1	n.d.	75	1,14	457	1	n.d.
41	0,89	446	1	n.d.	76	1,11	428	1	n.d.
42	1,20	504	1	n.d.	77	1,17	441	1	n.d.
43	0,92	432	1	n.d.	78	1,17	471	1	n.d.
44	0,88	447	2	n.d.	79	1,20	504	1	n.d.
45	0,96	410	1	n.d.	80	1,20	415	1	n.d.
46	1,23	500	1	n.d.	81	1,06	442	1	n.d.
47	0,92	440	2	n.d.	82	1,15	429	1	n.d.
48	1,16	427	1	n.d.	83	3,13	449	3	n.d.
49	2,15	440	3	n.d.	84	2,97	475	3	n.d.
50	2,50	411	3	n.d.	85	3,16	475	3	n.d.
51	2,98	439	3	n.d.	86	0,97	398	1	n.d.
52	2,54	441	3	n.d.	87	1,09	349	1	n.d.
53	3,06	469	3	n.d.	88	1,11	427	1	197,2
54	1,07	484	1	n.d.	89	1,09	428	1	221,3
55	3,29	429	3	n.d.	90	5,23	415	5	n.d.
56	3,34	459	3	n.d.	91	0,97	429	1	n.d.
57	3,39	447	3	n.d.	92	1,00	430	1	239,3
58	1,01	511	1	n.d.	93	1,00	429	1	n.d.
59	1,13	498	1	n.d.	94	5,98	429	6	n.d.
60	0,93	525	1	203,7	95	5,18	400	4	n.d.
61	1,09	426	1	n.d.	96	3,11	445	3	n.d.
62	6,23	414	5	n.d.	97	0,97	418	1	270,8
64	0,99	415	1	n.d.	98	0,98	448	1	233,2
65	1,22	403	2	215,8	99	1,00	441	1	173,2
66	1,06	428	1	n.d.	100	1,08	432	1	258,7
67	1,07	416	1	n.d.	101	0,83	390	7	171,1
68	0,98	399	2	n.d.	102	0,99	435	7	n.d.
69	1,14	467	1	110,6	103	0,99	399	7	n.d.
70	1,01	400	1	230,9	104	1,07	435	7	211,5
71	1,15	492	1	131,3	105	3,35	459	3	n.d.

N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
106	1,24	475	7	n.d.	141	0,97	470	7	257,2
107	1,19	472	7	224,9	142	1,21	456	7	211,8
108	1,12	421	7	259,2	143	0,92	414	7	233,4
109	1,17	470	7	n.d.	144	1,15	461	7	252,5
110	1,14	472	7	n.d.	145	0,99	446	7	193,7
111	1,12	472	7	172,3	146	0,83	442	7	253,5
112	1,00	431	7	n.d.	147	1,08	460	7	185,3
113	0,94	444	7	n.d.	148	0,96	442	7	202,9

ES 2 452 881 T3

114	1,03	476	7	186,8	149	1,16	460	7	233,0
115	1,13	447	7	n.d.	150	1,12	444	7	216,5
116	1,44	457	2	n.d.	151	1,17	463	7	n.d.
117	1,16	507	7	n.d.	152	1,27	428	7	155,7
118	0,94	444	7	0,94	153	1,21	457	7	178,3
119	1,03	458	7	n.d.	154	1,22	557	7	n.d.
120	0,97	447	7	n.d.	155	1,23	509	7	n.d.
121	1,53	479	2	n.d.	156	1,10	464	7	257,6
122	1,17	473	7	n.d.	157	6,08	470	6	n.d.
123	1,18	485	7	n.d.	158	0,81	430	7	221,6
124	0,82	429	7	239,3	159	1,26	459	7	226,9
125	1,27	462	7	234,6	160	1,10	459	7	180,7
126	1,21	473	7	n.d.	161	6,14	430	6	233,2
127	1,13	479	7	175,2	162	6,47	458	6	180,0
128	1,10	463	7	n.d.	163	1,11	456	2	250,2
129	1,01	436	7	240,2	164	1,05	444	7	254,8
130	1,00	480	7	211,5	165	1,15	447	7	n.d.
131	1,31	503	7	224,7	166	1,11	474	7	n.d.
132	1,23	497	7	203,0	167	1,20	479	7	n.d.
133	1,20	507	7	n.d.	168	1,20	479	7	n.d.
134	1,18	475	7	n.d.	169	1,22	555	7	n.d.
135	1,13	490	7	217,1	170	1,18	495	7	n.d.
136	1,19	477	7	230,0	171	1,12	429	7	n.d.
138	1,12	443	7	n.d.	172	1,13	479	7	n.d.
139	1,16	447	7	187,0	173	6,66	454	6	n.d.
140	1,22	493	7	225,9	174	5,68	468	8	n.d.

N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
175	1,08	447	2	166,7	195	1,24	493	7	n.d.
176	6,30	447	8	n.d.	196	1,11	411	7	181,7
177	6,31	441	8	n.d.	197	1,17	454	7	n.d.
178	6,29	441	8	n.d.	198	1,06	436	7	n.d.
179	6,52	455	8	n.d.	199	1,13	470	7	n.d.
180	6,32	459	8	n.d.	200	0,91	430	7	n.d.
181	6,77	477	6	n.d.	201	0,98	430	7	252,1
182	1,10	459	2	n.d.	202	6,70	460	6	234,4
183	6,70	509	4	n.d.	203	1,04	444	7	149,8
184	6,29	459	4	n.d.	204	1,14	447	7	185,4
185	6,37	443	4	n.d.	205	0,94	417	7	n.d.
186	6,42	471	4	n.d.	206	1,20	459	7	101,5
187	1,22	497	7	n.d.	207	1,18	457	7	n.d.

188	1,00	459	2	184,4	208	0,99	502	7	n.d.
189	1,25	495	7	n.d.	209	1,13	431	7	196,9
190	1,13	447	7	n.d.	211	1,13	431	7	266,2
191	1,24	495	7	167,1	212	6,51	531	6	n.d.
192	1,22	497	7	n.d.					
193	1,12	429	7	n.d.					
194	1,15	455	7	n.d.					

Para el n.º comp. 137, se detectó el pico de [M-H]⁺: R_t 5,98; [M-H]⁻ 415; método de CL-EM 5; punto de fusión: 225,6°C.

5 ¹H-RMN

Para varios compuestos, se registraron los espectros de ¹H-RMN en un espectrómetro Bruker DPX-360, en un espectrómetro Bruker DPX-400 o en un espectrómetro Bruker Avance 600 con secuencias de pulso convencionales, funcionando a 360 MHz, 400 MHz y 600 MHz respectivamente, usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*₆-sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

10 CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*₆-sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

15 N.º comp. 1: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,93 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,12-7,23 (m, 5 H), 7,43 (t, 6 J=8,8 Hz, 2 H), 7,63 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J=8,6, 5,5 Hz, 2 H), 8,46 (s, 1 H).

20 N.º comp. 2: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 (d, J=6,9 Hz, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,58-4,71 (m, J=6,9, 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J=8,5, 2,2 6 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,12-7,20 (m, 4 H), 7,29-7,37 (m, 1 H), 7,43 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 7,63 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J=8,5, 5,5 Hz, 2 H), 8,41 (s, 1 H).

N.º comp. 3: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 6,93 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,12 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,15-6 7,26 (m, 4 H), 7,35 (td, J=8,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,56 (td, J=9,9, 2,5 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,76-7,83 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H).

25 N.º comp. 4: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,95 (dd, J=8,7, 2,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,17-7,25 (m, 3 H), 6 7,38 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,43 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 7,92 (dd, J=8,6, 5,5 Hz, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H).

30 N.º comp. 5: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,93 (s, 1 H), 6,99-7,06 (m, 2 H), 7,26 (t, 2 H), 7,34 (t, J=8,2 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J=8,8, 2,7 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,76 (dd, J=8,5, 5,3 Hz, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,24 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=2,7 Hz, 1 H).

35 N.º comp. 6: (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,30 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,93 (s. a., 1 H), 7,03 (dd, J=8,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J=8,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,24-7,28 (m, 3 H), 7,53-7,56 (m, J=1,1, 1,1, 1,1, 1,1 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J=8,7, 5,3 Hz, 2 H), 8,45 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 8,67 (s, 2 H).

40 N.º comp. 7: (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,30 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,94 (dd, J=8,0, 0,9 Hz, 1 H), 6,95-6,96 (m, J=1,2, 1,2, 1,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,10 (s. a., 1 H), 7,19 (dd, J=8,0, 0,9 Hz, 1 H), 7,22-7,26 (m, 3 H), 7,28 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,36 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,69 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J=8,7, 5,3 Hz, 2 H).

