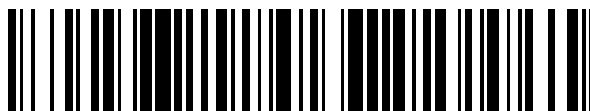


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 715**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/10** (2006.01)

**C07D 413/10** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4353** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2010 E 10701701 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2393804**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos bicíclicos sustituidos novedosos como moduladores de gamma-secretasa**

30 Prioridad:

**06.02.2009 EP 09152254**

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

**31.07.2014**

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;  
VELTER, ADRIANA, INGRID;  
MACDONALD, GREGOR, JAMES;  
BISCHOFF, FRANÇOIS, PAUL;  
WU, TONGFEI;  
VAN BRANDT, SVEN, FRANCISCUS, ANNA;  
SURKYN, MICHEL;  
ZAJA, MIRKO;  
PIETERS, SERGE, MARIA, ALOYSIUS;  
BERTHELOT, DIDIER, JEAN-CLAUDE;  
DE CLEYN, MICHEL, ANNA, JOZEF y  
OEHLRICH, DANIEL**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 481 715 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos bicíclicos sustituidos novedosos como moduladores de gamma-secretasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos bicíclicos sustituidos novedosos útiles como moduladores de 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.

**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. supera los 100.000 millones de dólares al año.

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 $\beta$ ) de diversas longitudes. Se cree que una variante de los mismos, que es el péptido A $\beta$ 1-42 (Abeta-42), es el agente causal principal de la formación de amiloide. Otra variante es el péptido A $\beta$ 1-40 (Abeta-40). Beta amiloide es el producto proteolítico de una proteína precursora, proteína precursora de beta amiloide (beta-APP o APP).

Las formas dominantes autosómicas de aparición temprana, familiar de EA se han relacionado con mutaciones de cambio de sentido en la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ -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 contra EA. Todas las mutaciones, encontradas hasta la fecha, afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (A $\beta$ ), específicamente A $\beta$ 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 $\beta$  y la patología de EA enfatiza la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de producción de A $\beta$  y justifica enormemente un enfoque terapéutico en la modulación de los niveles de A $\beta$ .

La liberación de péptidos A $\beta$  está modulada por al menos dos actividades proteolíticas denominadas escisión por  $\beta$ -y  $\gamma$ -secretasa en el extremo N-terminal (enlace Met-Asp) y el extremo C-terminal (residuos 37-42) del péptido A $\beta$ , respectivamente. En la ruta secretora, existen evidencias de que  $\beta$ -secretasa escinde en primer lugar, conduciendo a la secreción de s-APP $\beta$  (s $\beta$ ) y la retención de un fragmento carboxilo terminal (CTF) unido a membrana de 11 kDa. Se cree que esto último da lugar a péptidos A $\beta$  tras la escisión por  $\gamma$ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A $\beta$ 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 $\beta$ 42 es la principal culpable de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.

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

La actividad gamma ( $\gamma$ )-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).

Por tanto, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión ha permanecido sin aclarar hasta ahora, el complejo de  $\gamma$ -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  
5 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  
10 determinados AINE sobre  $\gamma$ -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).  
15

El documento WO 2008/137139 se refiere a derivados heterocíclicos y a su uso como moduladores de gamma-secretasa.

El documento WO 2005/115990 da a conocer compuestos de cinnamida que son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas producidas por proteínas  $\beta$  amiloides tales como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, síndrome de Down y amiloidosis.

El documento WO 2004/110350 se refiere a compuestos de arilo y a su uso en la modulación de  $\beta$  amiloide.

El documento WO 2007/131991 da a conocer compuestos de imidazopirazina como inhibidores de MAPKAPK5  
25 útiles para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias.

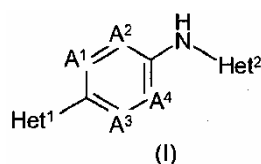
El documento WO 2004/017963 se refiere a bencimidazoles como inhibidores del factor de coagulación Xa para el  
30 tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

Existe una gran necesidad de compuestos novedosos que modulen la actividad  $\gamma$ -secretasa abriendo de ese modo nuevas vías 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,  
35 un objeto de la presente invención es proporcionar tales compuestos novedosos.

### Sumario de la invención

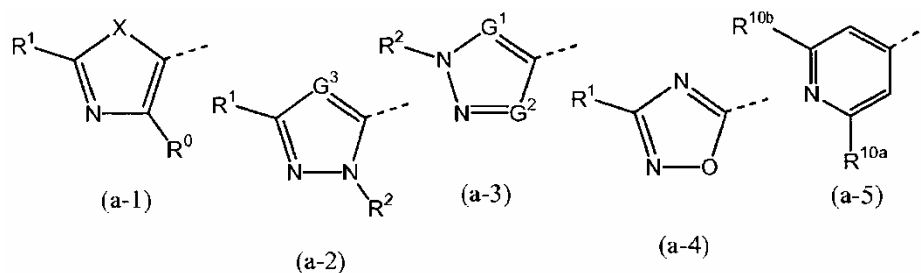
Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de gamma-secretasa.  
40 Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

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



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros o 6 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5):  
50



R<sup>0</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquiloxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

X es O o S;

G<sup>1</sup> es CH o N;

10

G<sup>2</sup> es CH, N o C sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

siempre que G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> no sean simultáneamente N;

15 G<sup>3</sup> es CH o N;

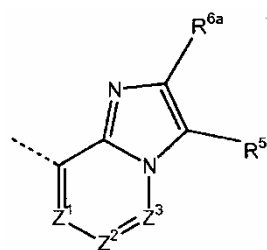
R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

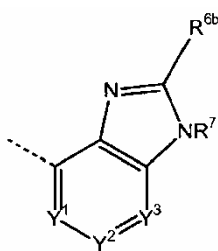
20

A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH, CF o N; siempre que como máximo dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sean N;

Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2):



(b-1)



(b-2)

25

Z<sup>1</sup> es CH o N;

Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup> o N;

30

Z<sup>3</sup> es CH o N; siempre que como máximo uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> sea N;

Y<sup>1</sup> es CH o N;

35 Y<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup> o N;

Y<sup>3</sup> es CH o N; siempre que como máximo uno de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> sea N;

40 R<sup>4a</sup> es H; halo; alquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>; alquilo carbonilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y amino;

R<sup>4b</sup> es H; halo; alquilo C<sub>1-4</sub>; ciano; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y amino;

45

R<sup>5</sup> es H; halo; ciano; alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y halo;

50 R<sup>6a</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidropirano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>; tetrahidropirano; Ar; R<sup>9</sup>R<sup>9</sup>N-carbonilo; o CH<sub>2</sub>-O-Ar;

55 R<sup>6b</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidropirano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con uno o más

sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; tetrahidropiranilo; O-Ar; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; Ar; CH<sub>2</sub>-O-Ar; S-Ar; NCH<sub>3</sub>-Ar; o NH-Ar;

5 en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, halo y alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>;

10 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; oxazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>; o tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

15 cada R<sup>8</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>9</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

30 Se encontró sorprendentemente que los presentes compuestos modulan la actividad  $\gamma$ -secretasa *in vitro* e *in vivo*, y por tanto son útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA), lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer y otros trastornos con patología por beta-amiloide (por ejemplo, glaucoma).

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

Más especialmente, los compuestos son adecuados en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, demencia pugilística o síndrome de Down.

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

45 Se prefiere el uso de un compuesto de fórmula (I) para la modulación de la actividad  $\gamma$ -secretasa dando como resultado una disminución en la cantidad relativa de péptidos A $\beta$ 42 producidos.

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

50 Ahora se describirá la presente invención adicionalmente. En los siguientes párrafos, se definen en más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente otra cosa. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicada(s) como preferida(s) o ventajosa(s).

## 55 Descripción detallada

60 Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados han de interpretarse según las siguientes definiciones, a menos que el contexto dicte otra cosa.

65 Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" significa desde un sustituyente hasta el mayor número de sustitución posible, es decir el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes seleccionados cada uno individualmente de los grupos indicados, siempre que no se supere la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación dando lugar a un agente terapéutico. De ese modo, se prefieren uno, dos, tres o cuatro

sustituyentes. En particular se prefieren uno, dos o tres sustituyentes. Más en particular, se prefiere un sustituyente.

El término “halo,” “Halo” o “halógeno” como grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo a menos que se indique otra cosa.

5 El término “alquilo C<sub>1-6</sub>” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> en la que n es un número que oscila entre 1 y 6. Los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> comprenden desde 1 hasta 6 átomos de carbono, en particular desde 1 hasta 4 átomos de carbono, más en particular desde 1 hasta 3 átomos de carbono, todavía más en particular de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar  
10 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 puede contener el grupo nombrado. Por tanto, por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye grupos 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  
15 similares.

El término “alquilo C<sub>2-6</sub>” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> en la que n es un número que oscila entre 2 y 6. Los grupos alquilo C<sub>2-6</sub> 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  
20 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 puede contener el grupo nombrado. Por tanto, por ejemplo, alquilo C<sub>2-6</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 2 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye grupos tales como por ejemplo etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo),  
25 pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, y similares.

El término “alquilo C<sub>1-4</sub>” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> en la que n es un número que oscila entre 1 y 4. Los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, en particular desde 1 hasta 3 átomos de carbono, más en particular de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo  
30 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 puede contener el grupo nombrado. Por tanto, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por tanto incluye grupos tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, isobutilo y *terc*-  
35 butilo), y similares.

El término “alquiloxilo C<sub>1-6</sub>” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula OR<sup>b</sup> en la que R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo C<sub>1-6</sub> adecuado incluyen metiloxilo, etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo, *terc*-butiloxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

40 El término “alquiloxilo C<sub>1-4</sub>” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula OR<sup>c</sup> en la que R<sup>c</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>. Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo C<sub>1-4</sub> adecuado incluyen metiloxilo, etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo y *terc*-butiloxilo.

45 En el marco de esta solicitud, alqueno C<sub>2-6</sub> 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.

50 El término “cicloalquilo C<sub>3-7</sub>” 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 C<sub>3-7</sub> adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término “cicloalquiloxilo C<sub>3-7</sub>” solo o en combinación, se refiere a un radical que tiene la fórmula OR<sup>d</sup>, en la que R<sup>d</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>. Los ejemplos no limitativos de cicloalquiloxilo C<sub>3-7</sub> adecuado incluyen ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo y cicloheptiloxilo.

55 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las normas de nomenclatura de conformidad con el Servicio de Chemical Abstracts.

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

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

65 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 existir como formas

estereoisoméricas.

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

Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, esto 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, esto 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 aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso 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, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). 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. A la 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 amina o metal 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 metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas 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. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término solvato comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I), 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 entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos de preparación estereoespecíficos. 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  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  y mezclas de los mismos.

5 Un compuesto según la invención, por tanto, 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 reemplazado 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  
10 compuesto puede marcarse con positrones o con isótopos radiactivos de emisión gamma. Para las técnicas de unión a radioligando, el  $^3\text{H}$ -átomo o el  $^{125}\text{I}$ -átomo es el átomo de elección que va a reemplazarse. Para la obtención de imágenes, los isótopos radiactivos de emisión de positrones (PET) más comúnmente usados son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , que se producen todos ellos en aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos, respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es factible usarlos en instituciones que  
15 tienen un acelerador *in situ* para su producción, limitando por tanto su uso. Los más ampliamente usados de éstos son  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ . El experto conoce el manejo de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula.

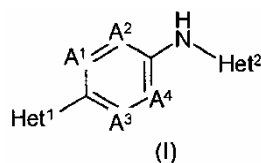
En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$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

Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" también incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. A modo de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.  
25

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

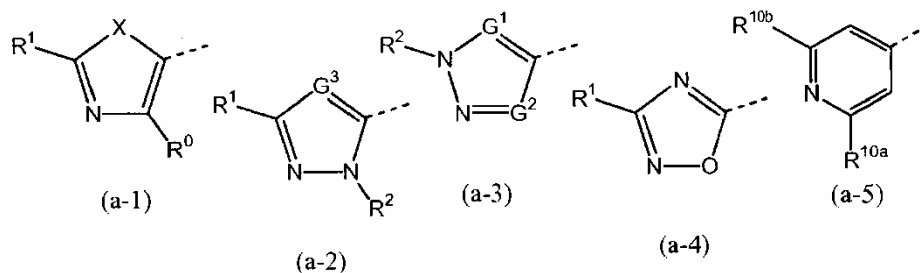
30 Ahora se exponen las características preferidas de los compuestos de esta invención.

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



35 y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros o 6 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5):



40  $\text{R}^0$  es H o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

45  $\text{R}^1$  es H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o alquiloxi  $\text{C}_{1-4}$  alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

$\text{R}^2$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

X es O o S;

50  $\text{G}^1$  es CH o N;

$\text{G}^2$  es CH, N o C sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;



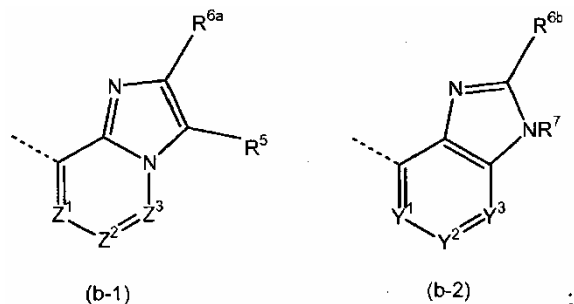
siempre que  $G^1$  y  $G^2$  no sean simultáneamente N;

$G^3$  es CH o N;

5  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;  $A^1$  es  $CR^3$  o N; en el que  $R^3$  es H, halo o alquiloxilo  $C_{1-4}$ ;

$A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno independientemente CH, CF o N; siempre que como máximo dos de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  sean N;

10  $Het^2$  es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2):



15  $Z^1$  es CH o N;

$Z^2$  es  $CR^{4a}$  o N;

$Z^3$  es CH o N; siempre que como máximo uno de  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  sea N;

20  $Y^1$  es CH o N;

$Y^2$  es  $CR^{4b}$  o N;

25  $Y^3$  es CH o N; siempre que como máximo uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  sea N;

$R^{4a}$  es H; halo; alquiloxilo  $C_{1-4}$ ; ciano; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; alquilcarbonilo  $C_{1-4}$ ; alquiloxycarbonilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y amino;

30  $R^{4b}$  es H; halo; alquiloxilo  $C_{1-4}$ ; ciano; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y amino;

35  $R^5$  es H; halo; ciano; alquiloxilo  $C_{1-4}$ ; alqueno  $C_{2-6}$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquiloxilo  $C_{1-4}$  y halo;

40  $R^{6a}$  es alquilo  $C_{2-6}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquiloxilo  $C_{1-6}$ , tetrahidropiraniilo, cicloalquiloxilo  $C_{3-7}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; alquilcarbonilo  $C_{1-4}$ ; tetrahidropiraniilo; Ar;  $R^8R^9N$ -carbonilo; o  $CH_2-O-Ar$ ;

45  $R^{6b}$  es alquilo  $C_{2-6}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquiloxilo  $C_{1-6}$ , tetrahidropiraniilo, cicloalquiloxilo  $C_{3-7}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$  sustituido con uno o más sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo;  $NR^8R^9$ ; tetrahidropiraniilo; O-Ar; alquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquilitio  $C_{1-6}$ ; Ar;  $CH_2-O-Ar$ ; S-Ar;  $NCH_3-Ar$ ; o  $NH-Ar$ ;

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

55 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^8R^9$ , morfolinilo, alquilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , ciano, alquilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; oxazolilo opcionalmente sustituido

con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>; o tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R<sup>8</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 cada R<sup>9</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

10 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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 restricciones siguientes:

15 (a) A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sean N;

(b) Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup>;

20 (c) R<sup>4a</sup> es H; halo; ciano; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>; alquioxycarbonilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y amino;

25 (d) R<sup>5</sup> es H; halo; alquioxilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

(e) R<sup>6a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar, alquioxilo C<sub>1-6</sub> y tetrahidropirano; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>; tetrahidropirano; Ar; o R<sup>9</sup>R<sup>9</sup>N-carbonilo;

30 (f) R<sup>6b</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidropirano y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con un sustituyente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; pirrolidinilo no sustituido; NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; tetrahidropirano; Ar; o CH<sub>2</sub>-O-Ar;

35 (g) cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; oxazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>; o tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

(h) cada R<sup>8</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>;

(i) cada R<sup>9</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>;

45 (j) R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

50 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 restricciones siguientes:

(a) R<sup>0</sup> es H o metilo;

55 (b) R<sup>1</sup> es H, metilo, isopropilo o metoximetilo;

(c) R<sup>2</sup> es metilo;

60 (d) G<sup>2</sup> es CH, N o C sustituido con metilo;

siempre que G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> no sean simultáneamente N;

(e) R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

65 (f) A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, F o metoxilo;

- (g)  $A^2$  es CH o N;
- 5 (h)  $A^3$  es CH;
- (i)  $A^4$  es CH o N;
- (j)  $Z^2$  es  $CR^{4a}$ ;
- 10 (k)  $R^{4a}$  es H; Br; Cl; F; ciano; ciclopropilo; metilcarbonilo; metoxicarbonilo; o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en F y amino;
- (l)  $R^{4b}$  es H; F; metoxilo; ciano; ciclopropilo; o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en F y amino;
- 15 (m)  $R^5$  es H; I; metoxilo; 1-propen-2-ilo; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metoxilo;
- (n)  $R^{6a}$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar, etoxilo y tetrahidropiranilo; ciclopropilo; metilcarbonilo; tetrahidropiranilo; Ar; o  $R^8R^9N$ -carbonilo;
- 20 (o)  $R^{6b}$  es alquilo  $C_{2-6}$  sustituido con uno o más sustituyentes F; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar, isopropiloxilo, tetrahidropiranilo y ciclopropilo; ciclopropilo; ciclopropilo sustituido con un sustituyente fenilo que está sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes Cl; pirrolidinilo no sustituido;  $NR^8R^9$ ; tetrahidropiranilo; Ar; o  $CH_2-O-Ar$ ;
- 25 (p) en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes F; oxazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metilo; o tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Cl;
- 30 (q) cada  $R^8$  es metilo;
- (r) cada  $R^9$  es metilo o 2-metil-propilo;
- 35 (s)  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metoxilo;
- y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 40 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 restricciones siguientes:
- 45 (a)  $Het^1$  es un heterociclo aromático de 5 miembros o 6 miembros, que tiene la fórmula (a-1) o (a-5); en particular (a-1);
- (b)  $R^0$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ; en particular H o metilo;
- (c)  $R^1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ; en particular H o metilo;
- 50 (d) X es O;
- (e)  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; en particular  $R^{10a}$  es H y  $R^{10b}$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; más en particular  $R^{10a}$  es H y  $R^{10b}$  es metilo;
- 55 (f)  $A^1$  es  $CR^3$  o N; en el que  $R^3$  es alquiloxilo  $C_{1-4}$ ; en particular  $R^3$  es metoxilo;
- (g)  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son CH;
- 60 (h)  $Het^2$  es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2); en particular (b-2);
- (i)  $Z^1$  y  $Z^3$  son CH;
- (j)  $Z^2$  es  $CR^{4a}$ ;
- 65 (k)  $R^{4a}$  es H o halo; en particular halo; más en particular fluoro;

(l)  $Y^1$  e  $Y^3$  son CH;

(m)  $Y^2$  es  $CR^{4b}$ ;

5

(n)  $R^{4b}$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ; en particular H o metoxilo;

(o)  $R^5$  es H o metilo; en particular H;

10

(p)  $R^{6a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ ;

(q)  $R^{6b}$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular fenilo sustituido con un sustituyente halo; más en particular fenilo sustituido con un sustituyente F; lo más en particular fenilo sustituido con un sustituyente F en la posición para.

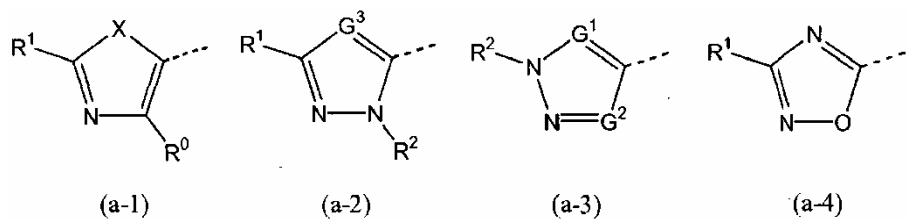
15

(r)  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; en particular metilo o isopropilo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4)



25

$R^0$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

30

$R^2$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es O o S;

35

$G^1$  es CH o N;  $G^2$  es CH, N o C sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;

siempre que  $G^1$  y  $G^2$  no sean simultáneamente N;

$G^3$  es CH o N;

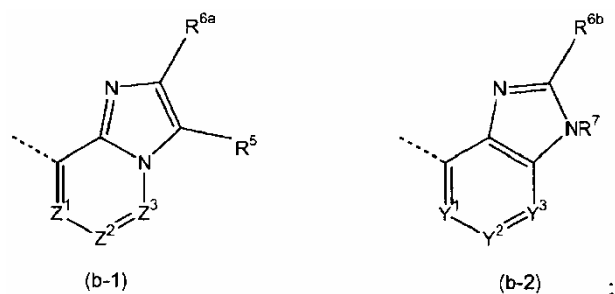
40

$A^1$  es  $CR^3$  o N; en el que  $R^3$  es H, halo o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno independientemente CH, CF o N; siempre que como máximo dos de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  sean N;

45

Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2):



$Z^1$  es CH o N;  $Z^2$  es  $CR^{4a}$ ;  $Z^3$  es CH;

$Y^1$  es CH o N;  $Y^2$  es  $CR^{4b}$ ;  $Y^3$  es CH;

$R^{4a}$  es H; halo; alquilo  $C_{1-4}$ ; ciano; o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

$R^{4b}$  es H; halo; alquilo  $C_{1-4}$ ; ciano; o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

$R^5$  es H; halo; ciano; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$  y halo;

$R^{6a}$  es alquilo  $C_{2-6}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquilo  $C_{1-6}$ , tetrahidropirano, cicloalquilo  $C_{3-7}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; tetrahidropirano; Ar; o  $CH_2-O-Ar$ ;

$R^{6b}$  es alquilo  $C_{2-6}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquilo  $C_{1-6}$ , tetrahidropirano, cicloalquilo  $C_{3-7}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo;  $NR^8R^9$ ; tetrahidropirano; O-Ar; alquilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ; Ar;  $CH_2-O-Ar$ ; S-Ar;  $NCH_3-Ar$  o  $NH-Ar$ ;

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

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^8R^9$ , morfolinilo, alquilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano, alquilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

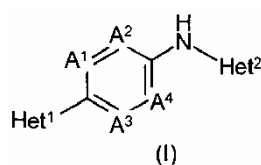
cada  $R^8$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

cada  $R^9$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^7$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquilo  $C_{1-4}$ ;

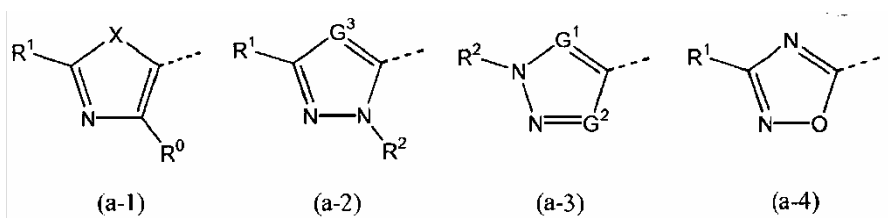
y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4)



$R^0$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^2$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es O o S;

G<sup>1</sup> es CH o N;

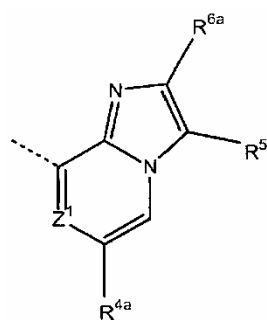
5 G<sup>2</sup> es CH, N o C sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>; siempre que G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> no sean simultáneamente N;

G<sup>3</sup> es CH o N;

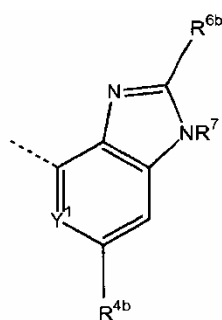
A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH, CF o N; siempre que no más de dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sean N;

Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1a) o (b-2a)



(b-1a)



(b-2a) ;

15

R<sup>4a</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo;

20 R<sup>4b</sup> es H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo;

R<sup>5</sup> es H; halo; ciano; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub> y halo;

25

R<sup>6a</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de piperidinilo, Ar, alquilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidropirano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; tetrahidropirano; Ar; o CH<sub>2</sub>-O-Ar;

30 R<sup>6b</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de piperidinilo, Ar, alquilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidropirano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; tetrahidropirano; O-Ar; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; Ar; CH<sub>2</sub>-O-Ar; S-Ar; NCH<sub>3</sub>-Ar o NH-Ar;

35 en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, halo y alquilo carbonilo C<sub>1-4</sub>;

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; o piridinilo opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo;

45 en la que R<sup>8</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

en la que R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, fenilo y alquilo C<sub>1-4</sub>;

50

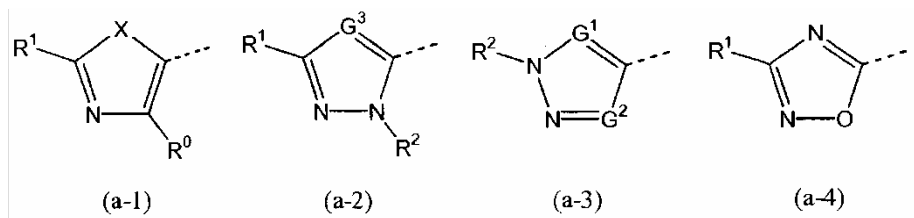
Z<sup>1</sup> es CH o N;

Y<sup>1</sup> es CH o N;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

5 Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4)



10 R<sup>0</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 X es O o S;

G<sup>1</sup> es CH;

20 G<sup>2</sup> es CH, o C sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

G<sup>3</sup> es CH;

A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sean N;

30 Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2); en la que Z<sup>1</sup> es CH o N; Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup>; Z<sup>3</sup> es CH; Y<sup>1</sup> es CH o N; Y<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup>; Y<sup>3</sup> es CH; R<sup>4a</sup> es H; halo; ciano; o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R<sup>4b</sup> es H; halo; ciano; o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 R<sup>6a</sup> es Ar; alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar, alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

40 R<sup>6b</sup> es Ar; alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar, alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; o CH<sub>2</sub>-O-Ar;

45 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-4</sub>;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

55 Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);

R<sup>0</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

- R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;
- X es O o S;
- 5 G<sup>1</sup> es CH;
- G<sup>2</sup> es CH o C sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 10 G<sup>3</sup> es CH;
- A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- A<sup>2</sup> es CH o N;
- 15 A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son CH;
- Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2); en la que Z<sup>1</sup> es CH o N; Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup>; Z<sup>3</sup> es CH; Y<sup>1</sup> es CH o N; Y<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup>; Y<sup>3</sup> es CH;
- 20 R<sup>4a</sup> es H o halo;
- R<sup>4b</sup> es H, halo, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- R<sup>5</sup> es H, o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 25 R<sup>6a</sup> es Ar; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un Ar;
- R<sup>6b</sup> es Ar; alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ar; o CH<sub>2</sub>-O-Ar,
- 30 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 35 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que
- 40 Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);
- R<sup>0</sup> es H o metilo;
- 45 R<sup>1</sup> es H o metilo;
- R<sup>2</sup> es metilo;
- X es O o S;
- 50 G<sup>1</sup> es CH;
- G<sup>2</sup> es CH, o C sustituido con metilo;
- 55 G<sup>3</sup> es CH;
- A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, F o metoxilo;
- A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> son CH o N; siempre que como máximo dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sean N;
- 60 A<sup>4</sup> es CH;
- Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2); en la que Z<sup>1</sup> es CH o N; Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup>; Z<sup>3</sup> es CH; Y<sup>1</sup> es CH o N; Y<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup>; Y<sup>3</sup> es CH;
- 65 R<sup>4a</sup> es H, Br, F, ciano o CF<sub>3</sub>;



- R<sup>4b</sup> es H, F, ciano, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;
- 5 R<sup>5</sup> es H o CH<sub>3</sub>;
- R<sup>6a</sup> es Ar; etilo; o metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquioxilo C<sub>1-3</sub> y Ar;
- 10 R<sup>6b</sup> es Ar; 3,3,3-trifluoropropilo; ciclopropilmetilo; metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ar; o CH<sub>2</sub>-O-Ar;
- en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, CN, metilo, 2-propilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometilo;
- 15 R<sup>7</sup> es metilo, 2-propilo, terc-butilo o etilo opcionalmente sustituido con un metoxilo;
- y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos
- 20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que
- Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);
- 25 R<sup>0</sup> es H o metilo;
- R<sup>1</sup> es H o metilo;
- R<sup>2</sup> es metilo;
- 30 X es O o S;
- G<sup>1</sup> es CH;
- 35 G<sup>2</sup> es CH, o C sustituido con metilo;
- G<sup>3</sup> es CH;
- A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, F o metoxilo;
- 40 A<sup>2</sup> es CH o N
- A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son CH;
- 45 Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2); en la que Z<sup>1</sup> es CH o N; Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup>; Z<sup>3</sup> es CH; Y<sup>1</sup> es CH o N; Y<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup>; Y<sup>3</sup> es CH;
- R<sup>4a</sup> es H o Br;
- 50 R<sup>4b</sup> es H, F, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;
- R<sup>5</sup> es H, o CH<sub>3</sub>;
- R<sup>6a</sup> es Ar; o metilo opcionalmente sustituido con un Ar;
- 55 R<sup>6b</sup> es Ar; 3,3,3-trifluoropropilo; ciclopropilmetilo; metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ar; o CH<sub>2</sub>-O-Ar;
- en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, metilo, 2-propilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometilo;
- 60 R<sup>7</sup> es metilo, 2-propilo, terc-butilo o etilo opcionalmente sustituido con un metoxilo;
- 65 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros, que tiene la fórmula (a-1);

R<sup>0</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

X es O;

A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, F o alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son CH;

Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-2); en la que Y<sup>1</sup> es CH o N; Y<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup>; Y<sup>3</sup> es CH;

R<sup>4b</sup> es H, F o CF<sub>3</sub>;

R<sup>6b</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y metoxilo;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros, que tiene la fórmula (a-1);

R<sup>0</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

X es O;

A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup>; en la que R<sup>3</sup> es alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son CH;

Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-2); en la que Y<sup>1</sup> es CH; Y<sup>2</sup> es CH; Y<sup>3</sup> es CH;

R<sup>6b</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

R<sup>6a</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquioxilo C<sub>3-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar; o CH<sub>2</sub>-O-Ar;

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

R<sup>6b</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquioxilo C<sub>3-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar; o CH<sub>2</sub>-O-Ar;

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6a</sup> es isobutilo; ciclopropilmetilo; 3,3,3-trifluoropropilo; alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido con metoxilo; CH<sub>2</sub>-O-Ar; o Ar;

10 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6b</sup> es isobutilo; ciclopropilmetilo; 3,3,3-trifluoropropilo; alquilo C<sub>2-4</sub> sustituido con metoxilo; CH<sub>2</sub>-O-Ar; o Ar;

20 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6a</sup> es Ar;

25 en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6a</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

35 en particular fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, metoxilo, metilo y trifluorometilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6b</sup> es Ar;

40 en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6b</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

50 en particular alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, metoxilo, metilo y trifluorometilo.

55 En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>4a</sup> es H, halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> o metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular H o halo; más en particular H o F.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>4a</sup> es H, halo, metilo, ciano o trifluorometilo.

60 En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>4b</sup> es H, halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> o metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular H, halo o alquioxilo C<sub>1-4</sub>; más en particular H, F o metoxilo.

65 En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>4b</sup> es H, halo, metilo, ciano o trifluorometilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y alquiloxilo C<sub>1-4</sub>.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>8</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>; y en la que R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

10 En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>5</sup> es H o metilo;

15 R<sup>6a</sup> es fenilo sustituido en una posición meta y está opcionalmente sustituido además en otras posiciones.

En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>5</sup> es H o metilo;

20 R<sup>6a</sup> es fenilo sustituido en una posición orto y está opcionalmente sustituido además en otras posiciones.

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

25 R<sup>5</sup> es H o metilo;

R<sup>6a</sup> es fenilo sustituido en la posición para y está opcionalmente sustituido además en otras posiciones.

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

30 R<sup>5</sup> es H o metilo;

R<sup>6a</sup> es fenilo sustituido con F en la posición para y está opcionalmente sustituido además en otras posiciones.

35 En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>5</sup> es H;

R<sup>6a</sup> es metilo sustituido con fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6b</sup> es fenilo sustituido en una posición meta y está opcionalmente sustituido además en otras posiciones.

45 En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6b</sup> es fenilo sustituido en una posición orto y está opcionalmente sustituido además en otras posiciones.

En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6b</sup> es fenilo sustituido en la posición para y está opcionalmente sustituido además en otras posiciones.

50 En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6b</sup> es fenilo sustituido con F en la posición para y está opcionalmente sustituido además en otras posiciones.

En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>6b</sup> es metilo sustituido con fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo.

60 En una realización, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que uno de R<sup>0</sup> y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, y uno de R<sup>0</sup> y R<sup>1</sup> es H; en particular uno de R<sup>0</sup> y R<sup>1</sup> es metilo, y uno de R<sup>0</sup> y R<sup>1</sup> es H.

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

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

que Het<sup>1</sup> es (a-1) y X es O.

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

5 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het<sup>1</sup> es (a-1) y X es S.

10 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, F o metoxilo.

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

15 A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquiloilo C<sub>1-4</sub>; en particular R<sup>3</sup> es H, F o alquiloilo C<sub>1-4</sub>; más en particular R<sup>3</sup> es H, F o metoxilo; lo más en particular R<sup>3</sup> es metoxilo;

A<sup>2</sup> es CH, CF o N; en particular CH o N;

20 A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son CH o N; siempre que como máximo dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sean N.

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

25 A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquiloilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>2</sup> es CH, CF o N; en particular CH o CF; más en particular CH;

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son CH.

30 En una realización siguiente, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A<sup>1</sup> es N y A<sup>2</sup> es CH.

35 En una realización siguiente, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A<sup>2</sup> es CH cuando A<sup>1</sup> es N.

En una realización siguiente, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que como máximo uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> es N.

40 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het<sup>1</sup> tiene la fórmula (a-1).

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het<sup>1</sup> tiene la fórmula (a-2).

45 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het<sup>1</sup> tiene la fórmula (a-3).

50 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het<sup>1</sup> tiene la fórmula (a-4).

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het<sup>1</sup> tiene la fórmula (a-5).

55 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het<sup>2</sup> tiene la fórmula (b-1).

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het<sup>2</sup> tiene la fórmula (b-2).

60 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y<sup>1</sup> es CH.

65 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y<sup>1</sup> es N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que  $Z^1$  es CH.

5 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que  $Z^1$  es N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que  $Z^2$  es  $CR^{4a}$ .

10 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que  $Z^2$  es N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que uno de  $Z^2$  y  $Z^3$  es N, o en los que uno de  $Y^2$  e  $Y^3$  es N.

15 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que alquilo  $C_{1-6}$  está restringido a alquilo  $C_{1-4}$ .

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

- 20 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
*N*-[4-(2,4-dimetil-5-oxazolil)-3-metoxifenil]-2-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 25 *N*-[4-(2,4-dimetil-5-oxazolil)-3-metoxifenil]-3-metil-2-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 30 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)fenil]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[4-(2,4-dimetil-5-tiazolil)-3-metoxifenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amida,  
 35 *N*-[4-(1,3-dimetil-1-*H*-pirazol-4-il)-3-metoxifenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-tiazolil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 40 *N*-[4-(2,4-dimetil-5-oxazolil)-3-metoxifenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)fenil]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 45 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[5-(4-metil-5-oxazolil)-2-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 50 *N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 55 2-((3-clorofenil)-1-metil-*N*-[5-(4-metil-5-oxazolil)-2-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-cloro-3-metoxifenil)-1-metil-*N*-[5-(4-metil-5-oxazolil)-2-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-[4-etoxi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 60 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 65 1-((1,1-dimetiletil)-2-(4-fluorofenil)-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,

- 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 5 *N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(2-metilfenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((2-fluoro-4-metilfenil)-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 10 *N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((2,4-difluorofenil)-*N*-[3-metoksi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 15 1-((2-metoxietil)-*N*-[3-metoksi-4-(2-metil-5-tiazolil)fenil]-2-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[3-metoksi-4-(2-metil-5-tiazolil)fenil]-2-(2-metilfenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 20 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoksi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-(1-metiletil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoksi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 25 2-((4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((2-fluoro-4-metilfenil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 30 2-((2-clorofenil)-3-metil-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((5-metoksi-2-metilfenil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 35 2-[(4-fluorofenil)metil]-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 2-((5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoksi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 40 *N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((3-metoxifenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 45 2-((4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[5-(2-metil-5-oxazolil)-2-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoksi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-6-(trifluorometil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 50 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoksi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-(1-metiletil)-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(5-metoksi-2-metilfenil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 55 *N*-[3-fluoro-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((2,4-difluorofenil)-1-metil-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 60 2-((2,4-difluorofenil)-*N*-[3-metoksi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 2-((2,4-difluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 65 6-fluoro-2-(3-metoxifenil)-1-metil-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,

- 2-((4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1,6-dimetil-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 5 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1,6-dimetil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 6-bromo-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina,  
 1-metil-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2-(fenoximetil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 10 2-((4-cloro-3-metoxifenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 15 2-((ciclopropilmetil)-1-etil-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[3-fluoro-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((ciclopropilmetil)-*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 20 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-tiazolil)fenil]-1-(1-metiletil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1-metil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 25 2-((2,4-difluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-tiazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-3-metil-3-*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-amina,  
*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-6-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 30 *N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-metil-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[4-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)fenil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 35 8-[[3-fluoro-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-*N,N*-dimetil-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida,  
 6-fluoro-2-(3-metoxifenil)-1-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2,3-dimetil-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 40 *N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-metil-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina,  
 6-bromo-2-metil-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina,  
 45 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-*N,N*-dimetil-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida,  
 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-6-(trifluorometil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 1-metil-2-[(1-metiletoxi)metil]-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 50 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[6-(1-metil-1-*H*-pirazol-4-il)-3-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2,3-dimetil-*N*-[4-[2-(1-metiletil)-5-oxazolil]fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 55 *N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2,3-dimetil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 1-[8-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-etanona,  
*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 60 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1,6-dimetil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonitrilo,  
 65 *N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-metil-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina,



*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-metil-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina,  
 6-fluoro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-2-(1-pirrolidinil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 5 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 6-fluoro-1-metil-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(1-pirrolidinil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 6-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 10 2-((4-fluoro-2-metilfenil)-8-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonitrilo,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-3-metil-3-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-amina,  
 15 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-3-metil-3-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-amina,  
*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1,6-dimetil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 1-metil-2-(4-metil-5-oxazolil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-6-(trifluorometil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 20 2-((3-metoxifenil)-1,6-dimetil-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[5-(2-metil-5-oxazolil)-2-pirimidinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 25 *N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-1,6-dimetil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 2-((3-metoxifenil)-1-metil-4-[[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]amino]-1-*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina,  
 30 6-fluoro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(2-metilpropil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-7-[[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-3-metil-3-*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carbonitrilo,  
 35 1-metil-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(tetrahidro-2-*H*-piran-4-il)-6-(trifluorometil)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[4-(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)fenil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-6-metoxi-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 40 *N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-(1-metiletil)-2-(tetrahidro-2-*H*-piran-4-il)-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-3,5-dimetil-3-*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-amina,  
 45 4-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-2-(3-metoxifenil)-1-metil-1-*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[5-(1-metil-1-*H*-pirazol-5-il)-2-piridinil]-1-*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((etoximetil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 50 2-((4-fluoro-2-metilfenil)-8-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-metanamina,  
*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1,6-dimetil-2-(tetrahidro-2-*H*-piran-4-il)-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 55 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-3-metil-3-*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-3-(1-metiletenil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 6-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 60 2-((4-fluorofenil)-3-(1-metiletil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-4-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-1-metil-1-*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
 65 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-2-(2-metilpropil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonitrilo,

- N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1,6-dimetil-2-[3-(1-metiletoxi)fenil]-1 *H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
6-fluoro-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(2-metilpropil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
5 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[6-(2-metil-5-tiazolil)-3-piridinil]-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
6-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-((4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-6-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
10 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
2-((3-metoxifenil)-3-metil-*N*-[4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
15 6-fluoro-*N*<sup>4</sup>-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-*N*<sup>2</sup>,1-dimetil-*N*<sup>2</sup>-(2-metilpropil)-1 *H*-bencimidazol-2,4-diamina,  
*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-((4-fluorofenil)-4-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-1-metil-1 *H*-bencimidazol-6-metanamina,  
20 *N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-((4-fluorofenil)-1-metil-4-[[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]amino]-1 *H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
25 6-ciclopropil-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina,  
2-((3-clorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
2-((4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
30 2-((2-clorofenil)-6-fluoro-1-metil-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
2-((2-clorofenil)-1-metil-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1 *H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
35 *N*-[4-(2,4-dimetil-5-oxazolil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
2-((4-fluorofenil)-1-metil-4-[[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]amino]-1 *H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
6-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
40 2-((2-clorofenil)-1-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1 *H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-3-metil-5-(1-metiletil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-amina,  
45 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
2-((2-clorofenil)-6-fluoro-1-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
50 6-cloro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-((5-cloro-2-tienil)-1-(1-metiletil)-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
55 *N*-[6-(2,4-dimetil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
2-((2-clorofenil)-*N*-[6-(2,4-dimetil-5-oxazolil)-3-piridinil]-6-fluoro-1-metil-1 *H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-3-(3-metoxipropil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
60 2-((4-fluorofenil)-3-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-amina,  
2-((4-fluorofenil)-3-yodo-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
65 3-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,

éster metílico del ácido 8-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-2-(2-metilpropil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico,

- 5 *N*-[4-(2,4-dimetil-5-oxazolil)-3-metoxifenil]-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[4-(2,4-dimetil-5-oxazolil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
2-ciclopropil-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
10 2-ciclopropil-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
15 6-fluoro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-((4-fluorofenil)-3-(metoximetil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-1-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
20 *N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-[1-(4-clorofenil)etil]-1-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
2-((2-clorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
25 2-((2-clorofenil)-1,6-dimetil-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
6-cloro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[6-(5-metil-4-oxazolil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina,  
30 1-[8-[[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-2-(2-metilpropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]-etanonaa,  
2-((4-fluorofenil)-3-(2-metoxietil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-((4-fluorofenil)-*N*-[4-[2-(metoximetil)-5-oxazolil]fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
35 2-((2-clorofenil)-3-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-metil-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
40 2-((4-fluorofenil)-3-metil-5-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-amina,  
2-((4-fluorofenil)-3-metoxi-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-((5-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-amina,  
45 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
50 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
55 2-((2-clorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-3-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
60 2-((4-fluorofenil)-1,6-dimetil-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
2-((4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
2-((2-clorofenil)-3-metil-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
65 2-((4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxi-2'-metil[3,4'-bipiridin]-6-il)-1-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-4-amina,

- 2-((4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxi-2'-metil[3,4'-bipiridin]-6-il)-1-metil-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((2-clorofenil)-*N*-(2-metoxi-2'-metil[3,4'-bipiridin]-6-il)-3-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
 5 2-((4-fluorofenil)-*N*-[6-metoxi-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-piridinil]-1-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[6-metoxi-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
 10 *N*-[4-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
 15 2-((2-clorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-3-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina,  
*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-1,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina,  
 20 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[6-(2-metil-4-piridinil)-3-piridazinil]-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-1,6-dimetil-*N*-[6-(2-metil-4-piridinil)-3-piridazinil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina, y  
 2-((4-fluorofenil)-1-metil-*N*-[4-(4-piridinil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-amina, incluyendo cualquier forma  
 25 estereoquímicamente isomérica de los mismos,

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

- 30 En una realización, preferiblemente dicho compuesto de fórmula (I) es 2-(4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-4-amina, incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

- 35 En una realización, preferiblemente dicho compuesto de fórmula (I) es 2-(4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-4-amina, incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

- 40 En una realización, preferiblemente dicho compuesto de fórmula (I) es 2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1*H*-bencimidazol-4-amina, incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo

- 45 En una realización, preferiblemente dicho compuesto de fórmula (I) es 2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1*H*-bencimidazol-4-amina.

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

- 45 2-((4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
 6-fluoro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(2-metilpropil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina.HCl,  
 50 2-((4-fluorofenil)-6-metoxi-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-4-amina,  
 55 2-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-4-amina,

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

- 60 En los párrafos anteriores, las características de una realización pueden combinarse con las características de otra realización o combinaciones de realizaciones.