N.º comp. 8: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (d, J=1,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 7,04 (s, 1 H), 7,17 (d, J=5,8 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 6 7,45 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,91 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J=8,7, 5,5 Hz, 2 H), 8,00-8,02 (m, 2 H), 9,23 (s, 1 H).

45 N.º comp. 15: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,29 (d, J=1,01 Hz, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 6,57 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 6,86 (t, J=1,01 Hz, 1 H) 7,02 (dd, J=8,06, 0,76 Hz, 1 H) 7,24 (t, J=8,81 Hz, 2 H) 7,31 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=8,06 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,81, 5,29 Hz, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,16 (d, J=7,81 Hz, 1 H).

50 N.º comp. 16: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,93-6,98 (m, 2 H), 7,16 (dd, J=7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,24-7,33 (m, 2 H), 7,41-7,50 (m, 2 H), 7,59 (dd, J=7,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,14 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H).

N.º comp. 17: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27-1,50 (m, 3 H), 1,65-1,77 (m, 3 H), 1,84-1,93 (m, 2 H), 2,11-2,20 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,96 (tt, J=11,4, 3,6 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 6,72 (s, 1 H), 6,85-6,91 (m, 3 H), 7,02-7,08 (m, 1 H),

ES 2 452 881 T3

7,14-7,22 (m, 3 H), 7,63 (s, 1 H).

5 N.^o comp. 18: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05 (d, J=6,7 Hz, 6 H), 2,23-2,36 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,81 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 6,72 (s, 1 H), 6,86-6,91 (m, 3 H), 7,03-7,09 (m, 1 H), 7,16 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,19-7,24 (m, 2 H), 7,62 (d, J=1,3 Hz, 1 H).

10 N.^o comp. 25: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 2,27-2,43 (m, 4 H), 3,09 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 6,94 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,39-7,55 (m, 4 H), 7,66 (s, 1 H), 9,31 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 9,53 (s. a., 1 H).

N.^o comp. 37: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,68-1,80 (m, 2 H), 1,81-1,93 (m, 2 H), 1,98-2,10 (m, 2 H), 2,12-2,22 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 3,33-3,43 (m, J=8,1, 8,1, 8,1, 8,1 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 6,70 (s, 1 H), 6,85-6,90 (m, 3 H), 7,01-7,07 (m, 1 H), 7,14-7,22 (m, 3 H), 7,63 (d, J=1,3 Hz, 1 H).

15 N.^o comp. 38: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32-1,51 (m, 3 H), 1,73-1,87 (m, 3 H), 1,88-2,04 (m, 4 H), 2,30 (s, 3 H), 2,86 (tt, J=11,8, 3,4 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 6,84-6,90 (m, 2 H), 6,91-6,96 (m, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 7,12-7,18 (m, 3 H), 7,62 (s, 1 H).

20 N.^o comp. 40: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,06-2,26 (m, 4 H), 2,30 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,89-3,04 (m, 3 H), 3,64 (s. a., 2 H), 3,79 (s, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 6,84-6,91 (m, 3 H), 7,02-7,09 (m, 1 H), 7,17 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,19-7,23 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H).

25 N.^o comp. 41: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,85-2,03 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,16-2,25 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,95 (ddd, J=13,7, 11,1, 3,1 Hz, 1 H), 3,22 (tt, J=10,7, 4,0 Hz, 1 H), 3,30 (ddd, J=13,8, 11,1, 2,8 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,92 (dt, J=13,8, 4,2 Hz, 1 H), 4,56 (dt, J=13,5, 4,2 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,86-6,91 (m, 3 H), 7,02-7,08 (m, 1 H), 7,17 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,20-7,25 (m, 2 H), 7,63 (d, J=1,3 Hz, 1 H).

30 N.^o comp. 42: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 1,84-1,97 (m, 2 H), 2,08-2,18 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,99 (t, J=12,0 Hz, 2 H), 3,13 (tt, J=11,0, 3,9 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,16 (s. a., 2 H), 6,71 (s, 1 H), 6,86-6,91 (m, 3 H), 7,02-7,07 (m, 1 H), 7,16-7,23 (m, 3 H), 7,63 (d, J=1,3 Hz, 1 H).

35 N.^o comp. 44: (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,2 Hz, 6 H), 2,14 (d, J=1,0 Hz, 3 H), 2,61 (dd, J=12,3, 10,4 Hz, 2 H), 3,44 (d, J=12,0 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,81-3,87 (m, 2 H), 6,82 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J=6,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,98 (t, J=1,2 Hz, 1 H), 7,01-7,06 (m, 3 H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

N.^o comp. 47: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,92 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,11-7,21 (m, 7 H), 7,63 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 8,42 (s, 1 H).

40 N.^o comp. 48: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 6,91-6,94 (m, 2 H), 7,09-7,19 (m, 5 H), 7,23-7,29 (m, 2 H), 7,49-7,55 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,12 (dd, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H).

45 N.^o comp. 54: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,78 (t, J=4,76 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,62 (t, J=4,76 Hz, 2 H), 7,01 (dd, J=8,78, 2,20 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=8,05, 1,83 Hz, 1 H), 7,41-7,57 (m, 5 H), 7,58-7,65 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 9,31 (d, J=1,46 Hz, 1 H), 9,44 (s. a., 1 H), 15,01 (s. a., 1 H).

N.^o comp. 62: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 6,93 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,06-7,20 (m, 5 H), 7,42 (t, J=8,7 Hz, 2 H), 6,7,64 (s, 1 H), 8,23 (dd, J=8,5, 5,4 Hz, 2 H), 8,38 (s, 1 H), 12,93 (s, 1 H).

50 N.^o comp. 63: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,92-7,01 (m, 3 H), 7,13-7,21 (m, 4 H), 7,21-7,30 (m, 4 H), 7,69-7,79 (m, 3 H).

55 N.^o comp. 66: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H), 3,70 (d, J=1,6 Hz, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 6,93 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,12 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,15-7,20 (m, 3 H), 7,24 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,41-7,51 (m, 2 H), 7,63 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,63-7,69 (m, 1 H), 7,70-7,75 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H).

N.^o comp. 67: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,92 (s, 1 H), 6,99-7,03 (m, 1 H), 7,06 (dd, J=8,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,18-7,30 (m, 6 H), 7,65 (s, 1 H), 7,74 (dd, J=8,5, 5,3 Hz, 2 H).

60 N.^o comp. 70: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 7,10 (dd, J=6,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,19-7,26 (m, 2 H), 7,42 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 7,67 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J=8,6, 5,6 Hz, 2 H), 8,41 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H).

65 N.^o comp. 71: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,75 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,93 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,16-7,25 (m, 4 H), 7,44 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 7,50 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 7,92 (dd,

ES 2 452 881 T3

J=8,5, 5,5 Hz, 2 H), 8,55 (s, 1 H).

5 N.^o comp. 74: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,67 (d, J=6,9 Hz, 6 H), 2,35 (s, 3 H), 4,67-4,80 (m, J=6,9, 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J=8,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,18 6 (dd, J=12,8, 2,6 Hz, 1 H), 7,42-7,52 (m, 2 H), 7,55-7,62 (m, 3 H), 7,75 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J=8,5, 5,3 Hz, 2 H), 8,76 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 9,32 (s. a., 1 H).

10 N.^o comp. 75: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,69 (d, J=6,95 Hz, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,77 (spt, J=6,95 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J=8,42, 2,20 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,47-7,55 (m, 3 H) 7,62 (t, J=8,78 Hz, 2 H) 7,67-7,73 (m, 1 H) 7,96 (dd, J=8,78, 5,12 Hz, 2 H) 8,91 (s, 1 H) 9,40 (s. a., 1 H).

N.^o comp. 79: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 5,41 (s, 2 H), 6,80 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,94-6,99 (m, 2 H), 7,09-7,20 (m, 7 H), 7,25 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,30-7,38 (m, 3 H), 7,61-7,68 (m, 3 H).

15 N.^o comp. 80: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (d, J=1,0 Hz, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 6,90 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,10 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,25-7,34 (m, 3 H), 7,47 (t, J=8,8 Hz, 2 H), 7,65 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H), 8,74 (s, 1 H).

N.^o comp. 82: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,25 (s, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 6,85-6,89 (m, 3 H), 7,01-7,08 (m, 3 H), 7,16 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,19-7,22 (m, 2 H), 7,35 (dd, J=8,4, 5,3 Hz, 2 H), 7,62 (d, J= 1. Hz, 1 H).

20 N.^o comp. 86: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (d, J=1,0 Hz, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,87 (s, 1 H), 6,88-6,91 (m, 1 H), 6,93-6,97 (m, 2 H), 7,16 (dd, J=7,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,25-7,32 (m, 2 H), 7,49 (ddd, J=8,0, 4,9, 0,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 8,50 (dt, J=8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,77 (dd, J=4,9, 1,7 Hz, 1 H), 9,48 (dd, J=2,2, 0,9 Hz, 1 H).