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

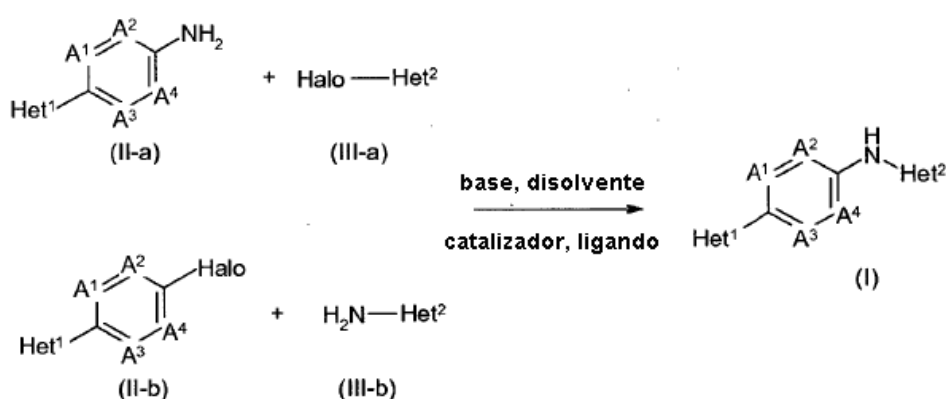
and Sons, 1999.

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. Se preparan generalmente 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 de síntesis habituales usados comúnmente por los expertos en la técnica de la química orgánica.

Se muestra a continuación la preparación general de algunos ejemplos típicos:

#### Procedimiento experimental 1

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) tal como se expone a continuación en el esquema 1 en el que todas las variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento:



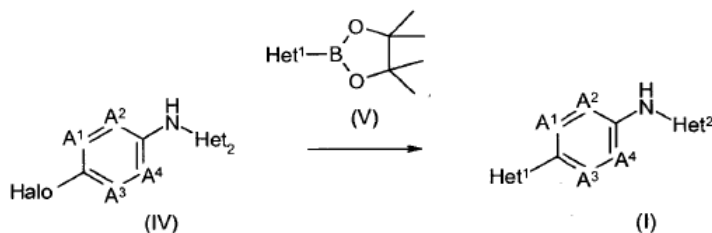
#### Esquema 1

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante una reacción de acoplamiento entre productos intermedios de fórmulas (II-a) y (III-a) o entre productos intermedios de fórmulas (II-b) y (III-b), en los que halo se define como Cl, Br o I y en los que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. Esta reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o *tert*-butóxido de sodio. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *tert*-butanol o dioxano. La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema de catalizador que comprende un catalizador adecuado tal como acetato de paladio (II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) o tris(dibencilideno)acetato de paladio ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) y un ligando tal como (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis[difenilfosfina] (Xantphos), [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP), o dicitclohexil[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 argón. La velocidad de reacción y el rendimiento pueden potenciarse mediante calentamiento asistido por microondas.

En un procedimiento alternativo, que sólo es válido cuando  $\text{Y}^1$ ,  $\text{Y}^3$ ,  $\text{Z}^1$  o  $\text{Z}^3$  es N en la definición de  $\text{Het}^2$ , puede prepararse un compuesto de fórmula (I) en la que  $\text{Y}^1$ ,  $\text{Y}^3$ ,  $\text{Z}^1$  o  $\text{Z}^3$  es N, mediante una sustitución nucleofílica aromática entre productos intermedios de fórmulas (II-a) y (III-a). Esta reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o diisopropiletilamina. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, DMF o  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Esta reacción también puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de HCl o ácido metanosulfónico. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, 2-propanol. La velocidad de reacción y el rendimiento pueden potenciarse mediante calentamiento asistido por microondas.

#### Procedimiento experimental 2

También pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (IV) y un producto intermedio de fórmula (V) según el esquema 2 en los que halo se define como Cl, Br o I y en los que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.



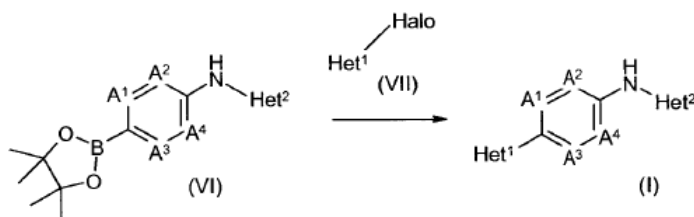
Esquema 2

- 5 En el esquema 2, el producto intermedio de fórmula (V) puede estar disponible comercialmente o puede prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica. La reacción de acoplamiento se realiza en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o  $\text{NaOH}$ . La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tolueno, DMF o dioxano. La reacción se realiza normalmente en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ). La agitación, presión y/o temperaturas elevadas (por ejemplo de entre  $70\text{-}140^\circ\text{C}$ ) pueden potenciar la velocidad de la reacción.
- 10 Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno o argón.

15 Alternativamente, el derivado de éster de picanol de ácido borónico de fórmula (V) puede reemplazarse por el derivado de ácido borónico correspondiente.

### Procedimiento experimental 3

- 20 Alternativamente, también pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (VI) y un producto intermedio de fórmula (VII) según el esquema 3 en los que halo se define como Cl, Br o I y en los que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente.



Esquema 3

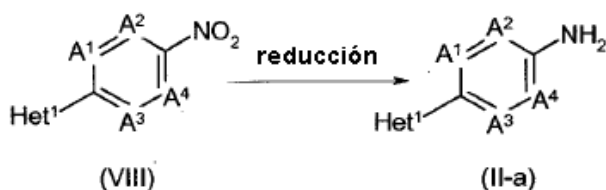
En el esquema 3, los productos intermedios de fórmula (VII) pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica. Las condiciones de reacción son análogas a las condiciones de reacción descritas en el procedimiento experimental 2.

30

### Procedimiento experimental 4

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (II-a) mediante la reducción de un producto intermedio de fórmula (VIII) tal como se muestra en el esquema 4, en el que todas las variables son tal como se definieron anteriormente.

35



Esquema 4

40

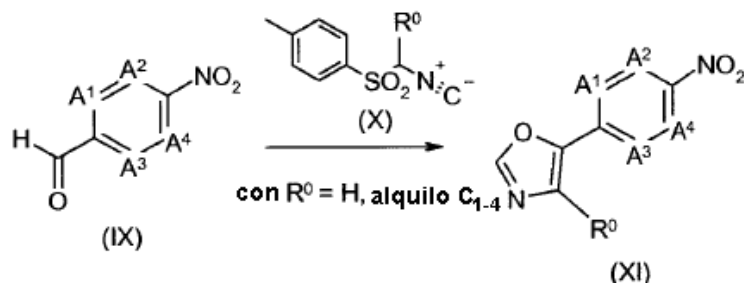
La reducción de (VIII) en (II-a) puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales tales como, por ejemplo,

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 SnCl<sub>2</sub> y ácido tal como un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similar) o un ácido orgánico (ácido acético o similar)], u otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en la amina correspondiente.

5

#### Procedimiento experimental 5

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VIII) en el que Het<sup>1</sup> está restringido a oxazol sustituido con R<sup>0</sup> en la posición 4, denominado por el presente documento el producto intermedio de fórmula (XI), mediante una reacción de condensación de un producto intermedio de fórmula (X) con un producto intermedio de fórmula (IX) tal como se ilustra en el esquema 5. El producto intermedio (IX) puede estar disponible comercialmente o puede prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica. Esta reacción de condensación se realiza en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o etóxido de sodio (NaOEt). La reacción puede realizarse en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol (MeOH) o etanol (EtOH). La agitación y/o temperaturas elevadas (por ejemplo de entre 70-110°C) pueden potenciar la velocidad de la reacción. En el esquema 5, todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento.



20

Esquema 5

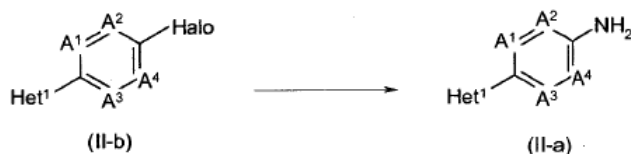
Alternativamente, la reacción descrita en el esquema 5 también puede realizarse con un derivado de benzaldehído del producto intermedio de fórmula (IX) en el que NO<sub>2</sub> está reemplazado por Cl, Br, I, o NH-Het<sup>2</sup>.

25

#### Procedimiento experimental 6

También puede prepararse un producto intermedio de fórmula (II-a) mediante la conversión del sustituyente halo en un producto intermedio de fórmula (II-b) en un grupo amino, o una funcionalidad de amino enmascarada o protegida que puede convertirse posteriormente en un grupo amino, según el esquema 6 usando condiciones de reacción bien conocidas por los expertos en la técnica. En el esquema 6, halo se define como Cl, Br o I, y todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento.

30

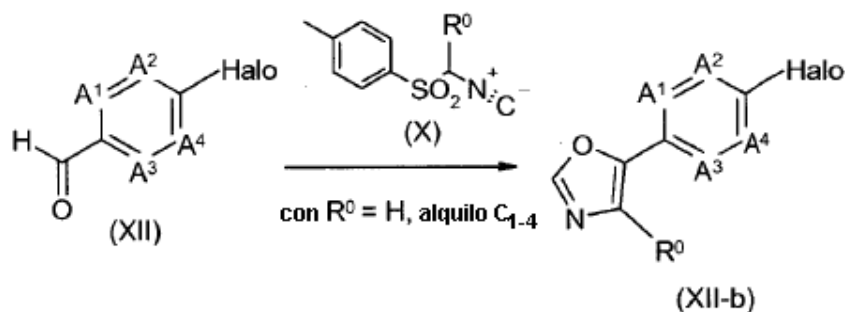


35

Esquema 6

Puede prepararse el producto intermedio de fórmula (II-b), en el que Het<sup>1</sup> está limitado a oxazol sustituido con R<sup>0</sup>, denominado por el presente documento el producto intermedio de fórmula (XII-b), según el protocolo de síntesis que se usó para la síntesis del producto intermedio (XI), partiendo de un producto intermedio de fórmula (XII):

40



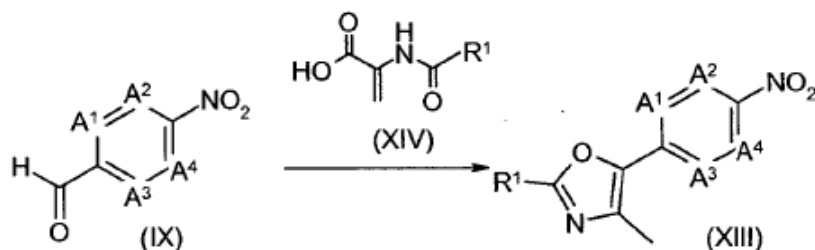
El producto intermedio de fórmula (XII) está disponible comercialmente o puede prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica.

5

#### Procedimiento experimental 7

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VIII) en el que Het<sup>1</sup> está restringido a oxazol sustituido con R<sup>1</sup> en la posición 2 y CH<sub>3</sub> en la posición 4, denominado por el presente documento un producto intermedio de fórmula (XIII), mediante una reacción de condensación de un producto intermedio de fórmula (XIV) con un producto intermedio de fórmula (IX) según el esquema 7 en el que todas las variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. Ambos productos intermedios pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica. Esta reacción de condensación normalmente puede realizarse en un disolvente tal como piridina. La agitación y/o temperaturas elevadas (por ejemplo de entre 70-110°C) pueden potenciar la velocidad de la reacción.

15



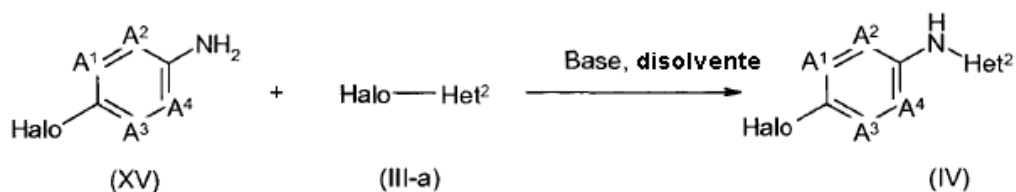
#### *Esquema 7*

20

#### Procedimiento experimental 8

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (IV) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XV) y un producto intermedio de fórmula (III-a), tal como se muestra en el esquema 8 en el que halo se define como Cl, Br o I y en el que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. Esta reacción puede realizarse por analogía al protocolo de síntesis descrito en el procedimiento experimental 1.

25



30

#### *Esquema 8*

#### Procedimiento experimental 9

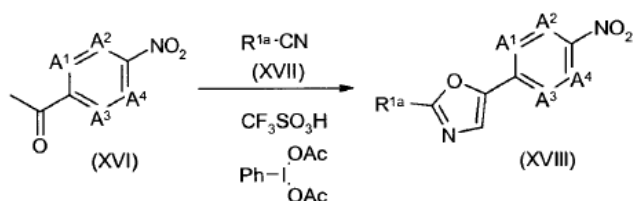
Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VIII) en el que Het<sup>1</sup> está restringido tal como se muestra en el esquema 9, denominado por el presente documento un producto intermedio de fórmula (XVIII), mediante la condensación de un producto intermedio de fórmula (XVII) con un producto intermedio de fórmula (XVI) que se

35



activa con diacetato de yodobenceno en presencia de ácido trifluorometanosulfónico. La agitación y/o temperaturas elevadas (por ejemplo de entre 70-100°C) pueden potenciar la velocidad de reacción. En el esquema 9, R<sup>1a</sup> se define como alquilo C<sub>1-4</sub> y todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento.

5



Esquema 9

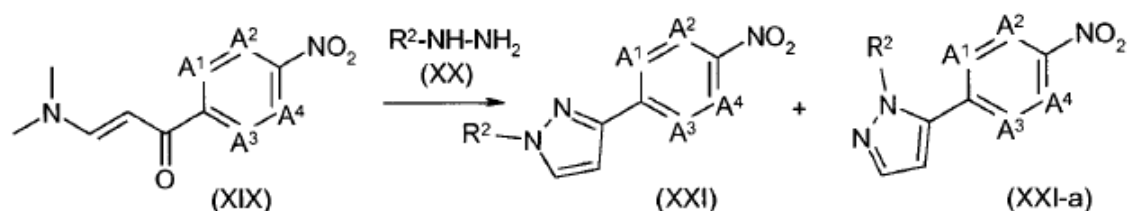
- 10 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XVIII) en el que NO<sub>2</sub> está reemplazado por Cl o Br, a partir de un producto intermedio de fórmula (XVI) en el que NO<sub>2</sub> está reemplazado por el halógeno correspondiente (Cl o Br, respectivamente).

#### Procedimiento experimental 10

15

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VIII) en el que Het<sup>1</sup> está restringido tal como se muestra en el esquema 10, denominado por el presente documento un producto intermedio de fórmula (XXI), mediante la condensación de un producto intermedio de fórmula (XIX) con un producto intermedio de fórmula (XX) tal como se muestra en el esquema 10 en el que todas las variables son tal como se definieron anteriormente. Normalmente, la reacción puede realizarse en ácido acético. La agitación y/o temperaturas elevadas (hasta 90°C) pueden potenciar la velocidad de la reacción.

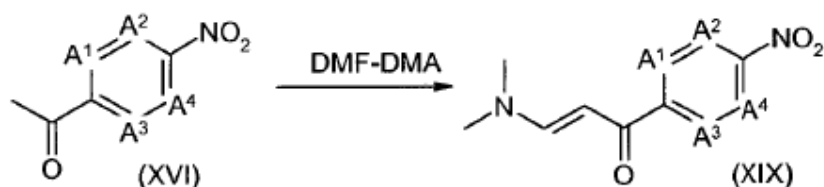
20



Esquema 10

#### Procedimiento experimental 11

- 30 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XIX) mediante la condensación de dimetilformamida-dimetilacetil (DMF-DMA) con un producto intermedio de fórmula (XVI) tal como se representa en el esquema 11. La agitación y/o temperaturas elevadas (por ejemplo de entre 70-110°C) pueden potenciar la velocidad de la reacción.

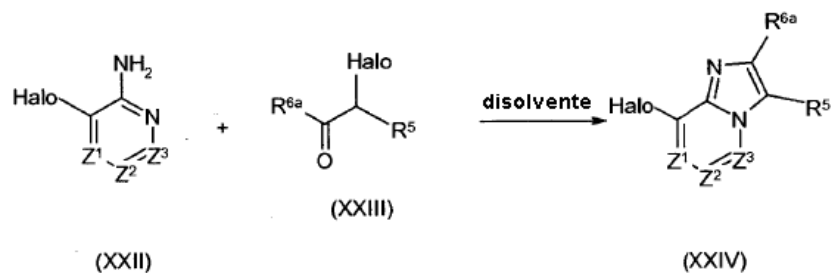


Esquema 11

#### Procedimiento experimental 12

- 40 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (III-a) en el que Het<sup>2</sup> está restringido para dar como resultado un producto intermedio de fórmula (XXIV), mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (XXII) y un producto intermedio de fórmula (XXIII) tal como se ilustra en el esquema 12, en el que halo está restringido a Br y Cl, y en el que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, EtOH o n-butanol, o mezclando los reactivos sin presencia de un disolvente. La reacción puede llevarse a cabo

convenientemente a temperaturas elevadas que oscilan entre 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. La velocidad de reacción y el rendimiento pueden potenciarse mediante calentamiento asistido por microondas.



5

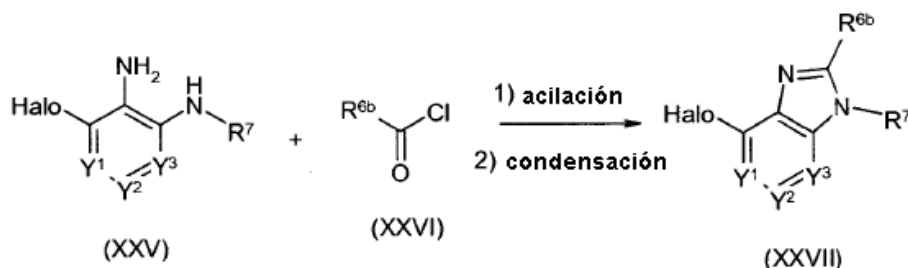
Esquema 12

Procedimiento experimental 13

10

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (III-a) en el que Het<sup>2</sup> está restringido para dar como resultado un producto intermedio de fórmula (XXVII) en el que R<sup>6b</sup> es carbono unido al heterociclo de bencimidazol, mediante una acilación de un producto intermedio de fórmula (XXV) con un producto intermedio de fórmula (XXVI) seguido por una reacción de condensación para proporcionar (XXVII), según el esquema 13 en el que halo está restringido a Br, Cl y I y en el que todos los demás sustituyentes son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. La reacción de acilación puede llevarse a cabo en un disolvente tal como piridina o un disolvente inerte para la reacción tal como DMF en presencia de una base tal como trietilamina (Et<sub>3</sub>N). La reacción de condensación posterior puede llevarse a cabo calentando el producto acilado en bruto en un disolvente tal como ácido acético.

15



20

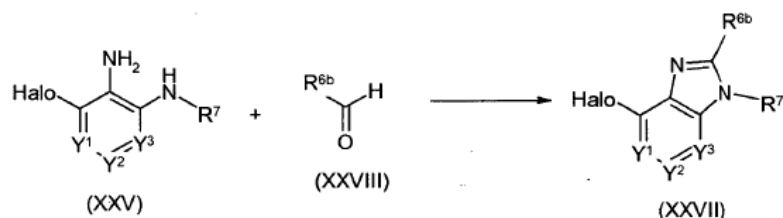
Esquema 13

Procedimiento experimental 14

25

Alternativamente, también puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XXVII) en el que R<sup>6b</sup> es carbono unido al heterociclo de bencimidazol mediante el tratamiento de un producto intermedio (XXV) con un aldehído de fórmula (XXVIII). La reacción puede realizarse en presencia de metabisulfito de sodio en un disolvente inerte para la reacción tal como N,N-dimetilacetamida (DMA) según el esquema 14 en el que halo está restringido a Br, Cl y I y en el que todos los demás sustituyentes son tal como se definieron anteriormente en el presente documento.

30



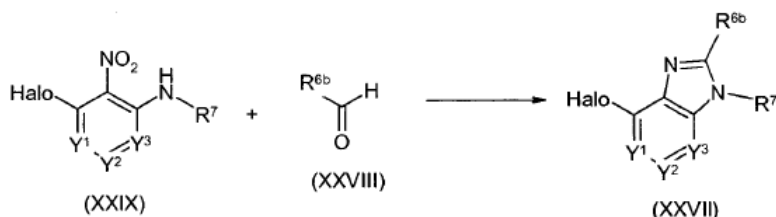
35

Esquema 14

Procedimiento experimental 15

Alternativamente, también puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XXVII) en el que R<sup>6b</sup> es carbono unido al heterociclo de bencimidazol mediante el tratamiento de un producto intermedio (XXIX) con un aldehído de

fórmula (XXVIII) en presencia de ditionito de sodio en un disolvente inerte para la reacción tal como EtOH según el esquema 15 en el que halo está restringido a Br, Cl y I y en el que todos los demás sustituyentes son tal como se definieron anteriormente en el presente documento.



5

Esquema 15

Para un producto intermedio de fórmula (XXVII) en el que R<sup>7</sup> es H, puede introducirse un R<sup>7</sup> alternativo mediante N-alquilación, lo que conduce predominantemente a un producto intermedio de fórmula (XXVII) en el que R<sup>7</sup> es un sustituyente tal como se definió anteriormente, excepto hidrógeno.

10

#### Procedimiento experimental 16

15 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XXV) mediante la reducción de un producto intermedio (XXIX) tal como se muestra en el esquema 16 a continuación, en el que halo está restringido a Br, Cl y I y en el que todos los demás sustituyentes son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. La reducción de (XXIX) en (XXV) puede llevarse a cabo 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 SnCl<sub>2</sub> y ácido tal como un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similar) o un ácido orgánico (ácido acético o similar)], u otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en la amina correspondiente.

20



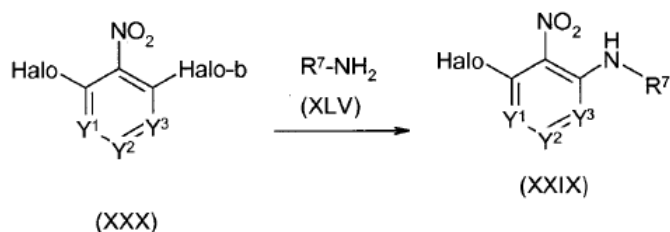
25

Esquema 16

#### Procedimiento experimental 17

30 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XXIX) mediante una reacción de sustitución de un producto intermedio de fórmula (XXX) con un producto intermedio de fórmula (XLV) tal como se muestra en el esquema 17 a continuación, en el que halo está restringido a Br, Cl y I, halo-b se define como F, Cl, o Br, y en el que todos los demás sustituyentes son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. Los productos intermedios de fórmula (XLV) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica.

35



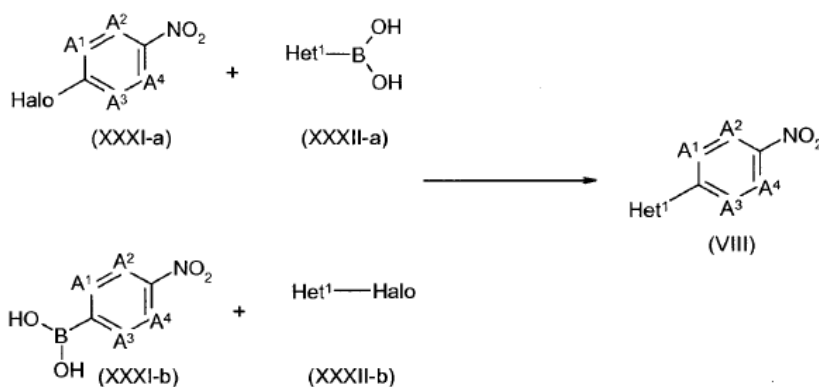
40

Esquema 17

#### Procedimiento experimental 18

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VIII), mediante una reacción de acoplamiento entre productos

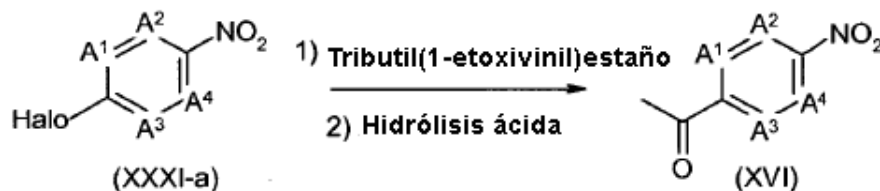
intermedios de fórmulas (XXXI-a) y (XXXII-a) o entre productos intermedios de fórmulas (XXXI-b) y (XXXII-b). Esta reacción se muestra en el esquema 18 en el que halo está restringido a Br, Cl y I y en el que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. En el esquema 18, los productos intermedios de fórmulas (XXXI-a), (XXXI-b), (XXXII-a) y (XXXII-b) pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica. La reacción de acoplamiento se realiza en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o  $\text{NaOH}$ . La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tolueno, DMF o tetrahidrofurano (THF). La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema de catalizador que comprende un catalizador adecuado tal como acetato de paladio (II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) y un ligando tal como trifenilfosfina. La agitación, presión y/o temperaturas elevadas (por ejemplo de entre  $70\text{-}140^\circ\text{C}$ ) pueden potenciar la velocidad de la reacción. Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno o argón. En lugar de ácidos borónicos (XXXII-a) o (XXXI-b), pueden usarse los ésteres de boronato correspondientes, tales como ésteres picanólicos.



Esquema 18

Procedimiento experimental 19

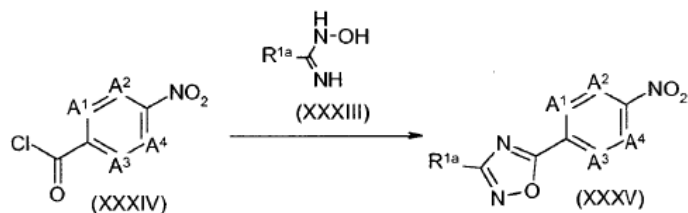
Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XVI) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XXXI-a) y tributil(1-etoxivinil)estaño según el esquema 19 en el que halo se define como Br, Cl o I y en el que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente. En el esquema 19, un producto intermedio de fórmula (XXXI-a) puede estar disponible comercialmente o puede prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tolueno o DMF. La reacción se realiza normalmente en presencia de un catalizador tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . La agitación, presión y/o temperaturas elevadas (por ejemplo de entre  $70\text{-}140^\circ\text{C}$ ) pueden potenciar la velocidad de la reacción. Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno o argón. Posteriormente, el etanol obtenido puede hidrolizarse en condiciones ácidas tal como, por ejemplo, usando ácido clorhídrico, para proporcionar el derivado de acetilo de fórmula (XVI).



Esquema 19

Procedimiento experimental 20

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XXXV) mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (XXXIV) y un producto intermedio de fórmula (XXXIII) tal como se muestra en el esquema 20 en el que  $\text{R}^{1a}$  se define como alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y en el que todos los demás sustituyentes son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. La reacción puede realizarse en un disolvente tal como, por ejemplo, piridina. La agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo de entre  $70$  y  $100^\circ\text{C}$ ) pueden potenciar la velocidad de la reacción.



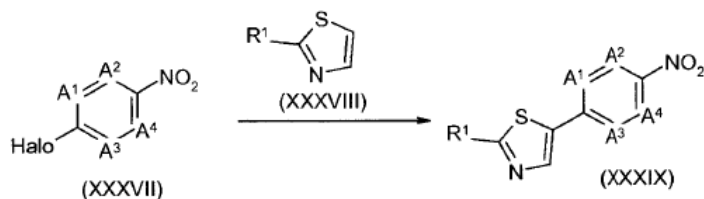
Esquema 20

5 Procedimiento experimental 21

10 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XXXIV) mediante una reacción de activación de un producto intermedio de fórmula (XXXVI) tal como se muestra en el esquema 21 en el que todas las variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, cloroformo, en presencia de DMF. La reacción se realiza normalmente en presencia de un reactivo de activación tal como, por ejemplo,  $\text{SOCl}_2$ . La agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo de entre 50 y 80°C) pueden potenciar la velocidad de la reacción.

15 Esquema 21Procedimiento experimental 22

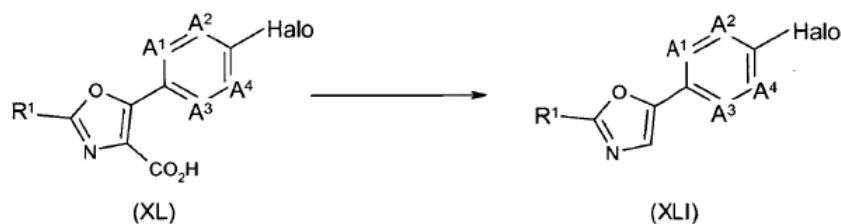
20 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XXXIX) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XXXVII) y un producto intermedio de fórmula (XXXVIII) según el esquema 22 en el que halo se define como I o Br, y en el que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente. En el esquema 22, los productos intermedios de fórmulas (XXXVII) y (XXXVIII) pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica. La reacción de acoplamiento se realiza en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , o  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ . La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  o DMF. La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema de catalizador que comprende un catalizador adecuado tal como acetato de paladio (II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) o -1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno-dicloropaladio (II) ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ), y un ligando tal como trifenilfosfina. La agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo de entre 60 y 140°C) pueden potenciar la velocidad de la reacción.



Esquema 22

35 Procedimiento experimental 23

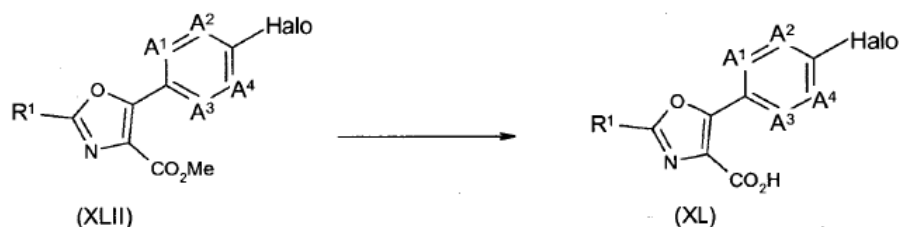
40 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XLI) mediante una reacción de descarboxilación de un compuesto de fórmula (XL) tal como se representa en el esquema 23 en el que halo se define como Br, I o Cl, y en el que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. La reacción puede realizarse en un disolvente tal como quinolina o DMF en presencia de óxido de cobre (II) ( $\text{CuO}$ ). La reacción requiere normalmente alta temperatura (hasta 150°C).



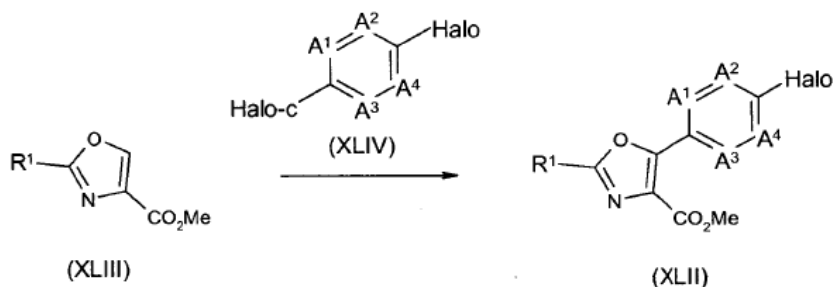
Esquema 23

5 Procedimiento experimental 24

10 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XL) mediante la hidrólisis de la función de éster carboxílico de un compuesto de fórmula (XLII) tal como se representa en el esquema 24 en el que halo se define como Br, I o Cl, y en el que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente. Esta reacción puede realizarse o bien en condiciones ácidas o bien en condiciones básicas. Se realizará preferiblemente en condiciones básicas en presencia de una base tal como NaOH o LiOH en una mezcla de dioxano y agua a temperatura ambiente.

15 Esquema 24Procedimiento experimental 25

20 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XLII) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (XLIII) y un producto intermedio de fórmula (XLIV) tal como se representa en el esquema 25 en el que halo se define como Br, I o Cl, en el que halo-c se define como Br o I, y en el que todas las demás variables son tal como se definieron anteriormente en el presente documento. Los productos intermedios de fórmulas (XLIII) y (XLIV) pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos en general en la técnica. La reacción de acoplamiento se realiza en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, CH<sub>3</sub>CN, tolueno o DMF. La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema de catalizador que comprende un catalizador adecuado tal como acetato de paladio (II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>), y un ligando tal como, por ejemplo, trifenilfosfina o tri-*o*-toluilsfosfina. La agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo de entre 60 y 140°C) pueden potenciar la velocidad de la reacción.



Esquema 25

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

40 Compuestos de fórmula (I), cualquier subgrupo de los mismos, sales de adición, solvatos y formas isoméricas estereoquímicas de los mismos pueden convertirse en compuestos adicionales según la invención usando

procedimientos conocidos en la técnica. En un caso particular, un compuesto de fórmula (I), en la que  $R^{4a}$  o  $R^{4b}$  se define como Cl, Br o I puede derivatizarse adicionalmente en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^{4a}$  o  $R^{4b}$  es H, en condiciones reductoras bien conocidas por los expertos en la técnica.

- 5 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos descritos anteriormente, puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores. En caso de que se bloqueasen los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores, pueden desprotegerse después de una etapa de reacción.

## 10 Farmacología

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "modulación de la actividad  $\gamma$ -secretasa" se refiere a un efecto sobre el procesamiento de APP por el complejo de  $\gamma$ -secretasa. Preferiblemente, se refiere a un efecto en el que la tasa global de procesamiento de APP sigue siendo esencialmente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en el que las cantidades relativas de los productos procesados se cambian, más preferiblemente de tal manera que la cantidad del péptido A $\beta$ 42 producido se reduce. Por ejemplo puede producirse una especie de Abeta diferente (por ejemplo Abeta-38 u otras especies de péptido Abeta de secuencia de aminoácidos más corta en vez de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo la razón de Abeta-40 con respecto a Abeta-42 se cambia, preferiblemente se aumenta).

Se ha mostrado previamente que el complejo de  $\gamma$ -secretasa también participa 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  $\gamma$ -secretasa en terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la actividad  $\gamma$ -secretasa con el fin de evitar supuestos efectos secundarios no deseados. Mientras que los inhibidores de  $\gamma$ -secretasa muestran efectos secundarios debido a la inhibición concomitante del procesamiento de Notch, los moduladores de  $\gamma$ -secretasa pueden tener la ventaja de disminuir selectivamente la producción de formas altamente agregables y neurotóxicas de A $\beta$ , es decir A $\beta$ 42, sin disminuir la producción de formas menos agregables, más pequeñas de A $\beta$ , es decir A $\beta$ 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  $\gamma$ -secretasa.

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.

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.

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 (EA), lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples o síndrome de Down.

En una realización, dicha enfermedad o estado se selecciona de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples o síndrome de Down.

En una realización, dicha enfermedad o estado es preferiblemente enfermedad de Alzheimer.

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 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 el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de enfermedades o estados mediados por  $\gamma$ -secretasa.

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.

5 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  $\gamma$ -secretasa.

10 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.

15 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 de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento.

20 En la invención, se da preferencia particular a compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos con un valor de  $CI_{50}$  para la inhibición de la producción de péptido A $\beta$ 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.

25 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.

30 En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento o un método de prevención para animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, de padecer una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

35 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 un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

40 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían 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 de 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 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 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 administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose.

50 Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al 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 formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

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

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



farmacéutica.

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).

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 pueden 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 de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica 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 íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, 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, los comprimidos y cápsulas representan las 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 pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución 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 semilla 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 minoritarias, 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 múltiples 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  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -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.

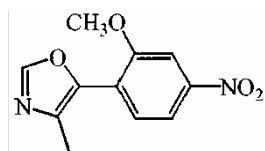
## Ejemplos

A continuación en el presente documento, el término "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "CL-EM" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas; "ac." significa acuoso, "sat." significa saturado; "disol." significa disolución; "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución; "t.a." significa temperatura ambiente; "AcOH" significa ácido acético; "p.f." significa punto de fusión; "Et<sub>2</sub>O" significa dietil éter; "BDS" significa sílice desactivada para bases; "F" significa fase inversa; "min" significa minuto(s); "h" significa hora(s); "D.I." significa diámetro interno; "Pd(OAc)<sub>2</sub>" significa acetato de paladio (II); "LiHMDS" significa hexametildisilazano de litio; "HBTU" significa hexafluorofosfato de 3 óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazol-1-ilo; "Xantphos" significa (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis[difenilfosfina]; "X-Phos" significa dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina; "NH<sub>4</sub>OAc" significa acetato de amonio; "NMP" significa 1-metil-2-pirrolidinona; "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "iPrNH<sub>2</sub>" significa isopropilamina; "DME" significa 1,2-dimetoxietano; "EtOAc" significa acetato de etilo; "BINAP" significa [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (racémico); "Et<sub>3</sub>N" significa trietilamina; "EtOH" significa etanol; "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio; "PPh<sub>3</sub>" significa trifenilfosfina; "eq" significa equivalente; "m.r." significa mezcla(s) de reacción; "DIPE" significa diisopropil éter; "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "DMA" significa *N,N*-dimetilacetamida; "THF" significa tetrahidrofurano, "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "DMF-DMA" significa dimetilformamida-dimetilacetato; "PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>" significa diclorobis(trifenilfosfina)paladio; "KO<sup>t</sup>Bu" significa *tert*-butóxido de potasio; "Ph(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio y "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1*E*,4*E*)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio.

## A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

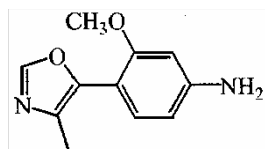
### Ejemplo A1

#### a) Preparación del producto intermedio 1



Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,6 g, 69,5 mmol) y isocianuro de 1-metil-1-tosilmetilo (8 g, 38,2 mmol) a una disol. de 2-formil-5-nitroanisol (6,29 g, 34,7 mmol) en MeOH (150 ml) y se sometió a reflujo la m.r. durante 4 h. Se concentró la m.r. a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: *n*-heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 6,24 g del producto intermedio 1 (77%).

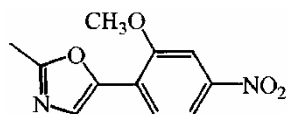
#### b) Preparación del producto intermedio 2



Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (1 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y el producto intermedio 1 (6,24 g, 26,6 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 5,4 g del producto intermedio 2 (99%).

### Ejemplo A2

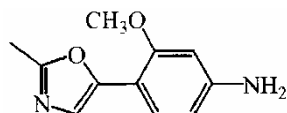
## a) Preparación del producto intermedio 3



5 Se agitaron diacetato de yodobenceno (5,49 g, 18,44 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (6,08 ml, 69,17 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml) a t.a. durante 1 h bajo N<sub>2</sub>. Se añadió de una vez 2'-metoxi-4'-nitro-acetofenona (3,0 g, 15,37 mmol) a t.a. a la disol. y entonces se sometió a reflujo la m.r. durante 2 h, luego se enfrió hasta t.a. y se añadió cuidadosamente a una disol. ac. sat. con agitación de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 ml). Se extrajo el producto con DCM y se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida.

10 Se purificó el aceite de color marrón oscuro resultante mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH, isocrático a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 3,0 g del producto intermedio 3 (75%).

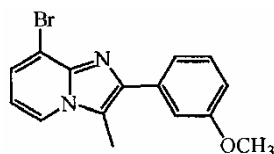
## b) Preparación del producto intermedio 4



20 Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (0,250 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (2 ml) y el producto intermedio 3 (0,946 g, 4,04 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se trituró el producto en DIPE, se retiró por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,66 g del producto intermedio 4 (80%).

## Ejemplo A3

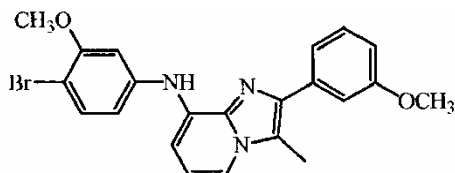
## Preparación del producto intermedio 5



30 Se calentaron 3-bromo-2-piridinamina (24,9 g, 144 mmol), 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-1-propanona (42 g, 172,8 mmol) y 250 ml de n-butanol a temperatura de reflujo durante 3 noches. Se separó la mezcla entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 98/2). Se concentraron las fracciones más puras a presión reducida y se cristalizó el residuo en DIPE. Rendimiento: 19 g del producto intermedio 5 (42%).

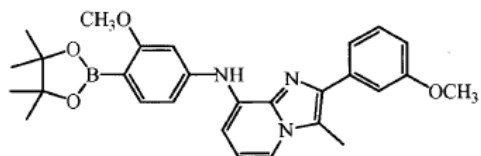
## Ejemplo A4

## Preparación del producto intermedio 6



45 A una disol. del producto intermedio 5 (2 g, 6,3 mmol) y 4-bromo-3-metoxianilina (1,40 g, 6,93 mmol) en DMF (40 ml) se le añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,1 g, 12,61 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,144 g, 0,158 mmol) y BINAP (0,196 g, 0,315 mmol) y se purgó la mezcla con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se calentó la m.r. a 120°C durante 2 h, luego se enfrió hasta t.a. A la m.r. se le añadieron H<sub>2</sub>O (300 ml) y EtOAc (300 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 15 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta la sequedad. Se cristalizó el residuo en EtOH, se filtró y se secó. Rendimiento: 1,8 g del producto intermedio 6 (65%).

50

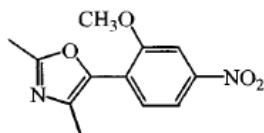
Ejemplo A5Preparación del producto intermedio 7

5

Se añadieron bis(pinacolato)diborano (0,191 g, 0,753 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (0,020 g, 0,025 mmol) y acetato de potasio (0,049 g, 0,502 mmol) a una disol. del producto intermedio 6 (0,110 g, 0,251 mmol) en DMF (10 ml) y se purgó la mezcla con N<sub>2</sub> durante 10 min. Se calentó la m.r. a 120°C durante 5 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM. Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta la sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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. Rendimiento: 0,070 g del producto intermedio 7 (57%).

10

15

Ejemplo A6a) Preparación del producto intermedio 8

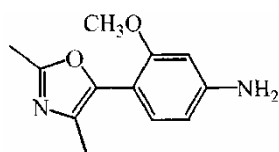
20

Se añadieron 2-metoxi-4-nitrobenzaldehído (4,677 g, 25,817 mmol) y ácido 2-acetamidoacrílico (5 g, 38,725 mmol) a piridina (50 ml) y se agitó la m.r. a 120°C durante la noche. Tras enfriar, se vertió la m.r. en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: *n*-heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 75/25). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,9 g del producto intermedio 8 (14%).

25

b) Preparación del producto intermedio 9

30

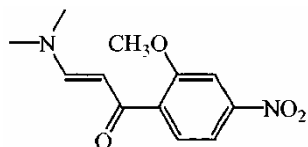


Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (0,2 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (0,5 ml) y el producto intermedio 8 (0,9 g, 3,62 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 5,4 g del producto intermedio 9 (88%).

35

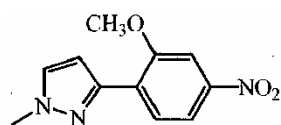
Ejemplo A7a) Preparación del producto intermedio 10

40

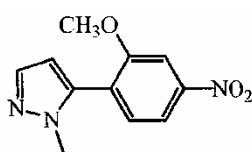


Se sometió a reflujo 2'-metoxi-4'-nitro-acetofenona (90564-14-0, 3,07 g, 15,73 mmol) en DMF-DMA durante 6 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a presión reducida. Se trituro el residuo en DIPE y se filtró el precipitado. Rendimiento: 3,63 g del producto intermedio 10 (92%).

45

b) Preparación de los productos intermedios 11 y 12

(11)

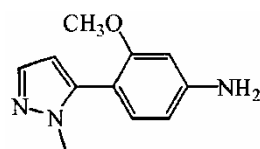


(12)

5

Se añadió el producto intermedio 10 (3,63 g, 14,505 mmol) a una disol. de metilhidrazina (0,84 ml, 15,956 mmol) en AcOH (20 ml) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 3 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/*n*-heptano desde 50/50 hasta 70/30). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,44 g del producto intermedio 11 (42%) y 0,83 g del producto intermedio 12 (24%).

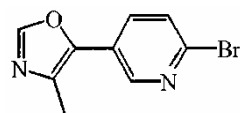
10

c) Preparación del producto intermedio 13

15

Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (0,2 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y el producto intermedio 12 (0,83 g, 3,57 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0,72 g del producto intermedio 13 (98%).

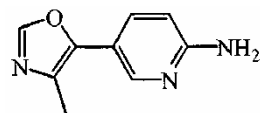
20

Ejemplo A8a) Preparación del producto intermedio 14

25

Se añadieron primero K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,84 g, 107,5 mmol) y luego isocianuro de 1-metil-1-tosilmetilo (13,5 g, 64,5 mmol) a una disol. de 6-bromopiridin-3-carbaldehído (10,0 g, 53,76 mmol) en 200 ml MeOH. Se sometió a reflujo la m.r. durante 1 h. Se concentró la m.r. a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: *n*-heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en DIPE, se retiró el precipitado por filtración y se secó a vacío a 50°C. Rendimiento: 6,8 g del producto intermedio 14 (53%).