25 N.^o comp. 92: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 7,20 (d, J=5,85 Hz, 1 H) 7,38-7,53 (m, 3 H) 7,92-8,00 (m, 3 H) 8,03 (d, J=5,85 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H).

30 N.^o comp. 104: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 7,18 (s, 1 H) 7,24 (d, J=5,85 Hz, 1 H) 7,37 (td, J=8,60, 2,20 Hz, 1 H) 7,46 (t, J=8,97 Hz, 1 H) 7,59 (td, J=9,15, 2,20 Hz, 1 H) 7,78-7,89 (m, 2 H) 7,95 (dd, J=9,15, 1,83 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=5,85 Hz, 1 H) 8,39 (dd, J=14,27, 2,20 Hz, 1 H) 9,69 (s, 1 H).

35 N.^o comp. 106: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,63 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 2,30 (s, 3 H), 4,10 (s, 3 H), 4,70 (spt, J=7,0 Hz, 1 H), 6,53 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,90 (dd, J=9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,26 (t, J=8,6 Hz, 2 H), 7,43 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,55-7,68 (m, 3 H), 7,96 (s, 1 H), 8,12 (dd, J=12,8, 2,2 Hz, 1 H).

40 N.^o comp. 107: (360 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,42 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 2,49 (s, 3 H), 3,12 (spt, J=7,0 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 6,74 (s, 1 H), 7,16 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,22-7,31 (m, 2 H), 7,58 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J=8,1, 5,9 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H).

N.^o comp. 108: (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (d, J=1,0 Hz, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 6,77 (d, J=0,8 Hz, 1 H), 6,92-6,95 (m, 1 H), 7,24-7,30 (m, 3 H), 7,44 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,67 (t, J=1,4 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J=8,8, 5,2 Hz, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 8,35 (dd, J=13,5, 2,4 Hz, 1 H).

45 N.^o comp. 110: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 (d, J=6,95 Hz, 6 H) 2,50 (s, 3 H) 3,10 (spt, J=6,95 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 6,98-7,08 (m, 3 H) 7,25 (t, J=8,42 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,70 (d, J=8,05 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,42, 5,31 Hz, 2 H) 8,54 (s, 1 H).

50 N.^o comp. 111: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 3,17 (spt, J=6,9 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,14 (s, 3 H), 6,60 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,20-7,32 (m, 2 H), 7,48 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,79 (dd, J=8,1, 5,5 Hz, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H).

55 N.^o comp. 112: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,95 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,33 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,37-7,47 (m, 3 H), 7,52 (t, J=8,8 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,96 (dd, J=8,8, 5,5 Hz, 2 H), 9,36 (s, 1 H).

60 N.^o comp. 113: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,93 (s, 1 H) 6,97 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J=8,42, 2,20 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=8,60 Hz, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,70 (d, J=8,42 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,78, 5,49 Hz, 2 H) 8,55 (s, 1 H).

N.^o comp. 114: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 7,21 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

65 N.^o comp. 115: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,10 (s, 3 H), 6,54 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,70 (dd,

ES 2 452 881 T3

- $J=8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 7,21-7,32 (m, 2 H), 7,44 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,74 (dd, $J=8,2, 5,3$ Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,15 (dd, $J=12,8, 2,2$ Hz, 1 H).
- 5 N.^o comp. 116: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,67 (d, $J=7,0$ Hz, 6 H), 2,30 (s, 3 H), 4,06 (s, 3 H), 4,73 (spt, $J=7,0$ Hz, 1 H), 6,57 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,21-7,30 (m, 4 H), 7,40 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,57-7,68 (m, 3 H), 7,89 (s, 1 H), 8,14 (dd, $J=6,9, 1,8$ Hz, 1 H).
- 10 N.^o comp. 118: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,75 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,39 (d, $J=5,49$ Hz, 2 H) 4,91 (t, $J=5,49$ Hz, 1 H) 6,94 (dd, $J=8,42, 2,20$ Hz, 1 H) 7,09-7,26 (m, 6 H) 7,44 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,92 (dd, $J=8,78, 5,49$ Hz, 2 H) 8,47 (s, 1 H).
- 15 N.^o comp. 131: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60 (d, $J=6,95$ Hz, 6 H) 2,14 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,69 (spt, $J=6,95$ Hz, 1 H) 6,95 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,07 (t, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,18-7,29 (m, 2 H) 7,38 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 9,17 (s, 1 H).
- 20 N.^o comp. 132: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 6,97 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,24 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,31 (t, $J=7,87$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,94 (dt, $J=8,42, 1,83$ Hz, 1 H) 8,09-8,17 (m, 2 H) 8,28 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H).
- 25 N.^o comp. 133: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 6,96 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,20 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,28 (t, $J=8,05, 7,68$ Hz, 1 H) 7,56-7,67 (m, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 7,96 (ddd, $J=8,42, 4,76, 2,20$ Hz, 1 H) 8,19-8,30 (m, 2 H) 9,20 (s, 1 H).
- 30 N.^o comp. 135: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 6,74 (s, 1 H) 7,14-7,24 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 7,54 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H).
- 35 N.^o comp. 136: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 6,76 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,20 (dd, $J=8,23, 1,65$ Hz, 1 H) 7,26 (t, $J=9,15, 7,68$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,46 (dd, $J=8,78, 2,20$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 8,34 (dd, $J=13,72, 2,38$ Hz, 1 H).
- 40 N.^o comp. 142: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,05 (s, 6 H) 3,81 (s, 3 H) 6,76 (s, 1 H) 6,89 (dd, $J=8,42, 2,56$ Hz, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 6,96 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,25 (t, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,39 (t, $J=7,87$ Hz, 1 H) 7,46 (dd, $J=8,78, 1,83$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,34 (dd, $J=13,90, 2,20$ Hz, 1 H).
- 45 N.^o comp. 150: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 6,79 (s, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,27 (t, $J=8,42$ Hz, 2 H) 7,55 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,76 (dd, $J=8,42, 5,12$ Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H).
- 50 N.^o comp. 160: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,09 (s, 3 H) 6,48 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 6,57 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,24 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,41 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,73 (dd, $J=8,78, 5,49$ Hz, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 7,96 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H).
- 55 N.^o comp. 161: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 6,96 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 7,27 (t, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,44 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,77 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,94 (dd, $J=8,78, 5,49$ Hz, 2 H) 8,20 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,30 (s, 1 H).
- 60 N.^o comp. 162: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60 (d, $J=6,95$ Hz, 6 H) 2,33 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,64 (spt, $J=6,95$ Hz, 1 H) 6,96 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,23 (t, $J=8,23$ Hz, 1 H) 7,34-7,50 (m, 3 H) 7,67-7,80 (m, 3 H) 8,19 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,27 (s, 1 H).
- 65 N.^o comp. 164: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 6,74 (s, 1 H) 7,20 (dd, $J=8,78, 2,20$ Hz, 1 H) 7,26 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,59 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,69-7,79 (m, 3 H) 8,44 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H).
- 60 N.^o comp. 165: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 7,00 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,24-7,49 (m, 2 H) 7,53-7,77 (m, 4 H) 7,85 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 8,32 (dd, $J=6,95, 2,20$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 9,82 (s. a., 1 H) 14,91 (s. a., 1 H).
- 65 N.^o comp. 167: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 4,00 (s, 6 H) 7,01 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,47-7,57 (m, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 7,89 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,95 (t, $J=7,68$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 8,30 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,44 (dd, $J=6,22, 2,20$ Hz, 1 H) 9,34 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 10,18 (s. a., 1 H) 15,04 (s. a., 1 H).
- 65 N.^o comp. 170: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 6,99 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,23-

7,38 (m, 1 H) 7,41-7,51 (m, 1 H) 7,60-8,01 (m, 6 H) 8,35 (dd, $J=7,32$, 1,46 Hz, 1 H) 9,34 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 9,97 (s. a., 1 H) 15,02 (s. a., 1 H).

5 N.º comp. 184: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 7,04 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,52-7,66 (m, 4 H) 7,72 (s, 1 H) 7,86 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,92 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,56 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 10,49 (s. a., 1 H) 15,13 (s. a., 1 H).

10 N.º comp. 186: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (d, $J=0,73$ Hz, 3 H) 3,89 (s, 6 H) 4,00 (s, 3 H) 4,04 (s, 3 H) 6,88 (t, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,03 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,17 (d, $J=1,83$ Hz, 2 H) 7,56 (s. a., 2 H) 7,72 (t, $J=0,73$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,52 (s. a., 1 H) 9,35 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 10,46 (s. a., 1 H) 15,01 (s. a., 1 H).

15 N.º comp. 201: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 6,63 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 6,90 (t, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,28 (t, $J=8,60$ Hz, 2 H) 7,50 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,81 (dd, $J=8,96$, 5,31 Hz, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,22 (d, $J=5,85$ Hz, 1 H) 8,32 (d, $J=5,85$ Hz, 1 H).