30

b) Preparación del producto intermedio 15

35

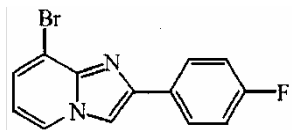
Se añadieron 2-metil-2-propanol, sal de sodio (0,804 g, 8,36 mmol), BINAP (0,521 g, 0,837 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,383 g, 0,418 mmol) e imina de benzofenona (0,948 g, 5,23 mmol) a una disol. del producto intermedio 14 (1,0 g, 4,18 mmol) en tolueno (20 ml). Se desgasificó la m.r. y se puso bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la m.r. a 100°C durante 2 h en el microondas. Tras enfriar, se evaporó la mayor parte del disolvente (casi seco) y se añadió una disol. de HCl:THF 1 N (1/1, 100 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se trató la m.r. con una disol. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y se extrajo el producto con EtOAc. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna 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: 0,29 g del producto intermedio 15 (39%).

40

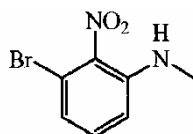
45

Ejemplo A9

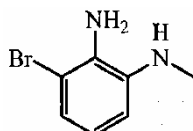
50

Preparación del producto intermedio 16

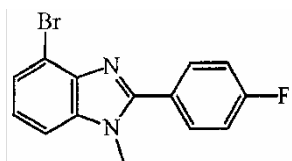
- 5 Se calentó una mezcla de 3-bromo-2-piridinamina (50 g, 289 mmol) y 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (75,3 g, 346,8 mmol) en EtOH (300 ml) a 75°C durante 17 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. Se retiró el precipitado formado por filtración, se lavó con EtOH (50 ml) y se secó a vacío, produciendo la fracción 1. Se concentró el filtrado correspondiente hasta un volumen de 100 ml. Se añadieron EtOH (20 ml) y DIPE (100 ml) al concentrado lo que dio como resultado la precipitación del producto. Se retiraron los sólidos por filtración, se lavaron con una mezcla de
- 10 DIPE (50 ml) y EtOH (10 ml) y se secaron a vacío, produciendo la fracción 2. Se combinaron las fracciones 1 y 2 y se agitaron durante 30 min en una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (500 ml). Se extrajo esta mezcla con DCM (500 ml). Se secó la fase orgánica separada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se recristalizó el residuo en EtOAc. Se retiró el sólido por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 46,5 g del producto intermedio 16 (55%).

15 Ejemplo A10a) Preparación del producto intermedio 17

- 20 Se añadió una disol. de metilamina 8 M en etanol (100 ml, 0,8 mol) a 1-bromo-3-fluoro-2-nitro-benceno (19,8 g, 90 mmol). Se enfrió la mezcla en un baño de agua y se agitó durante la noche a t.a. Entonces, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre agua y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. Rendimiento: 20 g del producto intermedio 17 (96%), que se usó como tal en la siguiente
- 25 etapa.

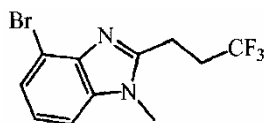
b) Preparación del producto intermedio 18

- 30 Se añadieron el producto intermedio 17 (20 g, 86,6 mmol) y polvo de hierro (15 g, 269 mmol) a ácido acético (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. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 14 g del producto intermedio 18 (80%), que se usó como tal en la siguiente
- 35 etapa.

c) Preparación del producto intermedio 19

- 40 Se añadió Et<sub>3</sub>N (8,1 g, 80 mmol) a una disol. del producto intermedio 18 (10 g, 39,8 mmol) en DCM (250 ml). Posteriormente, se añadió gota a gota cloruro de 4-fluoro-benzoilo (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 secaron las fases orgánicas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en AcOH (100 ml) y se añadió una disol. ac. concentrada de HCl (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. ac.
- 45 sat. de NaHCO<sub>3</sub> y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 12 g del producto intermedio 19, que se usó como tal en la siguiente etapa.

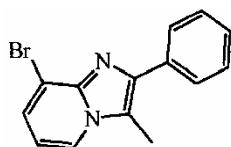
Ejemplo A1150 Preparación del producto intermedio 20



5 Se añadió gota a gota 4,4,4-trifluorobutiraldehído (1,891 g, 15 mmol) a t.a. a una disol. del producto intermedio 18 (3,015 g, 15 mmol) y metabisulfito de sodio (3,707 g, 19,5 mmol) en DMA (80 ml). Se realizó la reacción en el microondas a 220°C durante 45 min. Se diluyó la m.r. en EtOAc y se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPCL preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,670 g del producto intermedio 20 (14,5%).

### Ejemplo A12

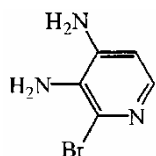
#### Preparación del producto intermedio 21



15 Se agitó una mezcla de 3-bromo-2-piridinamina (1 g, 5,78 mmol) y 2-bromo-1-fenil-1-propanona (1,48 g, 6,94 mmol) en EtOH (20 ml) y se calentó a 100°C durante 2 días. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH (NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPCL preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,850 g del producto intermedio 21 (51%).

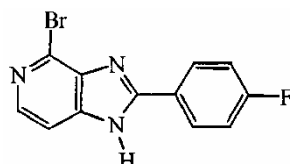
### Ejemplo A13

#### a) Preparación del producto intermedio 22



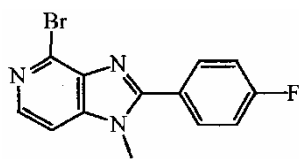
30 Se añadió MeOH (100 ml) a Pt/C al 5% (1 g) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (2 ml) y 4-amino-2-bromo-3-nitro-piridina (3,5 g, 16 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Rendimiento: 1,8 g del producto intermedio 22 (63%), que se usó como tal en la siguiente etapa.

#### b) Preparación del producto intermedio 23



40 Se agitó una mezcla de producto intermedio 22 (1,8 g, 9,57 mmol) y ácido 4-fluoro-benzoico (1,34 g, 9,57 mmol) en ácido polifosfórico (25 g) y se calentó a 180°C durante 1 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se añadió agua. Se neutralizó la disol. resultante con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se retiró el precipitado resultante por filtración y se lavó con agua. Rendimiento: 1 g del producto intermedio bruto 23, que se usó como tal en la siguiente etapa.

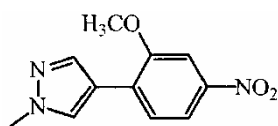
#### c) Preparación del producto intermedio 24



5 Se añadieron el producto intermedio 23 (825 mg, 2,8 mmol),  $\text{CH}_3\text{I}$  (400 mg, 2,8 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (830 mg, 6 mmol) a DMF (25 ml). Se agitó la mezcla resultante a  $50^\circ\text{C}$  durante 1 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 ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPCL preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0,25% en agua)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 180 mg del producto intermedio 24 (21%).

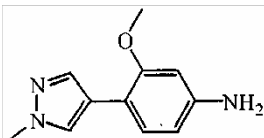
#### 10 Ejemplo A14

##### a) Preparación del producto intermedio 25



15 Se añadieron ácido 1-metil-4-pirazoilo borónico (0,63 g, 4,99 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,257 g, 9,99 mmol) a una disol. de 2-bromo-5-nitroanisol (1,16 g, 4,99 mmol), acetato de paladio (II) (0,112 g, 0,5 mmol) y trifetilfosfina (0,262 g, 1 mmol) en THF (20 ml). Tras agitar durante 10 min, se añadió una disol. de NaOH 3 N (1,6 ml) y se purgó la mezcla con  $\text{N}_2$  durante 2 min. Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se retiró por evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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: 0,630 g del producto intermedio 25 (54%).

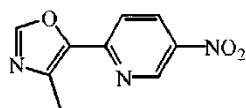
##### b) Preparación del producto intermedio 26



25 Se añadió MeOH (100 ml) a Pd/C al 10% (0,2 g) bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (0,5 ml) y el producto intermedio 25 (0,926 g, 3,97 mmol). Se agitó la m.r. a  $50^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  hasta que se absorbieron 3 eq. de  $\text{H}_2$ . Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se diluyó el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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. Rendimiento: 0,82 g del producto intermedio 26 (100%).

#### Ejemplo A 15

##### a) Preparación del producto intermedio 27

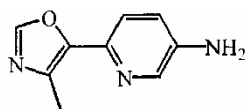


40 Se añadieron primero  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (36 g, 262 mmol) y luego isocianuro de 1-metil-1-tosilmetilo (35 g, 167 mmol) a una disol. de 5-nitropiridin-2-carboxaldehído (131 mmol) en MeOH (500 ml) y se sometió a reflujo la m.r. durante 4 h. Se concentró la m.r. a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 4/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 15 g del producto intermedio 27 (56%).

##### b) Preparación del producto intermedio 28

50

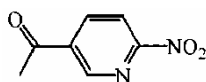




Se añadió una disol. del producto intermedio 27 (10 g, 48,7 mmol) en THF (300 ml) a una disol. de cloruro de amonio (2,6 g, 48,7 mmol) en H<sub>2</sub>O (100 ml). Entonces se añadió hierro (16,3 g, 292 mmol) y se sometió a reflujo la m.r. durante 4 h. Se retiró el precipitado por filtración y se evaporó el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en una disol. de HCl 2 N y se lavó la fase ac. con DCM, se hizo básica mediante la adición de una disol. de NaOH 2 N y se extrajo el producto mediante EtOAc. Se lavó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 6 g del producto intermedio 28 (71%).

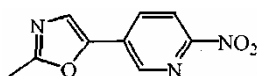
#### Ejemplo A16

##### a) Preparación del producto intermedio 29



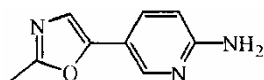
Se agitó una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (5 g, 24,63 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (9,785 g, 27,1 mmol) y Ph(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,284 g, 0,246 mmol) en DMF (100 ml) a 120°C durante 3 h. Tras enfriar, se añadió una disol. de HCl 1 N y se agitó la m.r. a t.a. durante 18 h. Se neutralizó la m.r. con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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: 3,44 g del producto intermedio 29 (83%).

##### b) Preparación del producto intermedio 30



Se agitaron diacetato de yodobenceno (2,327 g, 7,2 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (2,397 ml, 27,1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) a t.a. durante 20 min bajo N<sub>2</sub>. Se añadió de una vez el producto intermedio 29 (1 g, 6,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) a t.a. a la disol. y entonces se sometió a reflujo la m.r. durante 2 h. Tras enfriar, se eliminó el exceso de CH<sub>3</sub>CN a presión reducida y se extrajo el producto bruto con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disol. ac. sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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 a presión reducida. Rendimiento: 0,73 g del producto intermedio 30 (47%).

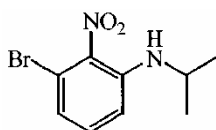
##### c) Preparación del producto intermedio 31



Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (0,5 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (2 ml) y el producto intermedio 30 (2,2 g, 10,7 mmol). Se agitó la m.r. a 50°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 1,6 g del producto intermedio 31 (68%).

#### Ejemplo A17

##### a) Preparación del producto intermedio 32

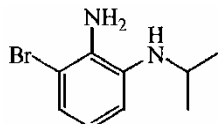


Se añadió isopropilamina (12,9 g, 218 mmol) a una disol. de 1-bromo-3-fluoro-2-nitro-benceno (8,0 g, 36 mmol) en EtOH (40 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Entonces, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo

entre agua y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío. Rendimiento: 8,3 g del producto intermedio 32 (88%), que se usó como tal en la siguiente etapa.

b) Preparación del producto intermedio 33

5

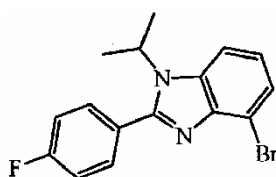


Se añadieron el producto intermedio 32 (8,3 g, 32 mmol) y polvo de hierro (8,95 g, 160 mmol) a ácido acético (50 ml) y se agitó la suspensión resultante y se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se concentró la m.r. a vacío y se repartió el residuo entre DCM y una disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 7,5 g del producto intermedio 33 (100%), que se usó como tal en la siguiente etapa.

10

c) Preparación del producto intermedio 34

15



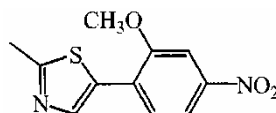
Se añadieron 4-fluoro-benzaldehído (2,28 g, 18,3 mmol) y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (3,73 g, 19,6 mmol) a una disol. del producto intermedio 33 (3 g, 13,1 mmol) en DMA (50 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Entonces, se vertió la m.r. en agua, dando como resultado la precipitación de un sólido. Se retiró el sólido por filtración, se lavó con agua y se suspendió en DIPE. Se retiró el sólido resultante por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 2,3 g del producto intermedio 34 (53%).

20

Ejemplo A18

a) Preparación del producto intermedio 35

25



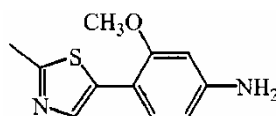
Se mezclaron perfectamente de manera completa 2-yodo-5-nitroanisol (0,675 g, 2,42 mmol),  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (1,11 g, 4,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,073 g, 0,101 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (0,053 g, 0,20 mmol). Se añadió 2-metilthiazol (0,2 g, 2,02 mmol) seguido por  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml) y se purgó la mezcla con  $\text{N}_2$  durante 2 min. Se agitó la m.r. a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche. Tras enfriar, se añadieron DCM (20 ml) y acetona (10 ml) y se filtró la suspensión sobre tierra de diatomeas y se lavó exhaustivamente con DCM. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 0,257 g del producto intermedio 35 (51%).

30

35

b) Preparación del producto intermedio 36

40

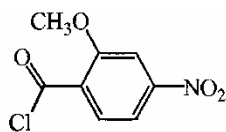


Se agitaron el producto intermedio 35 (0,25 g, 1 mmol) y hierro (0,278 g, 5 mmol) en AcOH (6 ml) durante 1,5 h. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a DCM y se lavó la fase orgánica con una disol. de NaOH 1 N, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 0,220 g del producto intermedio 36 (100%).

45

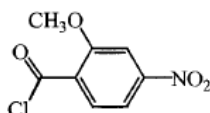
Ejemplo A19

a) Preparación del producto intermedio 37



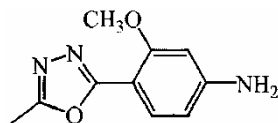
Se sometió a reflujo una suspensión de ácido 2-metoxi-4-nitro-benzoico (4,0 g, 20,3 mmol),  $\text{SOCl}_2$  (4,72 ml, 64,9 mmol),  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) y una gota de DMF durante 6 h. Tras enfriar, se eliminaron los disolventes a presión reducida y se usó el aceite residual bruto en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 4,4 g del producto intermedio 37 (100%).

#### b) Preparación del producto intermedio 38



Se sometió a reflujo una disol. del producto intermedio 37 (4,374 g, 20,3 mmol) y oxima de acetamida (1,653 g, 22,32 mmol) en piridina (50 ml) durante la noche. Tras enfriar, se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM. Se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 3,8 g del producto intermedio 38 (79%).

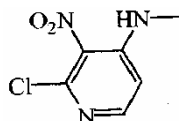
#### c) Preparación del producto intermedio 39



Se agitaron el producto intermedio 38 (0,2 g, 0,85 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (0,959 g, 4,25 mmol) en EtOH (5 ml) a  $60^\circ\text{C}$  durante 1,5 h. Tras enfriar, se vertió la m.r. en una mezcla de una disol. sat. de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (15 ml) y DCM (8 ml). Se separaron las 2 fases y se extrajo la fase ac. con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 0,153 g del producto intermedio 39 (87%).

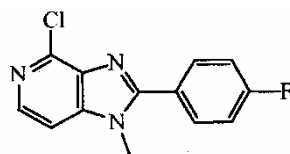
#### Ejemplo A20

#### a) Preparación del producto intermedio 40



Se añadió una disol. 2 M de metilamina en THF (0,80 g, 25,9 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  a una mezcla de 2,4-dicloro-3-nitropiridina (5,0 g, 25,9 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (4 ml, 28,9 mmol) en DMF (15 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h, entonces se vertió en hielo-agua y se filtró el sólido resultante, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secó a vacío. Rendimiento: 3,0 g del producto intermedio 40 (62%).

#### b) Preparación del producto intermedio 41

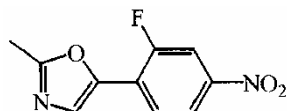


Se añadieron 4-fluorobenzaldehído (1,74 g, 14,08 mmol) y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (8,3 g, 47,7 mmol) a una disol. del producto intermedio 40 (2,5 g, 13,32 mmol) en EtOH (60 ml). Se calentó la m.r. en condiciones de microondas a  $150^\circ\text{C}$  durante 45 min. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró a través de tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH( $\text{NH}_3$ ) 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,44 g del producto

intermedio 41 (13%).

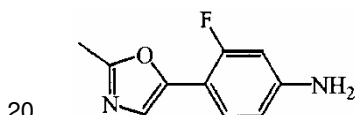
#### Ejemplo A21

##### 5 a) Preparación del producto intermedio 42



Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (2,39 ml, 27,0 mmol) a una disol. de diacetato de yodobenceno (2,32 g, 7,21 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (60 ml) y se agitó la m.r. a t.a. durante 20 min bajo N<sub>2</sub>. Se añadió de una vez una disol. de 2'-fluoro-4'-nitro-acetofenona (1,1 g, 6,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) a t.a. a la disol. y entonces se sometió a reflujo la m.r. durante 2 h y se enfrió posteriormente hasta t.a. Se evaporó el CH<sub>3</sub>CN y se extrajo el residuo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM).  
15 Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 0,75 g del producto intermedio 42 (53%).

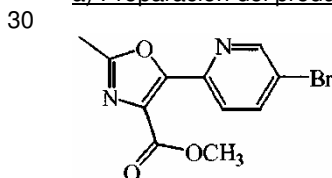
##### b) Preparación del producto intermedio 43



Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (0,2 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y el producto intermedio 42 (0,7 g, 3,15 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0,6 g del producto intermedio 43 (77%).  
25

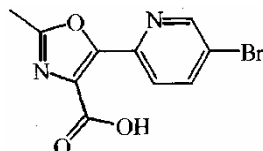
#### Ejemplo A22

##### a) Preparación del producto intermedio 44



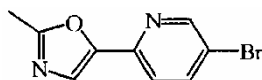
Se purgó una disol. de 2-yodo-5-bromopiridina (13,7 g, 48,2 mmol), éster metílico del ácido 2-metil-4-oxazol-carboxílico (3,4 g, 24,1 mmol), acetato de paladio (II) (0,54 g, 2,41 mmol), tri-*o*-toluilsfosfina (1,47 g, 4,81 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,7 g, 48,2 mmol) en tolueno (75 ml) con N<sub>2</sub>, se selló y se agitó a 110°C durante la noche. Se filtró el catalizador sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 5,64 g del producto intermedio 44 (13%).  
35

##### b) Preparación del producto intermedio 45



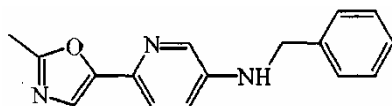
Se disolvieron el producto intermedio 44 (5,64 g, 15,4 mmol) y LiOH (0,91 g, 38 mmol) en una mezcla de dioxano (40 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 5 h, entonces se trató con una disol. de HCl 1 M hasta pH = 2. Se filtró el precipitado obtenido y se secó a vacío. Se extrajo el filtrado con CHCl<sub>3</sub> y se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un sólido. Se combinaron las dos fracciones sólidas. Rendimiento: 4,75 g del producto intermedio 45 (97%).  
45

##### 50 c) Preparación del producto intermedio 46



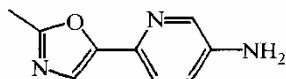
5 Se añadió óxido de cobre (II) (1,33 g, 16,8 mmol) a una disol. del producto intermedio 45 (4,75 g, 16,8 mmol) en DMF (75 ml). Se calentó la m.r. a 150°C durante 15 h. Tras enfriar, se filtró el catalizador sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se trituró el residuo en DIPE/CH<sub>3</sub>CN y se retiró el sólido resultante por filtración. Se evaporó el filtrado y se usó el residuo como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 1 g del producto intermedio 46 (14,5%).

d) Preparación del producto intermedio 47



10 Se añadieron el producto intermedio 46 (0,53 g, 2,23 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,204 g, 0,223 mmol), diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,212 g, 0,446 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,18 g, 6,69 mmol) a una disol. de *N*-bencilamina (0,239 g, 2,23 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) y se calentó la m.r. a 110°C durante la noche. Tras enfriar, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 98/2) y se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,15 g del producto intermedio 47 (21%).

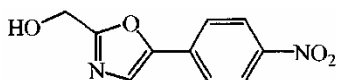
20 e) Preparación del producto intermedio 48



25 Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (0,05 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadió el producto intermedio 47 (0,15 g, 0,565 mmol). Se agitó la m.r. a 50°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbió 1 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0,105 g del producto intermedio 48 (95%).

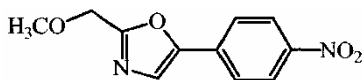
30 Ejemplo A23

a) Preparación del producto intermedio 49



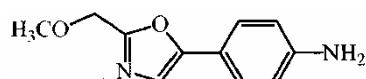
35 Se añadió gota a gota una disol. 1 M de LiHMDS en THF (47 ml, 47 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a una disol. de 5-(4-nitrofenil)-oxazol (6,0 g, 31,6 mmol) en THF (100 ml). Se agitó la m.r. a 0°C durante 30 min y entonces se añadió DMF (3,67 ml, 47 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara hasta t.a. Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h y entonces se añadieron MeOH (100 ml) y NaBH<sub>4</sub> (1,55 g, 41 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 16 h y entonces se eliminaron parcialmente los disolventes a vacío. Se añadió H<sub>2</sub>O y se neutralizó la mezcla añadiendo AcOH. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento: 4,6 g del producto intermedio 49 (61%).

b) Preparación del producto intermedio 50



45 Se añadió una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (600 mg, 15 mmol) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a una disol. del producto intermedio 49 (1,79 g, 7,5 mmol) en THF (61 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min y entonces se añadió CH<sub>3</sub>I (1,87 ml, 30 mmol). Se agitó la m.r. a 60°C durante 4 h y entonces se añadió salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) de 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 790 mg del producto intermedio 50 (41%).

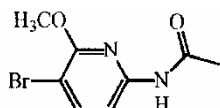
55 c) Preparación del producto intermedio 51



- 5 Se añadió MeOH (100 ml) a Pd/C al 10% (0,2 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (0,5 ml) y el producto intermedio 50 (0,79 g, 3,1 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0,65 g del producto intermedio 51 (cuantitativo).

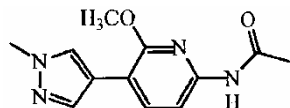
#### Ejemplo A24

- 10 a) Preparación del producto intermedio 52



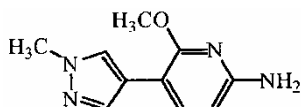
- 15 Se agitó una mezcla de *N*-(5-bromo-1,6-dihidro-6-oxo-2-piridinil)-acetamida (8,6 g, 37,2 mmol), CH<sub>3</sub>I (13,2 g, 93 mmol), y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,2 g, 3,2 mmol) en tolueno (275 ml) a 60°C durante 48 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se eliminó el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento: 5,7 g del producto intermedio 52 (62%).

- 20 b) Preparación del producto intermedio 53



- 25 Se añadieron éster pinacólico del ácido 1-metil-4-pirazoilborónico (1,96 g, 9,4 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,835 g, 0,72 mmol) a una disolución del producto intermedio 52 (1,77 g, 7,2 mmol) en DMF (15 ml), H<sub>2</sub>O (5 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 g, 14,4 mmol). Se desgasificó la m.r., se colocó bajo N<sub>2</sub>, se agitó y se calentó durante 30 min a 140°C con irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre H<sub>2</sub>O y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con CH<sub>3</sub>CN. Rendimiento: 1,35 g del producto intermedio 53 (76%).

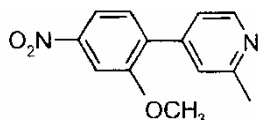
- 30 c) Preparación del producto intermedio 54



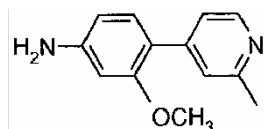
- 35 Se añadió una disol. ac. de NaOH al 10% (50 ml) a una disolución del producto intermedio 53 (1,3 g, 5,28 mmol) en MeOH (100 ml) y se agitó la m.r. a 80°C durante 18 h. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío y se añadieron DCM y H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento: 0,95 g del producto intermedio 54 (88%).

#### 40 Ejemplo A25

- a) Preparación del producto intermedio 55



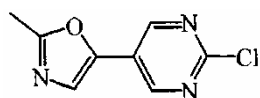
- 45 Se añadieron éster pinacólico del ácido 2-metilpiridin-4-borónico (3178 mg, 14,5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,22 g, 1,06 mmol) a una disolución de 2-bromo-5-nitroanisol (3,06 g, 13,2 mmol) en DME (40 ml), agua (16 ml) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,33 g, 40,9 mmol). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre H<sub>2</sub>O y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 2,04 g del producto intermedio 55 (63%).

b) Preparación del producto intermedio 56

5

Se añadió el producto intermedio 55 (2,04g, 9,50 mmol) a una mezcla en agitación de Pd/C al 10% (500 mg) y una disolución de tiofeno al 4% en MeOH (1 ml). Se calentó la m.r. a 50°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub>. Una vez absorbidos 3 eq. de H<sub>2</sub>, se eliminó el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: MeOH/DCM 10/90). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron para proporcionar un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 1700 mg del producto intermedio 56 (95%).

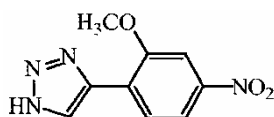
10

Ejemplo A2615 Preparación del producto intermedio 57

Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (7,63 ml, 86 mmol) a una disol. de diacetato de yodobenceno (7,41 g, 23 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) y se agitó la m.r. a t.a. durante 20 min bajo N<sub>2</sub>. Se añadió de una vez una disol. de 1-(2-cloro-5-pirimidinil)-etanona (3 g, 19,2 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) a t.a. a la disol. y entonces se sometió a reflujo la m.r. durante 2 h y se enfrió posteriormente hasta t.a. Se evaporó el CH<sub>3</sub>CN y se extrajo el residuo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 1,6 g del producto intermedio 57 (43%).

20

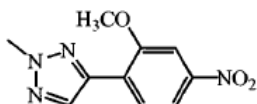
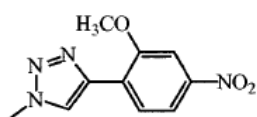
25

Ejemplo A2730 a) Preparación del producto intermedio 58

Se dividió una mezcla de 1-etil-2-metoxi-4-nitro-benceno (785 mg, 4,43 mmol) y azida de trimetilsililo (1,75 ml, 13,3 mmol) en 6 viales de microondas y se calentó a 150°C durante 2 h con irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró sobre tierra de diatomeas usando DCM. Se lavó el filtrado con H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 344 mg del producto intermedio 58 (35%).

35

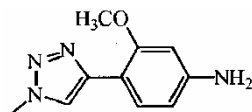
40

b) Preparación del producto intermedio 59 y el producto intermedio 6045 Producto intermedio 59 Producto intermedio 60

Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (580 mg, 4,2 mmol) a una disol. del producto intermedio 58 (462 mg, 2,1 mmol) en THF (10 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0-5°C y se añadió CH<sub>3</sub>I (0,131 ml, 2,1 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 3 h. Se filtró la m.r. sobre tierra de diatomeas usando DCM. Se lavó el filtrado con agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante SFC preparativa (Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil CO<sub>2</sub>, MeOH con iPrNH<sub>2</sub> al 0,2%). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Rendimiento: 214 mg del producto intermedio 59 (43%); 70 mg del producto intermedio 60 (14%).

50

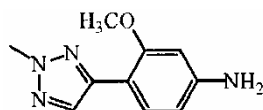
## c) Preparación del producto intermedio 61



- 5 Se añadió MeOH (40 ml) a Pd/C al 10% (0,05 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (0,1 ml) y el producto intermedio 59 (0,214 g, 0,91 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se repartió el residuo entre DCM y H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 0,198 g del producto intermedio 61 (98%).

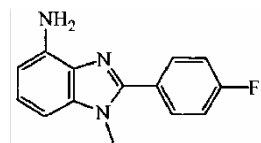
10

## d) Preparación del producto intermedio 62



- 15 Se añadió MeOH (40 ml) a Pd/C al 10% (0,05 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (0,1 ml) y el producto intermedio 60 (0,070 g, 0,3 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 0,073 g del producto intermedio 62 (cuantitativo).

20

Ejemplo A28Preparación del producto intermedio 63

25

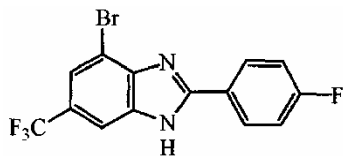
- Se cargó un autoclave de acero inoxidable con producto intermedio 19 (370 mg, 1,21 mmol), óxido de cobre (I) (10 mg) y una disol. 0,5 M de NH<sub>3</sub> en dioxano (30 ml, 15 mmol). Se cerró el autoclave y se calentó la m.r. a 150°C durante 18 h. Entonces, se enfrió la m.r., se añadió una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>OH (5 ml) y se calentó la m.r. a 150°C durante otras 18 h. Se enfrió la m.r. y se concentró la m.r. a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y una disol. ac. saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 240 mg del producto intermedio 63 (82%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

30

Ejemplo A29

35

## a) Preparación del producto intermedio 64

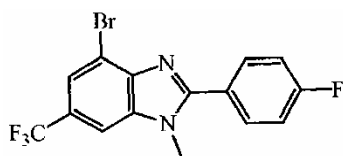


- 40 Se añadieron Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (1,64 g, 8,62 mmol) y 4-fluoro-benzaldehído (891 mg, 7,18 mmol) a una disol. de 3-bromo-5-trifluorometil-1,2-diaminobenceno (1,65 g, 6,47 mmol) en DMA (40 ml). Se agitó la m.r. durante la noche a 70°C. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a. y se vertió en agua. Se retiró el sólido por filtración, se lavó con agua y se suspendió en DIPE y algunas gotas de 2-propanol. Se retiró el sólido resultante por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 1,95 g del producto intermedio 64 (84%).

45

## b) Preparación del producto intermedio 65

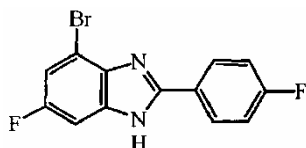




Se añadió gota a gota una disol. 1 M de LiHMDS en THF (9,2 ml, 9,2 mmol) a t.a. bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a una disol. del producto intermedio 64 (1,65 g, 4,6 mmol) en THF (50 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min y entonces se añadió CH<sub>3</sub>I (3,26 g, 23 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h y entonces se lavó con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPCL preparativa de FI [RP Shandon Hyperprep® C 18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua)/MeOH/CH<sub>3</sub>CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 720 mg del producto intermedio 65 (42%).

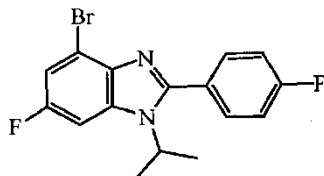
### Ejemplo A30

#### a) Preparación del producto intermedio 66



Se añadieron Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (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 retiró el sólido por filtración, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 6 g del producto intermedio 66, usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

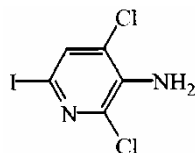
#### b) Preparación del producto intermedio 67



Se añadió una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (233 mg, 5,82 mmol) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a una disol. enfriada (5°C) del producto intermedio 66 (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 con irradiación de microondas. Se enfrió la m.r., se añadió THF extra y se lavó la mezcla con salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna 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 del producto intermedio 67 (34%).

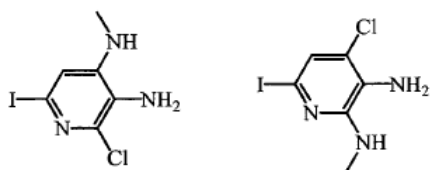
### Ejemplo A31

#### a) Preparación del producto intermedio 68

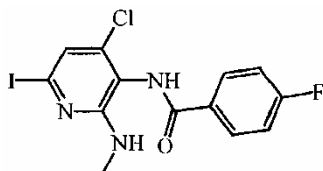


Se añadieron *N*-yodosuccinimida (26,7 g, 119 mmol) y TFA (2,5 ml, 32,4 mmol) a una suspensión de 2,4-dicloro-piridin-3-ilamina (17,6 g, 108 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 16 h y entonces se calentó hasta 40°C durante 6 h. Se diluyó la m.r. con EtOAc y se lavó con una disol. ac. sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Se extrajo la fase ac. con EtOAc, y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 22 g del producto intermedio 68 (71%).

## b) Preparación del producto intermedio 69 y el producto intermedio 70

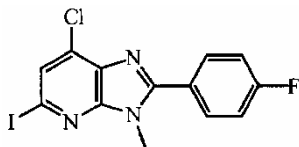
5 Producto intermedio 69 Producto intermedio 70

Se añadió una disol. de metilamina en THF (2 M, 25 ml, 50 mmol) a una disol. del producto intermedio 68 (4,8 g, 16,6 mmol) en EtOH (20 ml). Se agitó la m.r. a 160°C con irradiación de microondas durante 8 h. Entonces, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre disol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 950 mg del producto intermedio 69 (20%) y 2900 mg del producto intermedio 70 (62%).

15 c) Preparación del producto intermedio 71

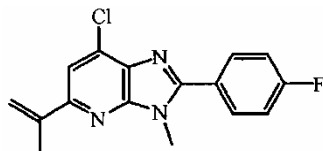
Se añadieron Et<sub>3</sub>N (3,61 ml, 26,5 mmol) y cloruro de 4-fluoro-benzoilo (1,68 g, 10,6 mmol) a una disol. del producto intermedio 70 (2,5 g, 8,8 mmol) en DCM (100 ml) y se agitó la m.r. a t.a. durante 4 h. Se concentró la m.r. a vacío. Rendimiento: 2,7 g del producto intermedio bruto 71 (75%), que se usó como tal en la siguiente etapa.

## d) Preparación del producto intermedio 72



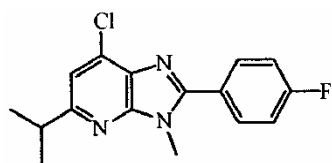
Se añadió oxloruro de fósforo (907 mg, 5,9 mmol) a una disol. del producto intermedio 71 (2,0 g, 4,93 mmol) en dicloroetano (15 ml) y se agitó la mezcla resultante y se calentó a 150°C durante 0,25 h con irradiación de microondas. Se concentró la m.r. a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,56 g del producto intermedio 72 (81%).

## e) Preparación del producto intermedio 73



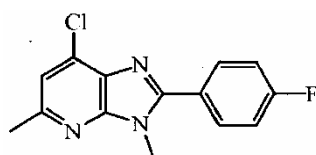
Se añadieron éster pinacólico del ácido isopropenilborónico (867 mg, 5,16 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (298 mg, 0,258 mmol) a una disol. del producto intermedio 72 (2,0 g, 5,16 mmol) en dioxano (8 ml) y una disol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> (4 ml) y se agitó la mezcla resultante y se calentó a 160°C durante 10 min con 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 ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,25 g del producto intermedio 73 (80%).

45 f) Preparación del producto intermedio 74



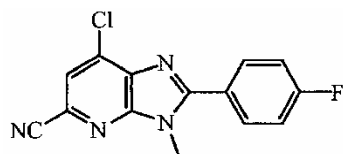
- Se añadió MeOH (40 ml) a Pt/C al 5% (100 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadió el producto intermedio 73 (1,25 g, 4,14 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbió 1 eq. de H<sub>2</sub>.  
 5 Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0,9 g del producto intermedio bruto 74 (71%) que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

#### Preparación del producto intermedio 75



- 10 Se añadieron ácido metilborónico (93 mg, 1,55 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (71 mg, 0,062 mmol) a una disol. del producto intermedio 72 (600 mg, 0,31 mmol) en dioxano (10 ml) y una disol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 150°C durante 20 min con 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<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 180 mg del producto intermedio bruto 75 que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.  
 15

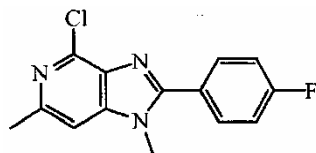
#### h) Preparación del producto intermedio 76



- 20 Se añadieron Zn(CN)<sub>2</sub> (36 mg, 0,31 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,026 mmol) a una disolución del producto intermedio 72 (200 mg, 0,52 mmol) en DMF (5 1L). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 160°C durante 10 min con 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 ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,14 g del producto intermedio 76 (95%).  
 25

#### Ejemplo A32

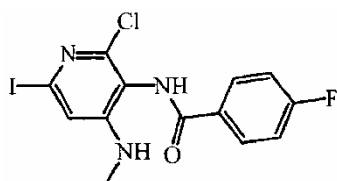
- 30 a) Preparación del producto intermedio 77



- 35 Se añadieron 4-fluorobenzaldehído (1,11 g, 8,93 mmol) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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. en 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. Esto se repitió 3 x. Se evaporaron los filtrados combinados y se purificó el residuo mediante HPCL preparativa de FI [RP Vydec Denali C18 (10 μm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: un gradiente de (disol. de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua)/CH<sub>3</sub>CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 1,95 g del producto intermedio 77 (32%).  
 40

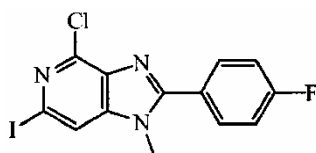
#### Ejemplo A33

- 45 a) Preparación del producto intermedio 78



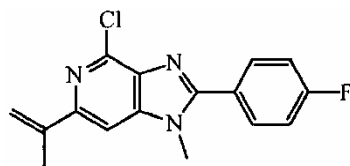
Se añadieron Et<sub>3</sub>N (1,87 ml, 13,8 mmol) y cloruro de 4-fluoro-benzoilo (873 mg, 5,5 mmol) a una disol. del producto intermedio 69 (1,3 g, 4,6 mmol) en DCM (80 ml) y se agitó la m.r. a t.a. durante 4 h. Se concentró la m.r. a vacío.  
5 Rendimiento: 1,5 g del producto intermedio bruto 78 (81%) que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del producto intermedio 79



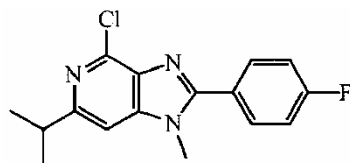
10 Se añadió oxiclorigenato de fósforo (121 mg, 0,79 mmol) a una disol. del producto intermedio 78 (267 mg, 0,66 mmol) en dicloroetano (2 ml) y se agitó la mezcla y se calentó a 150°C durante 0,25 h con irradiación de microondas. Se concentró la m.r. a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 215 mg del producto intermedio 79 (84%).  
15

c) Preparación del producto intermedio 80



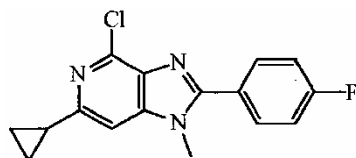
20 Se añadieron éster pinacólico del ácido isopropenilborónico (434 mg, 2,58 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (149 mg, 0,129 mmol) a una disol. del producto intermedio 79 (1,0 g, 2,58 mmol) en dioxano (8 ml) y una disol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> (4 ml) y se agitó la mezcla resultante y se calentó a 160°C durante 10 min con 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 ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,72 g del producto intermedio 80 (92%).  
25

d) Preparación del producto intermedio 81



30 Se añadió MeOH (40 ml) a Pt/C al 5% (100 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadió el producto intermedio 80 (0,75 g, 2,49 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbió 1 eq. de H<sub>2</sub>.  
35 Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 0,55 g del producto intermedio bruto 81 (73%), que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

e) Preparación del producto intermedio 82

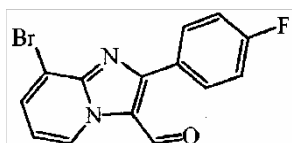


40 Se añadieron ácido ciclopropilborónico (86 mg, 1,0 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (78 mg, 0,067 mmol) a una disol. del producto

intermedio 79 (260 mg, 0,67 mmol) en dioxano (6 ml) y una disol. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  (3 ml). Se agitó la mezcla y se calentó a  $160^\circ\text{C}$  durante 10 min con 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 ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH( $\text{NH}_3$ ) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,15 g del producto intermedio 82 (74%).

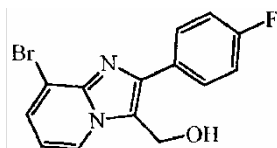
#### Ejemplo A34

##### a) Preparación del producto intermedio 83



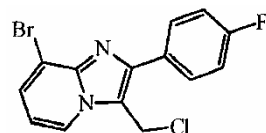
Se añadió oxicloruro de fósforo (1,25 ml, 13,7 mmol) a DMF (3,5 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó la mezcla durante 0,5 h a esta temperatura. Se añadió el producto intermedio 16 (1 g, 3,44 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó la m.r. a t.a. y se añadió DMF (5 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se vertió la m.r. sobre hielo y se neutralizó la mezcla añadiendo  $\text{NaHCO}_3$ . Se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Se recogió el sólido y se secó. Rendimiento: 0,625 g del producto intermedio 83 (57%).

##### b) Preparación del producto intermedio 84



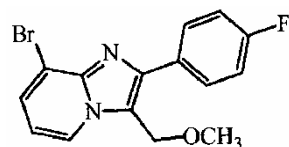
Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (28 mg, 0,75 mmol) a una disolución del producto intermedio 83 (200 mg, 0,63 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (2 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 15 min, luego se eliminaron los disolventes a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 90 mg del producto intermedio 84 (45%).

##### c) Preparación del producto intermedio 85



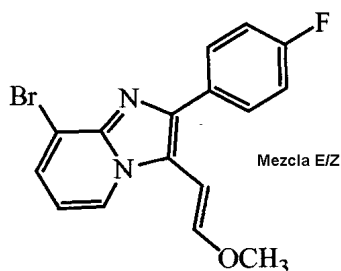
Se añadió cloruro de tionilo (33 mg, 0,28 mmol) al producto intermedio 84 (90 mg, 0,28 mmol) en DCM (2 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min y se añadió una disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separó la fase orgánica, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado. Rendimiento: 90 mg del producto intermedio 85 (95%).

##### d) Preparación del producto intermedio 86



Se añadió una disolución de NaOMe 0,5 M en MeOH (0,64 ml, 0,32 mmol) a una disol. del producto intermedio 85 (90 mg, 0,265 mmol) en MeOH (2 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min, luego se eliminaron los disolventes a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se filtró la fase orgánica sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado. Se trituró el residuo con DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 60 mg del producto intermedio 86 (67%).

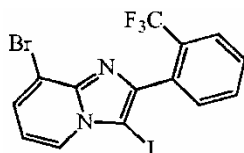
##### e) Preparación del producto intermedio 87



Se añadió una disolución de KO<sup>t</sup>Bu (0,87 g, 7,74 mmol) en THF (7 ml) a una suspensión de cloruro de metoximetilentrifenilfosfonio (1,53 g, 4,47 mmol) en THF (3 ml) a -15°C. Se agitó la m.r. durante 30 min.  
 5 Posteriormente, se añadió una disolución del producto intermedio 83 (0,95 g, 3 mmol) en THF (3 ml) a 5°C y se agitó la m.r. durante 1 h a t.a. Se repartió la m.r. entre DCM y H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente 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: 700 mg del producto intermedio 87 como una mezcla E/Z (68%).

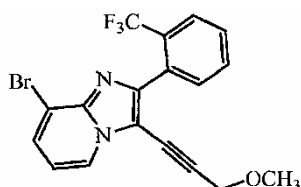
### Ejemplo A35

#### a) Preparación del producto intermedio 88



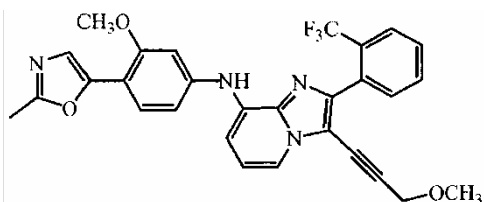
Se añadió 1-yodo-2,5-pirrolidindiona (5,54 g, 24,6 mmol) a 8-bromo-2-(2-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (preparada a partir de 3-bromo-2-piridinamina y 2-bromo-1-(2-trifluorometil-fenil)etanon, según el ejemplo A9; 5,6 g, 16,4 mmol) en DCM (50 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 24 h, se diluyó con DCM extra, entonces se lavó con una disolución ac. de NaOH al 15%, seguido por una disolución ac. sat. de NaHSO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró a vacío. Rendimiento: 7,2 g del producto intermedio 88 (94%).