N.º comp. 202: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 6,61 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 6,89 (t, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,25 (t, $J=8,42$ Hz, 2 H) 7,48 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,63-7,69 (m, 2 H) 7,77 (dd, $J=8,78$, 5,49 Hz, 2 H) 7,96 (s, 1 H).

20 N.º comp. 203: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (d, $J=0,73$ Hz, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 6,62 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 6,90 (t, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,26 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,49 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,79 (dd, $J=8,78$, 5,12 Hz, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H).

25 N.º comp. 207: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95-1,03 (m, 2 H) 1,06-1,12 (m, 2 H) 2,01-2,13 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 6,94-6,98 (m, 2 H) 7,15 (dd, $J=8,78$, 2,20 Hz, 1 H) 7,19-7,29 (m, 3 H) 7,30-7,38 (m, 2 H) 7,70 (t, $J=1,46$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J=8,78$, 5,12 Hz, 2 H).

30 N.º comp. 209: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 2,69 (s, 3 H) 2,89 (s, 6 H) 3,98 (s, 3 H) 7,04 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,21-7,34 (m, 5 H) 7,43 (t, $J=8,60$ Hz, 1 H) 7,71 (dd, $J=8,42$, 5,12 Hz, 2 H) 9,04 (s, 1 H) 11,34 (s, 1 H)

N.º comp. 210: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 7,00 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,50 (s. a., 2 H) 7,58 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 7,88 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,05 (dd, $J=8,23$, 5,67 Hz, 2 H) 8,40 (s. a., 1 H) 9,33 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 10,19 (s. a., 1 H) 14,89 (s. a., 1 H).

35 N.º comp. 211: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 7,33 (s. a., 1 H) 7,49 (t, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,73 (t, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,80-7,90 (m, 2 H) 7,96 (dd, $J=8,78$, 5,49 Hz, 2 H) 8,25 (s. a., 1 H) 9,49 (s, 1 H) 10,48 (s. a., 1 H).

FARMACOLOGÍA

40 A) Examen de los compuestos de la invención para determinar la actividad moduladora de γ -secretasa

A1) Método 1

45 Se llevó a cabo el examen usando células SKNBE2 que llevaban la APP 695 – de tipo natural, hechas crecer en medio de Eagle modificado por Dulbecco/mezcla de nutrientes F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (HAM) proporcionado por Gibco (n.º de cat. 31330-38) que contenía suero al 5%/Fe complementado con un 1% de aminoácidos no esenciales. Se hicieron crecer las células hasta casi la confluencia.

50 Se realizó el examen usando el ensayo descrito en Citron *et al.* (1997) Nature Medicine 3: 67. En resumen, se sembraron en placa células en una placa de 96 pocillos a aproximadamente 10^5 células/ml un día antes de la adición de los compuestos. Se añadieron los compuestos a las células en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) complementado con un 1% de glutamina (Invitrogen, 25030-024) durante 18 horas. Se sometieron a ensayo los medios mediante dos ELISA de tipo sándwich, para determinar A β 42 y A β total. Se sometió a ensayo la toxicidad de los compuestos mediante el reactivo de proliferación celular WST-1 (Roche, 1 644 807) según el protocolo del fabricante.

60 Para cuantificar la cantidad de A β 42 en el sobrenadante celular, se usaron kits de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) disponibles comercialmente (Innotest® β -Amiloid₍₁₋₄₂₎, Innogenetics N.V., Gante, Bélgica). Se realizó el ELISA de A β 42 esencialmente según el protocolo del fabricante. En resumen, se prepararon los patrones (diluciones de A β 1-42 sintético) en tubos Eppendorf de polipropileno con concentraciones finales de 8000 hasta 3,9 pg/ml (etapa de dilución 1/2). Se añadieron las muestras, los patrones y los blancos (100 μ l) a la placa recubierta con anticuerpo anti-A β 42 suministrada con el kit (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C-terminal del antígeno). Se dejó incubar la placa durante 3 h a 25°C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y etapas de lavado posteriores, se añadió un conjugado de anticuerpo anti-A β selectivo (3D6 biotinilado) y se incubó durante un mínimo de 1 hora con el fin de permitir la

formación del complejo anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Tras la incubación y etapas de lavado apropiadas, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 30 minutos después por una adición de mezcla de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB)/peróxido, que da como resultado la conversión del sustrato en un producto coloreado. Se detuvo esta reacción mediante la adición de ácido sulfúrico (0,9 N) y se midió la intensidad del color por medio de fotometría con un lector de ELISA con un filtro de 450 nm.

5

Para cuantificar la cantidad de A β total en el sobrenadante celular, se añadieron las muestras y los patrones a una placa recubierta con 6E10. Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y etapas de lavado posteriores, se añadió un conjugado de anticuerpo anti-A β selectivo (4G8 biotinilado) y se incubó durante un mínimo de 1 hora con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Tras la incubación y etapas de lavado apropiadas, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 30 minutos después por una adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL).

10

Para obtener los valores notificados en la tabla 3a, se analizaron curvas de dosis-respuesta sigmoideas mediante ajuste de curvas informatizado, representándose gráficamente el porcentaje de inhibición frente a la concentración de compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros (modelo 205) en *XLfit* para determinar la CI₅₀. Se fijaron la parte superior y la parte inferior de la curva a 100 y 0, respectivamente, y se fijó la pendiente de la curva a 1. La CI₅₀ representa la concentración de un compuesto que se requiere para inhibir un efecto biológico en un 50% (en este caso, es la concentración a la que el nivel de péptido A β se reduce en un 50%). Se muestran los valores de CI₅₀ en la tabla 3a:

15

20

N.º comp.	CI ₅₀ de A β 42 (μ M)	CI ₅₀ de A β total (μ M)	N.º comp.	CI ₅₀ de A β 42 (μ M)	CI ₅₀ de A β total (μ M)	N.º comp.	CI ₅₀ de A β 42 (μ M)	CI ₅₀ de A β total (μ M)
1	0,022	> 1	12	0,084	> 3	23	1,912	> 10
2	0,012	> 1	13	0,603	> 10	24	0,505	18,00
3	0,013	> 1	14	0,132	> 10	25	0,019	> 3
4	0,023	> 3	15	0,006	> 3	26	0,517	> 10
5	0,031	> 3	16	0,267	> 10	27	1,250	> 10
6	0,029	> 1	17	0,178	> 3	28	1,350	> 3
7	0,022	> 1	18	0,101	> 5	29	1,090	> 10
8	0,022	> 3	19	1,660	> 10	30	0,790	> 3
9	0,600	> 3	20	> 3	> 3	31	0,550	29,70
10	0,751	> 3	21	0,905	> 33	32	0,216	> 10
11	1,590	12,05	22	< 0,11	> 3	33	< 0,11	> 3

N.º comp.	CI ₅₀ de A β 42 (μ M)	CI ₅₀ de A β total (μ M)	N.º comp.	CI ₅₀ de A β 42 (μ M)	CI ₅₀ de A β total (μ M)	N.º comp.	CI ₅₀ de A β 42 (μ M)	CI ₅₀ de A β total (μ M)
34	0,051	> 1	60	0,014	> 1	85	0,010	> 1
35	0,024	> 1	61	0,063	> 3	86	> 3	> 3
36	0,031	> 3	62	0,114	> 1	87	> 3	> 3
37	0,266	> 10	63	0,023	> 1	88	0,058	> 3
38	0,104	> 3	64	0,048	> 3	89	0,326	> 3
39	0,069	> 3	65	0,089	> 3	90	0,039	> 1
40	1,950	> 3	66	0,027	> 3	91	0,036	> 3
41	> 3	> 3	67	0,012	> 3	92	0,129	> 10
42	1,100	> 3	68	0,027	> 1	93	0,415	> 3
43	0,123	> 1	69	0,106	n.d.	94	0,012	> 1
44	0,135	> 5	70	0,050	> 3	95	0,331	> 10

ES 2 452 881 T3

45	0,015	> 1	71	0,028	> 1	96	0,031	> 1
46	0,010	> 1	72	0,720	> 3	97	0,435	> 3
47	0,016	> 1	73	0,096	> 3	98	0,357	> 3
48	0,427	> 10	74	0,065	> 3	99	0,436	> 3
49	0,020	> 1	75	0,019	> 3	100	0,653	> 3
50	0,101	> 10	76	0,048	> 3	101	> 3	n.d.
51	0,053	> 3	77	0,190	> 3	102	0,839	> 3
52	0,020	> 3	78	< 0,11	> 3	103	0,087	n.d.
53	0,022	> 1	79	0,024	> 10	104	0,050	> 3
54	0,020	> 1	80	1,850	> 30	105	0,129	2,8
56	0,032	> 3	81	0,021	> 1	108	0,016	> 3
57	0,028	> 10	82	0,147	> 3	110	0,004	> 3
58	0,068	> 3	83	0,047	> 3	114	0,010	> 3
59	7,300	26,40	84	0,141	> 3	115	0,002	> 10