#### b) Preparación del producto intermedio 89



Se agitó una mezcla de producto intermedio 88 (350 mg, 0,75 mmol), 3-metoxi-propino (58 mg, 0,82 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (20 mg, 0,028 mmol), CuI (5 mg, 0,027 mmol) en Et<sub>3</sub>N (3 ml) a 50°C durante 20 h bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se repartió la mezcla entre DCM y H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío.  
 30 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: 100 mg del producto intermedio 89 (33%).

#### c) Preparación del producto intermedio 90

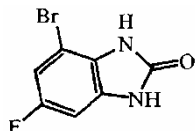


Se añadieron el producto intermedio 4 (50 mg, 0,24 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22 mg, 0,024 mmol), X-phos (23 mg, 0,049 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (240 mg, 0,73 mmol) a una disolución del producto intermedio 89 (100 mg, 0,24 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se calentó la m.r. a 100°C durante 20 h. Entonces, se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se

evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 30 mg del producto intermedio 90 (23%).

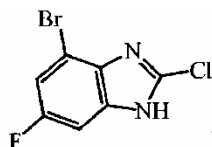
## 5 Ejemplo A36

### a) Preparación del producto intermedio 91



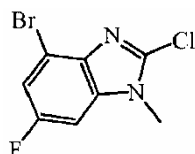
10 Se agitó una mezcla de 3-bromo-5-fluoro-1,2-diaminobenceno (10,5 g, 51 mmol) y urea (3,84 g, 64 mmol) en xileno (100 ml) a reflujo durante la noche. Posteriormente, se enfrió la m.r. hasta t.a. y se retiró el precipitado resultante por filtración. Se suspendió el sólido en una disol. ac. de HCl 1 N y se retiró por filtración de nuevo, luego se secó. Se trituró el sólido resultante con DIPE. Rendimiento: 9,5 g del producto intermedio 91 (80%).

### b) Preparación del producto intermedio 92



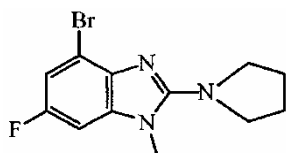
20 Se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (30 ml) al producto intermedio 91 (3,0 g, 13 mmol), seguido por una disol. ac. conc. de HCl (1 ml). Se calentó la m.r. a reflujo durante 2 días. Se concentró la m.r. a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y una disol. ac. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Rendimiento: 3,0 g (93%) de producto intermedio bruto 92.

### 25 c) Preparación del producto intermedio 93



30 Se añadió una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (721 mg, 18 mmol) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a una disol. enfriada (5°C) de producto intermedio 92 (3,0 g, 12 mmol) en DMF (40 ml). Se agitó la m.r. a 5°C durante 30 min y entonces se añadió CH<sub>3</sub>I (8,53 g, 60 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 3 h y luego se repartió entre agua y EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc de 80/20 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 850 mg del producto intermedio 93 (27%).

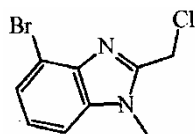
### d) Preparación del producto intermedio 94



40 Se calentó una mezcla de producto intermedio 93 (760 mg, 2,88 mmol) y pirrolidina (1,03 g, 14,4 mmol) en NMP (15 ml) a 180°C con irradiación de microondas durante 10 min. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml). Se retiró el precipitado resultante por filtración y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se secó el sólido y se trituró con DIPE. Rendimiento: 675 mg (78%) de producto intermedio 94.

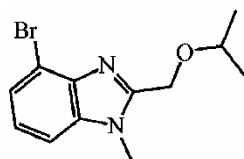
## 45 Ejemplo A37

### a) Preparación del producto intermedio 95



5 Se añadieron 2-cloro-acetaldehído (6 M, 1,0 ml, 6,0 mmol) y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (1,14 g, 6,0 mmol) a una disol. del producto intermedio 18 (800 mg, 3,98 mmol) en DMA (10 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se vertió la m.r. en  $\text{H}_2\text{O}$ . Se retiró el sólido por filtración, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se suspendió en DIPE. Se retiró el sólido por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 0,15 g del producto intermedio 95 (15%).

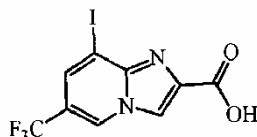
b) Preparación del producto intermedio 96



10 Se añadió una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (193 mg, 4,82 mmol) bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$  a una disol. de 2-propanol (232 mg, 3,85 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min y entonces se añadió el producto intermedio 95 (0,5 g, 1,93 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h y luego se repartió entre  $\text{H}_2\text{O}$  y EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH( $\text{NH}_3$ ) de 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 120 mg del producto intermedio 96 (15%).

20 Ejemplo A38

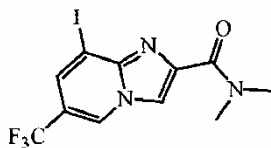
a) Preparación del producto intermedio 97



25 Se disolvieron 8-yodo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (0,60 g 1,56 mmol) y LiOH (38 mg, 1,6 mmol) en una mezcla de THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml/10 ml) y se agitó la mezcla durante 20 h a t.a. Se acidificó la mezcla con una disolución ac. de HCl 1 N hasta que precipitó el producto. Se retiró el precipitado por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,5 g del producto intermedio 97 (90%).

30

b) Preparación del producto intermedio 98



35 Se añadió una disol. 2 M de dimetilamina en THF (0,58 ml, 1,16 mmol) en THF (10 ml) a una mezcla de producto intermedio 97 (500 mg, 1,4 mmol) y HBTU (533 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 ml). Entonces se añadió DIPEA (0,98 ml, 5,62 mmol) y se agitó la m.r. durante 18 h a t.a. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con una disol. ac. de NaOH 0,5 N y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH ( $\text{NH}_3$ ) 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 490 mg del producto intermedio 98 (90%).

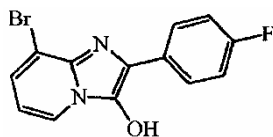
40

Ejemplo A39

a) Preparación del producto intermedio 99

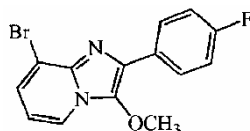
45





5 Se añadió eterato de  $\text{BF}_3$  (0,154 ml, 1,32 mmol) a una mezcla de hidrato de 4-fluorofenilgloxal (4,5 g, 26,5 mmol) y 2-amino-3-bromopiridina (4,72 g, 26,5 mmol) en DCM (100 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 6 h. Se retiró el precipitado resultante por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 4 g del producto intermedio 99 (49%).

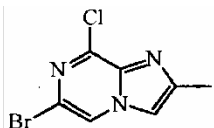
#### b) Preparación del producto intermedio 100



10 Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 414 mg, 10,3 mmol) a una disolución enfriada con hielo de producto intermedio 99 (1,06 g, 3,45 mmol) en DMF (50 ml). Se agitó la m.r. a  $0^\circ\text{C}$  durante 15 min, entonces se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (0,258 ml, 4,14 mmol) y se agitó la m.r. resultante a t.a. durante la noche. Se extinguió la m.r. con agua y entonces se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-heptano/ $\text{EtOAc}$  de 100/0 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 445 mg del producto intermedio 100 (40%).

#### Ejemplo A40

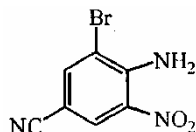
20 Preparación del producto intermedio 101



25 Se calentaron 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (5 g, 19,8 mmol), 2-cloro-acetona (18,3 g, 198 mmol) y dioxano (40 ml) a temperatura de reflujo durante 16 h. Se concentró la m.r. a presión reducida y se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento: 3,6 g del producto intermedio 101 (55%).

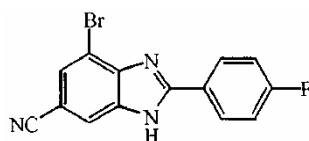
#### Ejemplo A41

30 a) Preparación del producto intermedio 102



35 Se añadió gota a gota bromo (3,15 ml, 61,3 mmol) a  $15^\circ\text{C}$  a una disolución de 4-amino-3-nitro-benzonitrilo (10 g, 61,3 mmol) en AcOH (80 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche y se añadió bromo extra (1,58 ml, 30,7 mmol). Tras otras 6 h a t.a., se añadió de nuevo bromo (0,79 ml, 15,3 mmol) y se continuó con la agitación a t.a. a lo largo del fin de semana. Se concentró la m.r. a presión reducida y se trituró el residuo con agua. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ $\text{MeOH}$  98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 6,24 g del producto intermedio 102 (35%).

#### b) Preparación del producto intermedio 103

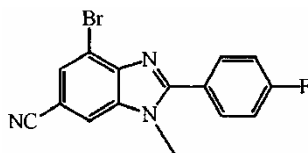


45 Se añadieron 4-fluorobenzaldehído (0,96 ml, 9,1 mmol) y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (5,04 g, 28,9 mmol) a una disol. del producto intermedio 102 (2 g, 6,86 mmol) en EtOH (10 ml). Se calentó la m.r. en condiciones de microondas a  $150^\circ\text{C}$  durante

45 min. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró a través de tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se disolvió el residuo en DMF. Se añadió H<sub>2</sub>O. Se retiró el precipitado resultante por filtración y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se suspendió el residuo en tolueno y se eliminó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 1,6 g del producto intermedio 103 (70%).

5

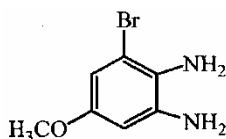
c) Preparación del producto intermedio 104



- 10 Se añadió una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (569 mg, 14,2 mmol) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a una disol. del producto intermedio 103 (3 g, 9 mmol) en DMF (20 ml) a 5°C. Se agitó la m.r. a 5°C durante 15 min y entonces se añadió CH<sub>3</sub>I (1,48 ml, 23,7 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min y se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo adicionalmente mediante HPCL preparativa [RP Shandon Hyperprep C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> al 0,25% en agua, CH<sub>3</sub>CN/MeOH)]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 1,1 g del producto intermedio 104 (37%).

20 Ejemplo A42

a) Preparación del producto intermedio 105

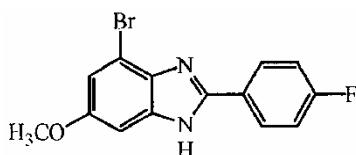


25

Se añadió MeOH (150 ml) a Pt/C al 5% (1 g) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. 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 H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Rendimiento: 4,33 g del producto intermedio 105 (99%), que se usó como tal en la siguiente etapa.

30

b) Preparación del producto intermedio 106

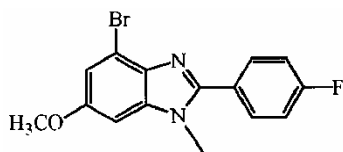


35

Se añadieron 4-fluoro-benzaldehído (1,17 ml, 11,1 mmol) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (2,63 g, 13,8 mmol) a una disol. del producto intermedio 105 (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 retiró el sólido por filtración, se lavó con agua y se suspendió en DIPE. Se retiró el sólido resultante por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 2,9 g del producto intermedio 106 (98%).

40

c) Preparación del producto intermedio 107



45

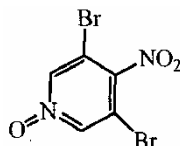
Se añadió una suspensión de NaH al 60% en aceite mineral (486 mg, 12,1 mmol) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a una disol. del producto intermedio 106 (2,6 g, 8,1 mmol) en DMF (15 ml) a 5°C. Se agitó la m.r. a 5°C durante 30 min y entonces se añadió yoduro de metilo (1,26 ml, 20,2 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 3 h y se repartió entre

EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna 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 del producto intermedio 107 (46%).

5

#### Ejemplo A43

##### a) Preparación del producto intermedio 108

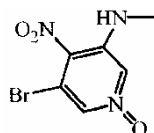


10

Se añadió  $\text{HNO}_3$  conc. (12,5 ml) a una disol. de N-óxido de 3,5-dibromo-piridina (4,5 g, 17,8 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (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 resultante por filtración y se secó. Rendimiento: 3,1 g del producto intermedio 108 (58%), que se usó como tal en la siguiente etapa.

15

##### b) Preparación del producto intermedio 109

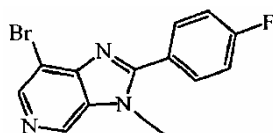


20

Se añadió una disol. 2 M de metilamina en THF (7,15 ml, 14,3 mmol) a una mezcla de producto intermedio 108 (2,66 g, 8,9 mmol) en THF (100 ml). Se agitó la m.r. a  $60^\circ\text{C}$  durante 2 días, entonces se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y una disol. ac. de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM/MeOH( $\text{NH}_3$ ) 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 del producto intermedio 109 (54%).

25

##### c) Preparación del producto intermedio 110



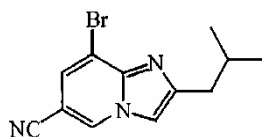
30

Se añadieron 4-fluorobenzaldehído (252 mg, 2,0 mmol) y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (1,18 g, 6,8 mmol) a una disol. del producto intermedio 109 (420 mg, 1,7 mmol) en EtOH (6 ml). Se calentó la m.r. en condiciones de microondas a  $160^\circ\text{C}$  durante 45 min. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se diluyó con EtOAc. Se lavó la mezcla con una disol. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH( $\text{NH}_3$ ) de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,35 g del producto intermedio 110 (68%).

35

#### Ejemplo A44

##### Preparación del producto intermedio 111



45

Se calentó una mezcla de 6-amino-5-bromo-nicotinonitrilo (4 g, 20,2 mmol) y 1-bromo-4-metil-2-pentanona (5,43 g, 30,3 mmol) en NMP (40 ml) a  $150^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se vertió en una disol. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  al 10%. Se extrajo la mezcla con tolueno. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-heptano/EtOAc de 100/0 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trituró el

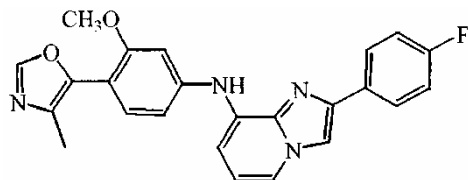
50

residuo con DIPE. Rendimiento: 2,9 g del producto intermedio 111 (52%).

## B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

### 5 Ejemplo B1

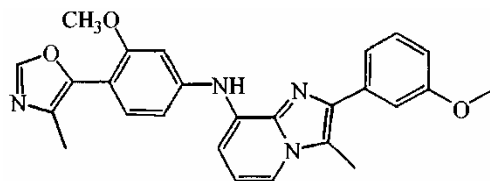
#### Preparación del compuesto 1



10 Se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,56 g, 1,72 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,039 g, 0,043 mmol) y BINAP (0,053 g, 0,086 mmol) a una disol. del producto intermedio 16 (0,25 g, 0,859 mmol) y el producto intermedio 2 (0,184 g, 0,902 mmol) en DMF (80 ml). Se purgó la m.r. con  $\text{N}_2$  durante 5 min y entonces se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 18 h. Se concentró la m.r. a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  al 0,25% en agua, MeOH +  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Se suspendió el residuo en DIPE y se recogió el precipitado por filtración y se secó a vacío a  $60^\circ\text{C}$ . Rendimiento: 0,068 g del compuesto 1 (19%).

### 20 Ejemplo B2

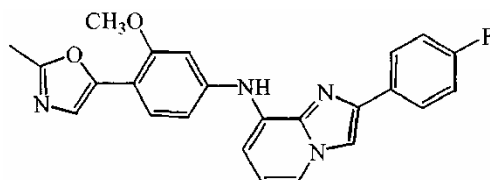
#### Preparación del compuesto 2



25 Se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,616 g, 1,892 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,043 g, 0,047 mmol) y BINAP (0,058 g, 0,094 mmol) a una disol. del producto intermedio 5 (0,3 g, 0,95 mmol) y el producto intermedio 2 (0,203 g, 0,993 mmol) en DMF (20 ml). Se purgó la mezcla con  $\text{N}_2$  durante 5 min y entonces se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 18 h. Se concentró la m.r. a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  al 0,25% en agua, MeOH +  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Se secó el producto sólido a vacío a  $60^\circ\text{C}$ . Rendimiento: 0,129 g del compuesto 2 (30%).

### 35 Ejemplo B3

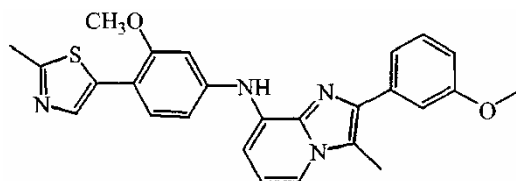
#### Preparación del compuesto 3



40 Se añadieron el producto intermedio 16 (0,230 g, 0,793 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,060 g, 0,066 mmol), diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,069 g, 0,145 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,646 g, 1,98 mmol) a una disol. del producto intermedio 4 (0,135 g, 0,661 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) y se calentó la m.r. a  $110^\circ\text{C}$  durante la noche. Tras enfriar, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2) y se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Se cristalizó el residuo en DIPE, se filtró y se secó a vacío a  $80^\circ\text{C}$ . Rendimiento: 0,032 g del compuesto 3 (11,7%).

### 50 Ejemplo B4

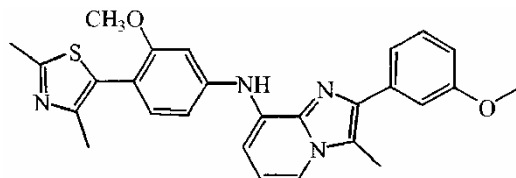
## d) Preparación del compuesto 4



- 5 Se purgó una disol. del producto intermedio 7 (0,070 g, 0,14 mmol), 5-bromo-2-metiltiazol (0,051 g, 0,29 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,047 g, 0,14 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,033 g, 0,29 mmol) y una disol. ac. de NaOH 3 N (0,024 ml, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) con  $\text{N}_2$  durante 2 min. Se agitó la m.r. a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche. Tras enfriar, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo el producto con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  al 0,25% en agua, MeOH +  $\text{CH}_3\text{CN}$ )]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 0,013 g del compuesto 4 (19,7%).

## Ejemplo B5

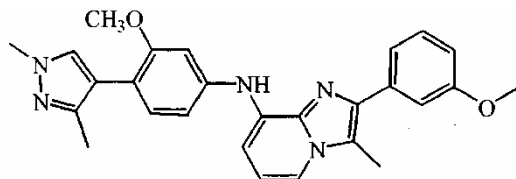
- 15 Preparación del compuesto 5



- 20 Se purgaron una disol. del producto intermedio 6 (0,220 g, 0,50 mmol), 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol (859833-13-9, 0,240 g, 1,0 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,116 g, 0,1 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,163 g, 0,50 mmol) y una disol. ac. de NaOH 3 N (0,084 ml, 0,251 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) con  $\text{N}_2$  durante 2 min. Se agitó la m.r. a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche. Tras enfriar, se concentró la m.r., se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  al 0,5% en agua +  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 10%,  $\text{CH}_3\text{CN}$ )]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 0,078 g del compuesto 5 (33%).

## Ejemplo B6

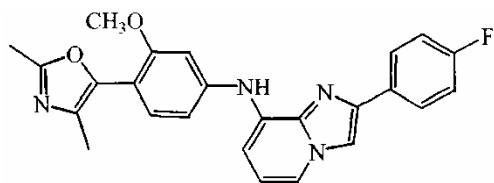
- 30 Preparación del compuesto 6



- 35 Se purgó una disol. del producto intermedio 6 (0,220 g, 0,502 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,116 g, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) con  $\text{N}_2$  durante 2 min y se agitó la m.r. a t.a. durante 10 min. Se añadieron 1*H*-pirazol-1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) (0,223 g, 1,0 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,327 g, 1,0 mmol), en la m.r. Tras agitar durante 10 min a t.a., se añadió una disol. ac. de NaOH 3 N (0,084 ml, 0,251 mmol). Se agitó la m.r. a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche. Tras enfriar, se concentró la m.r., se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C 18 BDS (8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  al 0,25% en agua,  $\text{CH}_3\text{CN}$ )]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 0,055 g del compuesto 6 (24%).

## 45 Ejemplo B7

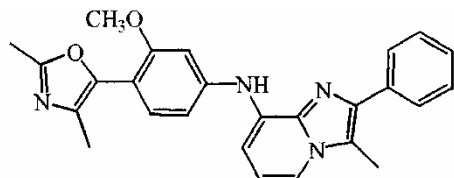
## Preparación del compuesto 7



5 Se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,137 g, 3,491 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,080 g, 0,087 mmol) y BINAP (0,109 g, 0,175 mmol) a una disol. del producto intermedio 16 (0,508 g, 1,75 mmol) y el producto intermedio 9 (0,400 g, 1,83 mmol) en DMF (30 ml). Se purgó la mezcla con  $\text{N}_2$  durante 5 min. Entonces se calentó la m.r. a  $100^\circ\text{C}$  durante 18 h y posteriormente se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  al 0,25% en agua, MeOH +  $\text{CH}_3\text{CN}$ )]. Se recogieron las fracciones de producto y se retiraron por evaporación. Se purificó de nuevo el residuo mediante cromatografía 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. Se cristalizó el residuo en n-heptano/DIPE, y se filtró el precipitado y se secó a vacío a  $50^\circ\text{C}$ . Rendimiento: 0,099 g del compuesto 7 (13,2%).

#### 15 Ejemplo B8

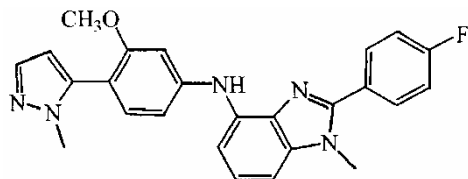
##### Preparación del compuesto 8



20 Se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,261 g, 0,80 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,018 g, 0,02 mmol) y BINAP (0,025 g, 0,04 mmol) a una disol. del producto intermedio 21 (0,115 g, 0,4 mmol) y el producto intermedio 9 (0,091 g, 0,42 mmol) en DMF (20 ml) y se purgó la mezcla con  $\text{N}_2$  durante 5 min. Se calentó la m.r. a  $100^\circ\text{C}$  durante 18 h y entonces se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C 18 BDS (8  $\mu\text{m}$ , 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  al 0,25% en agua, MeOH +  $\text{CH}_3\text{CN}$ )]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Se secó el residuo sólido a vacío a  $60^\circ\text{C}$ . Rendimiento: 0,043 g del compuesto 8 (25,3%).