5 Para obtener los valores notificados en la tabla 3b, se calcularon los datos como el porcentaje de la cantidad máxima de amiloide beta 42 medida en ausencia del compuesto de prueba. Se analizaron curvas de dosis-respuesta sigmoideas usando análisis de regresión no lineal representándose el porcentaje del control frente al log de la concentración del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar la CI₅₀. Los valores notificados en la tabla 3b son valores de CI₅₀ en promedio. Se muestran los valores de CI₅₀ en la tabla 3b:

N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)
1	0,021	13,5	33	< 0,110	> 3	65	0,081	> 3
2	0,012	> 1	34	0,043	> 1	66	0,024	> 3
3	0,013	> 3	35	0,022	> 10	67	0,008	> 3
4	0,022	> 3	36	0,028	> 3	68	0,026	> 1
5	0,030	> 3	37	0,275	> 10	69	0,117	n.d.
6	0,028	> 3	38	0,126	> 3	70	0,037	> 3
7	0,023	> 3	39	0,087	> 5	71	0,028	> 3
8	0,022	> 3	40	1,950	> 3	72	0,724	> 3
9	0,603	> 3	41	> 3	> 3	73	0,089	> 3
10	0,575	29,5	42	1,100	> 3	74	0,059	> 3
11	1,259	16,6	43	0,120	> 5	75	0,019	> 3
12	0,076	> 3	44	0,135	> 5	76	0,046	> 10
13	0,603	> 10	45	0,013	> 3	77	0,191	> 3
14	0,132	> 10	46	0,010	> 3	78	< 0,110	> 3
15	0,008	> 3	47	0,013	> 3	79	0,023	> 10
16	0,257	> 10	48	0,398	> 10	80	1,738	> 10
17	0,174	> 3	49	0,028	> 3	81	0,021	> 1
18	0,102	> 10	50	0,081	> 10	82	0,141	> 3
19	1,660	> 10	51	0,058	> 3	83	0,045	> 3
20	> 3	> 3	52	0,019	> 3	84	0,141	> 3
21	0,891	45,7	53	0,019	> 3	85	0,010	> 3

22	< 0,110	> 3	54	0,025	> 3	86	> 3	> 3
23	1,862	> 10	55	0,513	> 10	87	> 3	n.d.
24	0,380	17,8	56	0,032	> 3	88	0,072	> 3
25	0,019	> 3	57	0,028	> 10	89	0,324	> 3
26	0,708	> 10	58	0,065	> 3	90	0,039	> 5
27	1,122	17,4	59	7,762	> 30	91	0,033	> 3
28	1,349	> 3	60	0,014	> 3	92	0,129	> 10
29	0,437	> 10	61	0,059	> 3	93	0,398	> 3
30	0,794	> 3	62	0,195	> 3	94	0,011	> 3
31	0,501	> 30	63	0,022	> 3	95	0,331	> 10
32	0,209	> 10	64	0,049	> 3	96	0,024	> 3

N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (µM)	Cl ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (µM)	Cl ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ ₄₂ (µM)	Cl ₅₀ de Aβ total (µM)
97	0,398	> 10	116	0,010	n.d.	150	0,437	6,92
98	0,331	> 10	117	0,033	> 3	151	0,005	> 3
99	0,427	> 10	118	0,069	> 3	156	0,058	> 3
100	0,661	> 10	120	> 3	n.d.	157	0,062	> 3
101	> 3	n.d.	121	0,020	> 3	163	0,048	> 3
102	0,871	> 3	127	0,056	> 3	164	0,032	> 3
103	0,089	n.d.	128	0,011	> 3	207	0,054	> 3
104	0,044	> 3	129	> 3	n.d.	208	0,035	> 3
105	0,129	2,5	130	0,069	> 3			
108	0,016	> 3	137	0,050	> 3			
109	0,032	> 3	145	0,209	> 3			
110	0,018	1,17	148	0,039	> 3			
114	0,054	> 3	149	0,316	> 10			

A2) Método 2

- 5 Se llevó a cabo el examen usando células SKNBE2 que llevaban la APP 695 – de tipo natural, hechas crecer en medio de Eagle modificado por Dulbecco/mezcla de nutrientes F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (HAM) proporcionado por Invitrogen (n.º de cat. 10371-029) que contenía suero al 5%/Fe complementado con un 1% de aminoácidos no esenciales, 1-glutamina 2 mM, Hepes 15 mM, penicilina 50 U/ml (unidades/ml) en estreptomina 50 µg/ml. Se hicieron crecer las células hasta casi la confluencia.
- 10 Se realizó el examen usando una modificación del ensayo descrito en Citron *et al.* (1997) Nature Medicine 3: 67. En resumen, se sembraron en placa células en una placa de 384 pocillos a 10⁴ células/pocillo en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) complementado con un 1% de glutamina (Invitrogen, 25030-024), un 1% de aminoácidos no esenciales (NEAA), penicilina 50 U/ml en estreptomina 50 µg/ml en presencia de compuesto de prueba a diferentes concentraciones de prueba. Se incubó la mezcla de células/compuesto durante la noche a 37°C, el 5% de CO₂. El siguiente día se sometieron a ensayo los medios mediante dos inmunoensayos de tipo sándwich, para determinar Aβ₄₂ y Aβ total.
- 15 Se cuantificaron las concentraciones de Aβ total y Aβ₄₂ en el sobrenadante celular usando la tecnología AphaLisa (Perkin Elmer). AphaLisa es un ensayo de tipo sándwich que usa anticuerpo biotinilado unido a perlas donadoras recubiertas con estreptavidina y anticuerpo conjugado con perlas aceptoras. En presencia de antígeno, las perlas entran en proximidad estrecha. La excitación de las perlas donadoras provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que desencadenan una cascada de transferencia de energía en las perlas aceptoras, dando como resultado emisión de luz. Para cuantificar la cantidad de Aβ₄₂ en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal
- 20

específico frente al extremo C-terminal de Aβ42 (JRF/cAβ42/26) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico frente al extremo N-terminal de Aβ (JRF/AβN/25) para reaccionar con las perlas donadoras. Para cuantificar la cantidad de Aβ total en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal específico frente al extremo N-terminal de Aβ (JRF/AβN/25) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico frente a la región media de Aβ (4G8 biotinilado) para reaccionar con las perlas donadoras.

5

Para obtener los valores notificados en la tabla 3c, se calcularon los datos como el porcentaje de la cantidad máxima de amiloide beta 42 medida en ausencia del compuesto de prueba. Se analizaron las curvas de dosis-respuesta sigmoideas usando análisis de regresión no lineal representándose gráficamente el porcentaje del control frente al log de la concentración del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar la CI₅₀. Se muestran los valores de CI₅₀ en la tabla 3c:

10

N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)
1	0,016	0,59	55	0,059	> 10	102	1,290	8,13
2	0,009	9,33	59	> 3	> 3	103	0,102	> 10
4	0,027	> 10	61	0,141	8,51	106	0,004	6,17
8	0,017	> 10	66	0,021	> 10	107	0,032	> 10
9	> 3	> 3	67	0,036	> 10	108	0,018	> 10
15	0,006	7,94	68	0,035	> 10	110	0,020	> 10
20	> 3	> 3	69	0,417	> 10	111	0,004	4,79
22	0,151	> 10	73	0,288	> 10	112	0,019	> 10
23	> 3	> 3	75	0,045	7,76	113	0,35	> 10
33	0,245	> 10	76	0,072	> 10	114	0,021	3,89
35	0,060	> 10	78	0,100	> 10	115	0,002	> 10
36	0,078	7,41	86	> 10	> 10	116	0,004	6,61
40	> 3	> 3	87	> 10	> 10	117	0,028	> 10
41	7,59	> 10	89	0,575	> 10	119	0,065	> 10
49	0,013	> 10	92	0,178	4,27	120	9,772	> 10
51	0,079	> 10	101	5,888	> 10	121	0,034	> 10

N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)
122	0,372	> 10	153	0,012	6,46	182	0,039	> 10
123	0,145	> 10	154	0,019	0,56	183	0,010	9,12
124	3,890	> 10	155	0,008	> 10	184	0,013	> 10
125	0,026	> 10	157	0,079	> 10	185	0,025	> 10
126	0,019	> 10	158	0,166	> 10	186	0,012	8,32
129	> 10	> 10	159	0,021	5,13	187	0,036	7,24
130	0,129	> 10	160	0,005	> 10	188	0,014	8,32
131	0,005	8,13	161	0,007	> 10	189	0,017	8,32
132	0,005	4,57	162	0,005	5,62	190	0,026	> 10
133	0,009	> 10	163	0,029	4,27	191	0,018	> 10
134	0,005	6,92	164	0,046	> 10	192	0,013	8,91
135	0,010	> 10	165	0,006	3,72	193	0,039	7,08
136	0,009	> 10	166	0,151	> 10	194	0,022	> 10

137	0,021	> 10	167	0,007	5,25	195	0,025	6,46
138	0,126	> 10	168	0,008	7,76	196	0,019	8,51
139	0,035	> 10	169	0,005	> 10	197	0,035	8,23
140	0,004	> 10	170	0,036	9,12	198	0,048	> 10
141	0,079	> 10	171	0,027	> 10	199	0,013	> 10
142	0,015	9,33	172	0,023	> 10	200	0,040	> 10
143	0,550	> 10	173	0,020	7,94	201	0,004	> 10
144	0,145	> 10	174	0,038	9,55	202	0,005	> 10
146	0,347	> 10	175	0,021	> 10	203	0,004	> 10
147	0,044	7,94	176	0,023	> 10	204	0,014	> 10
148	0,066	2,88	177	0,020	8,91	205	0,063	> 10
149	0,195	9,77	178	0,023	> 10	206	0,015	6,76
150	0,145	4,90	179	0,011	7,94	207	0,025	10
151	0,011	4,90	180	0,018	> 10	208	0,091	> 10
152	0,234	8,13	181	0,009	8,13			

B) Demostración de la eficacia *in vivo*

B1) Método 1

5 Pueden usarse agentes que reducen A β 42 de la invención para tratar EA en mamíferos tales como seres humanos o
alternativamente que demuestran eficacia en modelos animales tales como, pero sin limitarse a, el ratón, la rata o la
cobaya. Al mamífero puede no habersele diagnosticado EA, o puede no tener una predisposición genética para EA,
10 pero puede ser transgénico de manera que sobreproduce y finalmente deposita A β de una manera similar a la
observada en seres humanos aquejados de EA.

Pueden administrarse agentes que reducen A β 42 de cualquier forma convencional usando cualquier método
convencional. Por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes que reducen A β 42 pueden estar en forma de líquido,
15 comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o mediante inyección. Pueden administrarse agentes que
reducen A β 42 a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de A β 42 en la sangre,
el plasma sanguíneo, el suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el cerebro.

Para determinar si la administración aguda de un agente que reduce A β 42 reduciría los niveles de A β 42 *in vivo*, se
usaron roedores no transgénicos, por ejemplo ratones o ratas. Alternativamente, pueden usarse ratones Tg2576 de
20 dos a tres meses de edad que expresan APP695 que contienen la variante "sueca" o un modelo de ratón
transgénico desarrollado por el Dr. Fred Van Leuven (K.U.Leuven, Bélgica) y colaboradores, con expresión
específica de neuronas de un mutante clínico de la proteína precursora amiloide [V717I] humana (Moechars *et al.*,
1999 J. Biol. Chem. 274, 6483). Ratones transgénicos jóvenes tienen altos niveles de A β en el cerebro pero no
25 deposición de A β detectable. A aproximadamente 6-8 meses de edad, los ratones transgénicos comienzan a
presentar acumulación espontánea, progresiva de β -amiloide (A β) en el cerebro, dando como resultado finalmente
placas de amiloide dentro del subículo, el hipocampo y la corteza. Se examinaron los animales tratados con el
agente que reduce A β 42 y se compararon los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles
cerebrales de A β 42 soluble y A β total mediante técnicas convencionales, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos
30 de tratamiento variaron desde horas (h) hasta días y se ajustaron basándose en los resultados de la reducción de
A β 42 una vez que pudo establecerse un transcurso de tiempo del comienzo del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de A β 42 *in vivo* pero es sólo una de las muchas variaciones
que podrían usarse para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, se formularon compuestos que
35 reducen A β 42 en un 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de β -ciclodextrina) en agua o hidroxipropil- β -ciclodextrina al
20%. Se administraron los agentes que reducen A β 42 como una única dosis oral o por cualquier vía de
administración aceptable a animales en ayuno durante la noche. Tras 4 h, se sacrificaron los animales y se
analizaron los niveles de A β 42.

Se recogió sangre mediante decapitación y desangrado en tubos de recogida tratados con EDTA. Se centrifugó la
40 sangre a 1900 g durante 10 minutos (min.) a 4°C y se recuperó el plasma y se congeló instantáneamente para su
análisis posterior. Se extirpó el cerebro del cráneo y el rombencéfalo. Se extirpó el cerebelo y se separaron el

hemisferio izquierdo y derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18°C para el análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de prueba. Se enjuagó el hemisferio derecho con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en nieve carbónica y se almacenó a -80°C hasta su homogeneización para los ensayos bioquímicos.

5 Se resuspendieron los cerebros de ratón en 10 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4%/NaCl 50 mM pH 10 (para animales no transgénicos) o 1-propanosulfonato de 3-[(3-colamidopropil)-dimetil-amonio] (CHAPS) al 0,1% en solución salina tamponada con tris (TBS) (para animales transgénicos) que contenía inhibidores de proteasas (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,58 ml de DEA al 0,4%. Se sonicaron todas las muestras durante 30 segundos en hielo a una salida de potencia del 20% (modo de pulso). Se centrifugaron los homogenados a 221.300 x g durante 50 min. Entonces se transfirieron los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos nuevos y se purificaron adicionalmente de manera opcional antes de la siguiente etapa. Se neutralizó una parte del sobrenadante con un 10% de Tris-HCl 0,5 M y se usó esto para cuantificar A β total.

15 Se purificaron los sobrenadantes obtenidos con columnas de fase inversa Water Oasis HLB (Waters Corp., Milford, MA) para retirar el material inmunorreactivo no específico de los lisados cerebrales antes de la posterior detección de A β . Usando un colector de vacío, se hicieron pasar todas las disoluciones a través de las columnas a una velocidad de aproximadamente 1 ml por min., de modo que se ajustó la presión de vacío por consiguiente a lo largo de todo el procedimiento. Se preacondicionaron las columnas con 1 ml de MeOH al 100%, antes del equilibrado con 1 ml de H₂O. Se cargaron lisados cerebrales no neutralizados en las columnas. Entonces se lavaron las muestras cargadas dos veces realizándose el primer lavado con 1 ml de MeOH al 5%, y el segundo lavado con 1 ml de MeOH al 30%. Finalmente, se eluyó el A β de las columnas y al interior de tubos de vidrio de 100 x 30 mm, con una disolución de MeOH al 90% con NH₄OH al 2%. Entonces se transfirió el eluato al interior de tubos de 1,5 ml y se concentró en un concentrador Speed-Vac en alto calor durante aproximadamente 1,5-2 h a 70°C. Entonces se resuspendió el A β concentrado en medio libre de suero de uso general UltraCULTURE (Cambrex Corp., Walquersville, MD) más inhibidores de proteasas añadidos.

30 Para cuantificar la cantidad de A β 42 en la fracción soluble de los homogenados cerebrales, se usaron kits de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) disponibles comercialmente (por ejemplo Innostest® β -Amiloid₍₁₋₄₂₎, Innogenetics N.V., Gante, Bélgica). Se realizó el ELISA de A β 42 usando la placa proporcionada con el kit sólo. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de A β 1-42 sintético) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, oscilando las concentraciones finales entre 25000 y 1,5 pg/ml. Se añadieron las muestras, los patrones y los blancos (60 μ l) a la placa recubierta con el anticuerpo anti-A β 42 (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C-terminal del antígeno). Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y etapas de lavado posteriores, se añadió un conjugado de anticuerpo anti-A β selectivo (anticuerpo de detección biotilado, por ejemplo, 4G8 biotilado (Covance Research Products, Dedham, MA)) y se incubó durante un mínimo de 1 h con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Tras la incubación y etapas de lavado apropiadas, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 50 min. después por una adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura cinética cada 5 min. durante 30 min. (excitación 320 nm/emisión 420 nm). Para cuantificar la cantidad de A β total en la fracción soluble de los homogenados cerebrales, se añadieron las muestras y los patrones a una placa recubierta con JRF/rA β /2. Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Entonces se realizó el ELISA como para la detección de A β 42. En este modelo, sería ventajoso al menos un 20% de reducción de A β 42 en comparación con animales no tratados. Se muestran los resultados en la tabla 4a:

N.º comp.	A β 42 (% del cont.) medio	A β total (% del cont.) medio	N.º comp.	A β 42 (% del cont.) medio	A β total (% del cont.) medio	N.º comp.	A β 42 (% del cont.) medio	A β total (% del cont.) medio
1	57	100	54	71	96	91	68	94
3	46	87	56	78	92	92	60	103
4	64	92	61	89	97	94	64	95
5	62	94	67	71	99	95	85	95
6	66	91	70	64	99	96	62	88
7	58	89	71	88	102	97	96	96
8	46	91	73	87	97	104	65	110
15	31	83	74	86	99	106	87	104

18	81	95		75	67	92		108	59	98
36	79	95		76	86	102		115	97	93
38	72	101		80	97	102		130	75	94
44	91	101		82	85	96		131	51	84
45	93	94		85	71	93		164	72	97

B2) Método 2

- 5 Pueden usarse agentes que reducen A β 42 de la invención para tratar EA en mamíferos tales como seres humanos o alternativamente que demuestran eficacia en modelos animales tales como, pero sin limitarse a, el ratón, la rata o la cobaya. Al mamífero puede no habersele diagnosticado EA, o puede no tener una predisposición genética para EA, pero puede ser transgénico de manera que sobreproduce y finalmente deposita A β de una manera similar a la observada en seres humanos aquejados de EA.
- 10 Pueden administrarse agentes que reducen A β 42 de cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes que reducen A β 42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o mediante inyección. Pueden administrarse agentes que reducen A β 42 a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de A β 42 en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el cerebro.
- 15 Para determinar si la administración aguda de un agente que reduce A β 42 reduciría los niveles de A β 42 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo ratones o ratas. Se examinaron animales tratados con el agente que reduce A β 42 y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de A β 42 soluble y A β total mediante técnicas convencionales, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de
- 20 tratamiento variaron desde horas (h) hasta días y se ajustaron basándose en los resultados de la reducción de A β 42 una vez que pudo establecerse un transcurso de tiempo del comienzo del efecto.
- 25 Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de A β 42 *in vivo* pero es sólo una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, se formularon compuestos que reducen A β 42 en un 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de β -ciclodextrina) en agua o hidroxipropil- β -ciclodextrina al 20%. Se administraron los agentes que reducen A β 42 como una única dosis oral o mediante cualquier vía de administración aceptable a animales en ayuno durante la noche. Tras 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A β 42.
- 30 Se recogió sangre mediante decapitación y desangrado en tubos de recogida tratados con EDTA. Se centrifugó la sangre a 1900 g durante 10 minutos (min.) a 4°C y se recuperó el plasma y se congeló instantáneamente para su análisis posterior. Se extirpó el cerebro del cráneo y el rombencéfalo. Se extirpó el cerebelo y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18°C para el análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de prueba. Se enjuagó el hemisferio derecho con tampón de solución salina tamponada con
- 35 fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en nieve carbónica y se almacenó a -80°C hasta su homogeneización para los ensayos bioquímicos.
- 40 Se resuspendieron los cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4%/NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasas (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4%. Se homogeneizaron todas las muestras en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando la matriz de lisado D (MPBio n.º 6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Se centrifugaron los homogenizados a 221.300 x g durante 50 min. Entonces se transfirieron los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos Eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar A β total y A β 42.
- 45 Para cuantificar la cantidad de A β total y A β 42 en la fracción soluble de los homogenados cerebrales, se usaron ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de A β 1-40 y A β 1-42 sintéticos, Bachem) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, oscilando las concentraciones finales entre 10000 y 0,3 pg/ml. Se incubaron conjuntamente las muestras y los patrones con anticuerpo frente al extremo N-terminal marcado con HRPO para la detección de A β 42 y con el anticuerpo frente al dominio central biotinilado 4G8 para la detección de A β total. Entonces se añadieron 50 μ l de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocen selectivamente el extremo C-terminal de A β 42, anticuerpo JRF/cA β 42/26, para la detección de A β 42 y el extremo N-terminal de A β , anticuerpo JRF/rA β /2, para la detección de A β total). Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C con el fin de
- 50 permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y etapas de lavado posteriores, se finalizó el ELISA para la cuantificación de A β 42 mediante la adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta

Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura tras de 10 a 15 min. (excitación 320/emisión 420).

- 5 Para la detección de A β total, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 60 min. después por una etapa de lavado adicional y la adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura tras de 10 a 15 min. (excitación 320 nm/emisión 420 nm). En este modelo, sería ventajoso al menos un 20% de reducción de A β 42 en comparación con animales no tratados. Se muestran los resultados en la tabla 4b:

10

N.º comp.	A β 42 (% del cont.) medio	A β total (% del cont.) medio	N.º comp.	A β 42 (% del cont.) medio	A β total (% del cont.) medio	N.º comp.	A β 42 (% del cont.) medio	A β total (% del cont.) medio
15	39	82	162	79	97	186	38	88
110	78	106	165	44	85	187	75	96
136	77	104	167	46	84	189	48	95
142	73	98	174	90	104	202	82	102
160	84	78	184	31	88			

C) Efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo de γ -secretasa

Ensayo libre de células de Notch

15

El dominio transmembrana Notch se escinde por la gamma secretasa para liberar el dominio C-terminal intracelular de Notch (NICD). Notch es una proteína de señalización que desempeña un papel crucial en procesos de desarrollo, y por tanto se prefieren compuestos que no muestren un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo de γ -secretasa.

20

Para monitorizar el efecto de compuestos sobre la producción de NICD, se preparó un sustrato Notch recombinante (N99). El sustrato Notch, compuesto por el fragmento de Notch de ratón (V1711-E1809), una metionina N-terminal y una secuencia FLAG C-terminal (DYDDDDK), se expresó en *E. coli* y se purificó en una columna que contenía una matriz de afinidad anti-FLAG M2.

25

30

Un ensayo libre de células de Notch típico consistía en sustrato Notch 0,3-0,5 μ M, una preparación enriquecida de γ -secretasa y 1 μ M de un compuesto de prueba (compuestos 8, 15, 92, 108, 114 y 130 de la presente invención). Los controles incluían un inhibidor de γ -secretasa (GSI), tal como éster 1,1-dimetilético de (2S)-N-[2-(3,5-difluorofenil)acetil]-L-alanil-2-fenil-glicina (DAPT) o (2S)-2-hidroxi-3-metil-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[[[(1S)-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-2-oxo-1H-3-benzazepin-1-il]amino]etil]-butanamida (Semagacestat), y DMSO, siendo la concentración final de DMSO del 1%. Se trató previamente el sustrato Notch recombinante con DTT 17 μ M (1,4-ditiotreitol) y SDS al 0,02% (dodecilsulfato de sodio) y se calentó a 65°C durante 10 min. Se incubó la mezcla de sustrato, gamma secretasa y compuesto/DMSO a 37°C durante de 6 a 22 horas (h). 6 h de incubación eran suficientes para producir la cantidad máxima de NICD y el producto escindido permanecía estable durante 16 h adicionales. Se procesaron los productos de reacción para SDS PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio) e inmunotransferencia de tipo Western. Se estudiaron con sonda las inmunotransferencias con un anticuerpo anti-Flag M2, seguido por anticuerpo secundario infrarrojo LI-COR, y se analizaron con el sistema de obtención de imágenes infrarrojas Odyssey (LI-COR® Biosciences).

35

40

En el ensayo de Notch libre de células, ningún compuesto de prueba (compuestos 8, 15, 92, 108, 114 y 130) inhibió la escisión de C99 por gamma secretasa, mientras que se bloqueó la producción de NICD por el GSI de control (DAPT o Semagacestat). Por tanto, se demostró que los compuestos 8, 15, 92, 108, 114 y 130 no mostraban un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo de γ -secretasa (producción de NICD).

45

Ensayo a base de células de Notch

50

El ensayo a base de células de Notch se basaba en la interacción de Notch y su ligando en un sistema de cultivo conjunto y utilizaba el sistema de ensayo de luciferasa Dual-Glo (Promega) para monitorizar la producción de NICD. Se establecieron 2 líneas celulares estables, N2-CHO y DL-CHO, para expresar Notch2 y Delta de ratón de longitud completa respectivamente. Las células que expresaban Notch de ratón también se transfectaron con 2 plásmidos, pTP1-Luc y pCMV-RLuc, para expresar luciferasa de luciérnaga y *Renilla*. La expresión de luciferasa de luciérnaga estaba bajo el control del promotor TP1 que respondía a la activación de NICD. El promotor de CMV que dirigía la expresión de luciferasa de *Renilla* no respondía a la activación de NICD y se usó por tanto para controlar la eficacia

de transfección y la toxicidad de los compuestos.

5 Se sembraron células N2-CHO a 1×10^5 /pocillo en placas de 24 pocillos el día antes de la transfección. En el segundo día, se transfectaron de manera doble las células con pTP1-Luc 3 µg/pocillo (que expresa luciferasa de luciérnaga) y pCMV-RLuc 0,3 ng/pocillo (que expresa luciferasa de *Renilla*). Tras 6 h de incubación, se lavaron las células N2-CHO transfectadas y se añadieron células DL-CHO (2×10^5 células/pocillo).

10 Se mezclaron previamente los compuestos con suspensión de células DL-CHO en una curva de cinco puntos. Normalmente, se realizó el tratamiento con los compuestos por duplicado con una dilución 1:10 en serie (3 µM-0,3 nM) en DMSO. La concentración final de DMSO en un cultivo dado era del 1%. Los controles incluyeron células no transfectadas y células transfectadas tratadas con un GSI o DMSO sólo. Se realizaron los ensayos de luciferasa tras 16 h de cultivo conjunto y tratamiento con compuestos.

15 Se llevó a cabo el ensayo de luciferasa según las instrucciones del fabricante. En resumen, se lavaron células con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se lisaron con tampón de lisis pasivo (Promega) y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 min. Se mezclaron los lisados con reactivo de luciferasa Dual-Glo y se midió la actividad luciferasa de luciérnaga leyendo la señal de luminiscencia en el lector EnVision 2101 Multilabel. Entonces se añadió reactivo Dual-Glo Stop & Glo a cada pocillo y se midió la señal de luciferasa de *Renilla*.

20 Los resultados del ensayo a base de células de Notch estaban de acuerdo con los del ensayo NICD libre de células. Basándose en las lecturas del ensayo de luciferasa, los valores de CI_{50} promedio de DAPT y Semagacestat a partir del ensayo a base de células de Notch eran 45 nM y 40 nM respectivamente, mientras que se encontró que los compuestos 15, 92, 108, 114 y 130 de la presente invención no eran inhibidores.

25 D. Ejemplos de composición

30 “Principio activo” tal como se usa a lo largo de todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o a un solvato del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo. Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. *Comprimidos*

Principio activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

35 2. *Suspensión*

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg de principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio; 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

40

3. *Composición inyectable*

Se prepara una composición parenteral agitando un 1,5% (peso/volumen) de principio activo en disolución de NaCl al 0,9% disolución o en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

45

4. *Pomada*

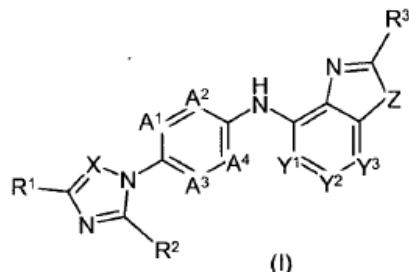
Principio activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, puede reemplazarse el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos

según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

o una forma estereoisomérica del mismo, en la que:

10 R^1 es hidrógeno, ciano, CF_3 , halo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y alquioxilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

15 X es CR^5 o N;

R^5 es hidrógeno o halo;

A^1 es CR^6 o N;

20 R^6 es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ;

A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH, CF o N;

25 siempre que no más de dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

Y^1 es CH o N;

Y^2 es CR^4 o N;

30 Y^3 es CH o N;

siempre que sólo uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 pueda representar N;

35 R^4 es hidrógeno, halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquioxilo C_{1-4} ;

40 R^3 es alquilo C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, Ar, alquioxilo C_{1-6} , tetrahidropiranilo, cicloalquioxilo C_{3-7} y cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; cicloalquilo C_{3-7} ; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropiranilo; O-Ar; NR^7R^8 ; alquioxilo C_{1-6} ; alquiltio C_{1-6} ; Ar; CH_2-O-Ar ; S-Ar; NCH_3-Ar ; NH-Ar; o 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo;

45 en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-4} , halo y alquiloicarbonilo C_{1-4} ;

50 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, NR^7R^8 , morfolinilo, alquilo C_{1-4} , alquioxilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno
55 seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, alquilo C_{1-4} , alquioxilo C_{1-4}

sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;

Z es O o NR⁹;

10 R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y alquioxilo C₁₋₄;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

15 2. Compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, CF₃ o halo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 X es CR⁵ o N;

R⁵ es hidrógeno o halo;

A¹ es CR⁶ o N;

25 R⁶ es hidrógeno, halo o alquioxilo C₁₋₄;

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH, CF o N;

30 siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

Y¹ es CH o N;

Y² es CR⁴ o N;

35 Y³ es CH o N;

siempre que sólo uno de Y¹, Y² e Y³ pueda representar N;

40 R⁴ es hidrógeno, halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquioxilo C₁₋₄;

45 R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo C₁₋₆, tetrahidropiraniilo, cicloalquioxilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquilo C₃₋₇; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropiraniilo; O-Ar; NR⁷R⁸; alquioxilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; Ar; CH₂-O-Ar; S-Ar; NCH₃-Ar; o NH-Ar;

50 en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo y alquiloxicarbonilo C₁₋₄;

55 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR⁷R⁸, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

60 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

65 Z es O o NR⁹;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquioxilo C₁₋₄;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5

3. Compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, CF₃ o halo;

10 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es CR⁵ o N;

R⁵ es hidrógeno o halo;

15

A¹ es CR⁶ o N;

R⁶ es hidrógeno, halo o alquioxilo C₁₋₄;

20 A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH, CF o N;

siempre que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

Y¹ es CH o N;

25

Y² es CR⁴;

Y³ es CH;

30 R⁴ es hidrógeno, halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R³ es alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo C₁₋₆, tetrahidropirranilo, cicloalquioxilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquilo C₃₋₇; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidropirranilo; O-Ar; NR⁷R⁸; alquioxilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; Ar; CH₂-O-Ar; S-Ar; NCH₃-Ar; o NH-Ar;

35

en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo y alquiloicarbonilo C₁₋₄;

40

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR⁷R⁸, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

45

50 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Z es O o NR⁹;

55

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquioxilo C₁₋₄;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

60

4. Compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

R¹ es hidrógeno, ciano, halo o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más radicales hidroxilo;

65 R⁵ es hidrógeno;

Y^1 es CH o N;

Y^2 es CR^4 o N;

5 Y^3 es CH;

siempre que sólo uno de Y^1 e Y^2 pueda representar N;

10 R^4 es hidrógeno, halo, alquioxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquioxilo C_{1-4} ;

15 R^3 es alquilo C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo C_{1-6} , tetrahidropirano y cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; cicloalquilo C_{3-7} ; piperidinilo; morfolinilo; tetrahidropirano; O-Ar; alquioxilo C_{1-6} ; alquiltio C_{1-6} ; Ar; CH_2-O-Ar ; $NH-Ar$; o 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo;

20 en los que cada piperidinilo y morfolinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , halo y alquiloicarbonilo C_{1-4} ;

25 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, NR^7R^8 , alquilo C_{1-4} , alquioxilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo;

30 un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y tiofenilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo;

35 cada R^8 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} o alquilcarbonilo C_{1-4} o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

35 R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

40

6. Compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

R^1 es alquilo C_{1-4} ;

45 R^2 es hidrógeno;

X es CH o N;

50 A^1 es CR^6 ;

R^6 es hidrógeno, metoxilo o halo;

A^2 es CH o N;

55 A^3 y A^4 son CH;

Y^1 es CH o N; Y^2 es CR^4 ; Y^3 es CH;

60 R^4 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , NR^7R^8 y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R^7 es hidrógeno;

65

R^8 es alquilcarbonilo C_{1-4} ;

Z es NR⁹;

R⁹ es alquilo C₁₋₆;

5 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

10 R¹ es alquilo C₁₋₄;

R² es hidrógeno;

X es CH;

15 A¹ es CR⁶;

R⁶ es F o metoxilo;

20 A² es N o CH;

A³ y A⁴ son CH;

Y¹ es CH o N;

25 Y² es CR⁴;

Y³ es CH;

30 R⁴ es hidrógeno o metilo;

R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y metoxilo;

35 Z es NR⁹;

R⁹ es alquilo C₁₋₆;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

40 8. Compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

R¹ es alquilo C₁₋₄;

45 R² es hidrógeno;

X es CH;

A¹ es COCH₃; A² es N; A³ es CH; A⁴ es CH;

50 Y¹, Y² e Y³ son CH;

R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

55 Z es NR⁹;

R⁹ es alquilo C₁₋₆;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

60 9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es

N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina,

65 N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina.2CH₃SO₃H,

- N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina.2HCl,
 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 5 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl,
 2-(2,3-difluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O,
 2-(2,3-difluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 10 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-
 amina.2HCl.H₂O,
 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 15 2-(3,5-dimetoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina.2HCl.H₂O o
 2-(3,5-dimetoxifenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
- 20 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente
 aceptable o un solvato del mismo.
10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es
- 25 2-(4-fluorofenil)-N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,
 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
11. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo,
 30 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.
13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la prevención
 35 de una enfermedad o un estado seleccionado de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro
 cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia
 multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-
 amiloide.
- 40 14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.
15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de un
 medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un estado seleccionado de enfermedad de
 45 Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy,
 angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de
 Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.