#### 30 Ejemplo B9

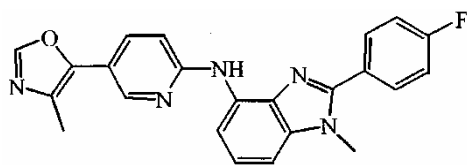
##### Preparación del compuesto 9



35 Se añadieron el producto intermedio 19 (0,305 g, 1 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,091 g, 0,098 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,095 g, 0,2 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,978 g, 3,0 mmol) a una disol. del producto intermedio 13 (0,172 g, 0,983 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) y se calentó la m.r. a  $110^\circ\text{C}$  durante la noche. Entonces se concentró la m.r. a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH( $\text{NH}_3$ ) desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,160 g del compuesto 9 (37,4%).

#### 45 Ejemplo B10

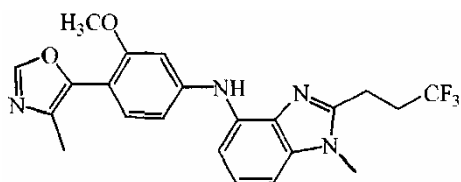
##### Preparación del compuesto 10



Se añadieron el producto intermedio 19 (0,300 g, 0,983 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,090 g, 0,098 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,103 g, 0,216 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,961 g, 2,95 mmol) a una disol. del producto intermedio 15 (0,172 g, 1 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) y se calentó la m.r. a 110°C durante la noche. Tras enfriar, se añadió H<sub>2</sub>O y se agitó la mezcla durante 10 min antes de diluirse con DCM y se filtró a través de tierra de diatomeas. Se lavó el filtrado con H<sub>2</sub>O y se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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: 0,169 g del compuesto 10 (43%).

### Ejemplo B11

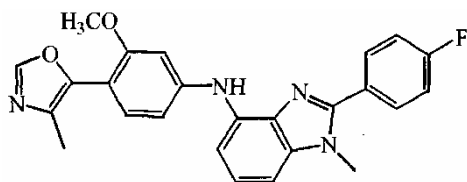
#### Preparación del compuesto 11



Se añadieron el producto intermedio 20 (0,210 g, 0,684 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,062 g, 0,068 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,071 g, 0,15 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,688 g, 2,05 mmol) a una disol. del producto intermedio 2 (0,139 g, 0,684 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) y se calentó la m.r. a 110°C durante 6 h. Tras enfriar, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 µm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> al 0,25% en agua, CH<sub>3</sub>CN)]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 0,197 g del compuesto 11 (67%).

### Ejemplo B12

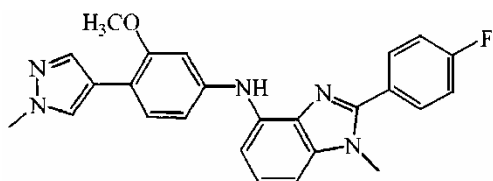
#### Reparación de compuesto 12



Se añadieron el producto intermedio 19 (0,660 g, 2,16 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,198 g, 0,216 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,226 g, 0,476 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,115 g, 6,49 mmol) a una disol. del producto intermedio 2 (0,441 g, 2,16 mmol) en 2-metil-2-propanol (30 ml) y se calentó la m.r. a 90°C durante 72 horas. Tras enfriar, se evaporó el disolvente. Se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el producto en DIPE, se retiró por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,465 g del compuesto 12 (50%).

### Ejemplo B13

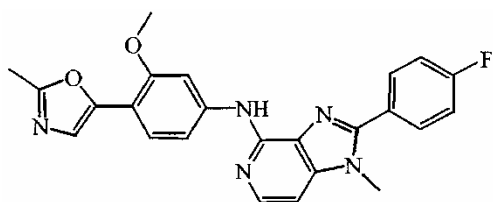
#### Preparación del compuesto 13



Se añadieron el producto intermedio 19 (0,304 g, 0,99 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,091 g, 0,099 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletilil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,104 g, 0,22 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,976 g, 3,0 mmol) a una disol. de producto intermedio 26 (0,203 g, 1,0 mmol) en 2-metil-2-propanol (8 ml) y se calentó la m.r. a 110°C durante 16 horas. Tras enfriar, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM, isocrático). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el producto en DIPE, se retiró por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,065 g del compuesto 13 (15,2%).

#### 10 Ejemplo B 14

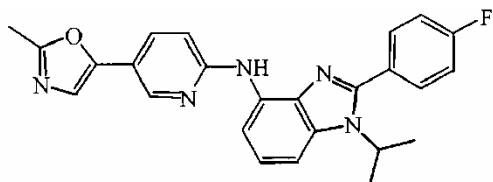
##### Preparación del compuesto 14



15 Se añadieron el producto intermedio 24 (0,298 g, 1,14 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,104 g, 0,114 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletilil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,108 g, 0,228 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,108 g, 3,42 mmol) a una disol. de producto intermedio 4 (0,233 g, 1,14 mmol) en 2-metil-2-propanol (15 ml) y se calentó la m.r. a 110°C durante la noche. Tras enfriar, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el residuo en DIPE/CN<sub>3</sub>CN y se filtró el precipitado y se secó a vacío. Rendimiento: 0,246 g del compuesto 14 (50%).

#### Ejemplo B15

#### 25 Preparación del compuesto 15

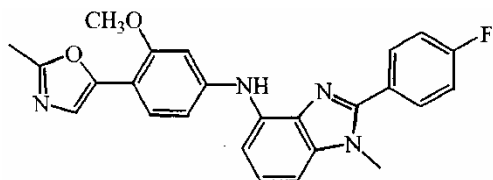


30 Se añadieron el producto intermedio 34 (0,320 g, 0,96 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,088 g, 0,096 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletilil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,091 g, 0,192 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,939 g, 2,881 mmol) a una disol. de producto intermedio 31 (0,320 g, 0,96 mmol) en 2-metil-2-propanol (15 ml) y se calentó la m.r. a 100°C durante la noche. Tras enfriar, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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: 0,216 g del compuesto 15 (51,5%).

#### Ejemplo B16

##### Preparación del compuesto 16

40



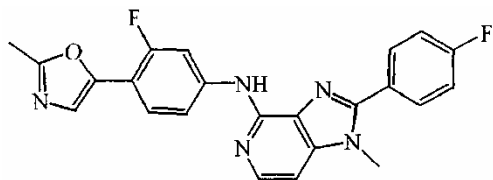
45 Se añadieron el producto intermedio 19 (0,336 g, 1,10 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,101 g, 0,11 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletilil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,115 g, 0,242 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,077 g, 3,31 mmol) a una disol. de producto intermedio 4 (0,225 g, 1,10 mmol) en 2-metil-2-propanol (15 ml) y se calentó la m.r. a 90°C durante 72 h. Tras enfriar, se evaporó el disolvente, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1) y se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE, se filtró y se secó a vacío a 80°C. Rendimiento: 0,220 g del



compuesto 16 (46,6%).

#### Ejemplo B17

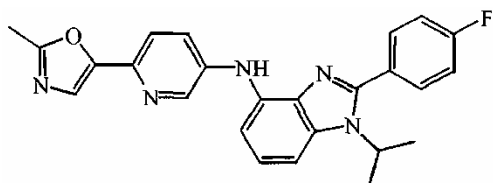
##### 5 Preparación del compuesto 17



10 Se añadieron el producto intermedio 41 (0,22 g, 0,84 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,077 g, 0,084 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,080 g, 0,168 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,822 g, 2,52 mmol) a una disol. de producto intermedio 43 (0,161 g, 0,841 mmol) en 2-metil-2-propanol (15 ml) y se calentó la m.r. a 100°C durante 20 h. Tras enfriar, se evaporó el disolvente, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) 99/1) y se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,20 g del compuesto 17 (57%).

#### Ejemplo B18

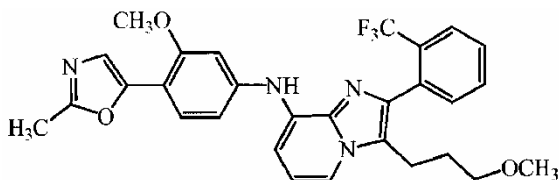
##### 20 Preparación del compuesto 18



25 Se añadieron el producto intermedio 34 (0,190 g, 0,57 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,052 g, 0,057 mmol), dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (0,054 g, 0,114 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,558 g, 1,71 mmol) a una disol. de producto intermedio 48 (0,100 g, 0,571 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) y se calentó la m.r. a 110°C durante 14 h. Tras enfriar, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,093 g del compuesto 18 (38%).

#### Ejemplo B19

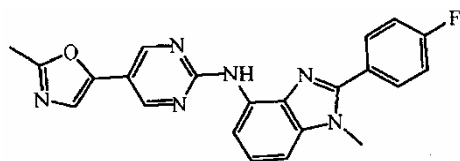
##### 35 Preparación del compuesto 169



40 Se agitó una mezcla de producto intermedio 90 (30 mg, 0,056 mmol) y níquel Raney (20 mg), en THF (30 ml), a t.a. bajo H<sub>2</sub> (presión atmosférica). Tras la captación de H<sub>2</sub> (2 eq.), se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM y H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Vydac Denali C18 (10 μm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> al 0,25% en agua, CH<sub>3</sub>CN)]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 1,1 mg del compuesto 169 (4%).

#### Ejemplo B20

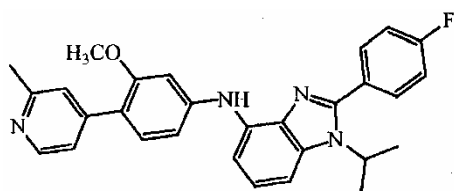
##### 45 Preparación del compuesto 188



Se añadieron el producto intermedio 57 (0,224 g, 1,15 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,034 g, 0,15 mmol), Xantphos (0,133 g, 0,23 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,498 g, 1,53 mmol) a una disol. de producto intermedio 63 (0,185 g, 0,76 mmol) en dioxano (3 ml) y se calentó la m.r. a 160°C durante 1 h con irradiación de microondas. Tras enfriar, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> al 0,25% en agua, MeOH)]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 0,040 g del compuesto 188 (13%).

#### Ejemplo B21

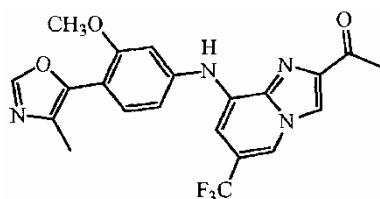
##### Preparación del compuesto 128



Se añadieron el producto intermedio 34 (0,405 g, 1,17 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,107 g, 0,12 mmol), X-Phos (0,122 g, 0,26 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,14 g, 3,5 mmol) a una disol. de producto intermedio 56 (0,250 g, 1,17 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) y se calentó la m.r. a 100°C durante 4 h. Tras enfriar, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo con DIPE/2-propanol. Rendimiento: 0,284 g del compuesto 128 (52%).

#### Ejemplo B22

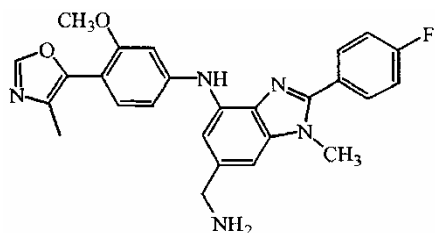
##### Preparación del compuesto 165



Se añadió lentamente una disolución del compuesto 143 (preparado a partir del producto intermedio 98 y el producto intermedio 2, según el ejemplo B3, 150 mg, 0,33 mmol) en THF (5 ml) a una disolución 1 M de CH<sub>3</sub>Li en THF (1 ml, 1 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a t.a. durante 2 h y entonces se añadió una disol. adicional 1 M de CH<sub>3</sub>Li en THF (1 ml, 1 mmol) y se continuó con la agitación a t.a. durante 1 h. Se añadió una disolución ac. de HCl al 10% y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 21 mg del compuesto 165 (15%).

#### Ejemplo B23

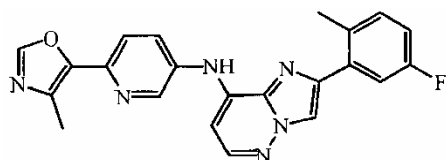
##### Preparación del compuesto 120



Se agitó una mezcla de compuesto 123 (preparado a partir del producto intermedio 104 y el producto intermedio 2, según el ejemplo B18, 40 mg, 0,088 mmol) y níquel Raney (20 mg), en MeOH(NH<sub>3</sub>) (40 ml) a t.a. bajo H<sub>2</sub> (presión atmosférica). Tras la captación de H<sub>2</sub> (2 eq.), se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 7 mg del compuesto 120 (17%).

#### 10 Ejemplo B24

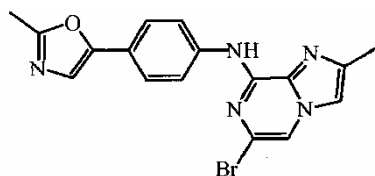
##### Preparación del compuesto 197



Se añadió una mezcla 1:1 de THF y MeOH (100 ml) a Pd/C (al 10%, 500 mg) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (0,5 ml), el compuesto 198 (preparado según el ejemplo B3, 49 mg, 0,11 mmol) y KOAc (13 mg, 0,13 mmol) y se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbió 1 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se repartió el residuo entre DCM y una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 9,5 mg del compuesto 197 (21%).

#### 25 Ejemplo B25

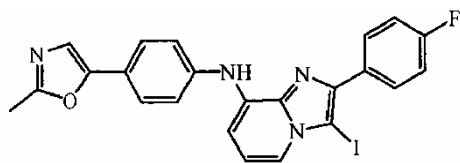
##### Preparación del compuesto 179



Se calentó una mezcla de 4-(2-metil-oxazol-5-il)-fenilamina (615 mg, 3,53 mmol), el producto intermedio 101 (933 mg, 3,21 mmol) y DIPEA (1,24 g, 9,62 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) a 200°C con irradiación de microondas durante 1,5 h. Se evaporaron los componentes volátiles a presión reducida y se repartió el residuo entre DCM y H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) 95/5). Se recogieron las fracciones que contenían producto y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo adicionalmente mediante HPCL preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm); fase móvil: (disol. de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> al 0,25% en agua, MeOH)]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 0,031 g del compuesto 179 (3%).

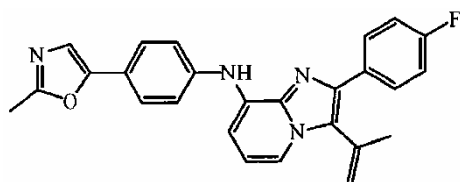
#### 40 Ejemplo B26

##### a) Preparación del compuesto 185



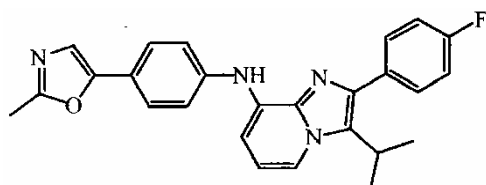
5 Se añadió 1-yodo-2,5-pirrolidindiona (837 mg, 3,72 mmol) al compuesto 42 (1,3 g, 3,38 mmol) en DCM (50 ml) y AcOH (5 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 5 min, entonces se lavó con una disol. ac. de NaHO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 500 mg del compuesto 185 (29%).

10 b) Preparación del compuesto 177



15 Se añadieron éster pinacólico del ácido isopropenilborónico (151 mg, 0,9 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (52 mg, 0,045 mmol) a una disol. del compuesto 185 (230 mg, 0,45 mmol) en dioxano (2 ml) y una disol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> (2 ml) y se agitó la mezcla y se calentó a 150°C durante 10 min con 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 ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 14 mg del compuesto 177 (7%).

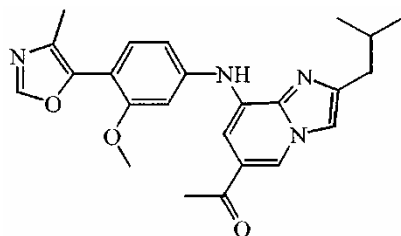
20 c) Preparación del compuesto 175



25 Se añadió MeOH (40 ml) a Pt/C al 5% (50 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadió el compuesto 177 (150 mg, 0,35 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbió 1 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento: 70 mg del compuesto bruto 175 (46%).

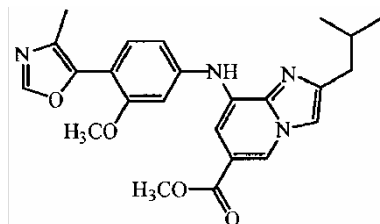
30 Ejemplo B27

a) Preparación del compuesto 156



35 Se añadió una disol. de CH<sub>3</sub>MgBr 3 M en Et<sub>2</sub>O a una disol. del compuesto 151 (preparado a partir del producto intermedio 2 y el producto intermedio 111 según el ejemplo B3, 105 mg, 0,26 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche y entonces se extinguió con una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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. Se disolvió el residuo en DIPE/CH<sub>3</sub>CN y se añadió una disol. de HCl 6 N en 2-propanol. Se recogió el precipitado resultante por filtración y se secó. Rendimiento: 40 3,2 mg del compuesto 156 como sal de HCl (3%).

## b) Preparación del compuesto 162

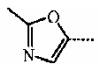
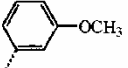
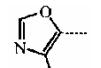
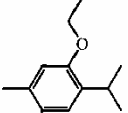
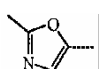

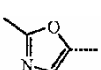

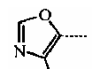

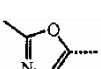

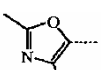

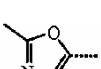

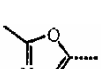

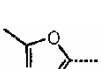

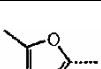

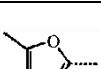

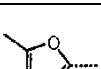

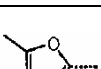

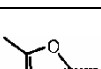



- 5 Se añadió una disolución de NaOH (2 g, 50 mmol) en H<sub>2</sub>O (40 ml) a una disol. del compuesto 151 (0,4 g, 1 mmol) en dioxano (40 ml). Se agitó la m.r. a reflujo durante 3 h y luego se enfrió hasta t.a. y se neutralizó hasta pH 7 con HCl ac. conc. Se recogió el precipitado resultante por filtración y se secó. Se disolvió parte del residuo (213 mg, 0,51 mmol) en DCM (13 ml) y se añadieron posteriormente cloruro de oxalilo (0,13 ml, 1,52 mmol) y DMF (0,2 ml, 2,58 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche, entonces se vertió en MeOH (20 ml) y se agitó a t.a. durante 1 h.
- 10 Se repartió la mezcla entre DCM y una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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. Se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento: 58 mg del compuesto 162 (rendimiento del 20% a lo largo de las 2 etapas).
- 15 Los compuestos 1 a 202 en las tablas 1, 2, 3, 4 y 5 enumeran los compuestos que se prepararon por analogía a uno de los ejemplos anteriores. En caso de que no se indique forma de sal, se obtuvo el compuesto como una base libre. "Pr." se refiere al número de ejemplo según cuyo protocolo se sintetizó el compuesto. "N.º comp." significa el número de compuesto. "Bx" se refiere al procedimiento experimental general 1 en el que se usaron *tert*-butóxido de sodio, tolueno, BINAP y Pd(OAc)<sub>2</sub>.
- 20 Con el fin de obtener las formas de sal de HCl de los compuestos, pueden usarse procedimientos típicos conocidos por los expertos en la técnica. En un procedimiento típico, por ejemplo, se disolvió el residuo bruto (base libre) en DIPE o Et<sub>2</sub>O y posteriormente se añadió gota a gota una disolución de HCl 6 N en 2-propanol o una disolución de HCl 1 N en Et<sub>2</sub>O. Se agitó la mezcla durante 10 minutos y se retiró el producto por filtración. Se secó la sal de HCl a
- 25 vacío.

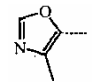

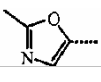

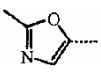

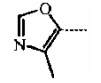

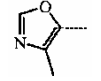

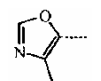

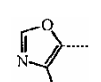

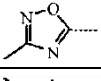

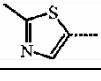
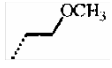
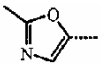

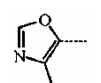

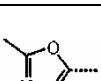

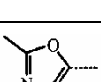

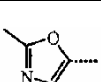

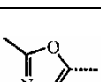

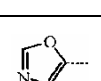

Tabla 1

N.º comp.	Pr.	Het <sup>1</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7</sup>	forma de sal
13	B13		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
9	B9		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
19	B3		CH	CH	CH	H		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	.2 HCl
11	B11		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
20	Bx		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	

ES 2 481 715 T3

21	B3		CH	CH	CH	H		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
22	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
23	B3		CH	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
15	B15		CH	N	CH	H		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
12	B12		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
16	B16		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
24	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
14	B14		COCH <sub>3</sub>	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
25	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	.2 HCl
26	B3		CH	CH	N	H		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
27	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	N	H		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
18	B18		N	CH	CH	H		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
28	B3		CF	CH	CH	H		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
17	B17		CF	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
29	B3		N	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	

ES 2 481 715 T3

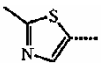
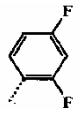
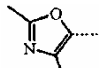

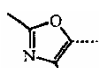


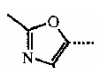


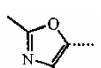


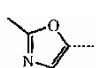

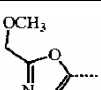


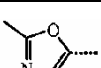

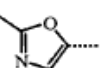

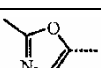
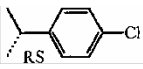
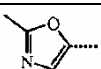
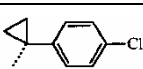
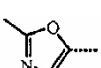


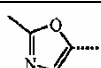

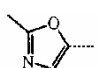

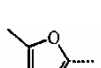

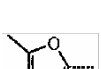


10	B10		CH	N	CH	H		CH <sub>3</sub>	
30	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
31	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
32	Bx		CH	N	CH	H		CH <sub>3</sub>	
33	Bx		CH	N	CH	H		CH <sub>3</sub>	
34	B3		N	CH	CH	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
35	B3		N	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
36	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
37	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H	CH <sub>3</sub>		
53	B3		CH	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
54	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
55	B3		CF	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
56	B3		CH	CH	CH	F		CH <sub>3</sub>	
58	B3		CH	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
59	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
61	B3		N	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	

ES 2 481 715 T3

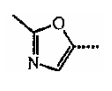

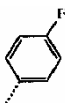
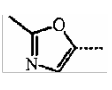
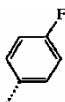
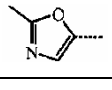

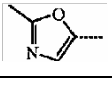
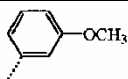
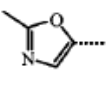
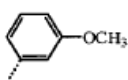
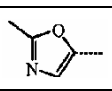

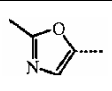

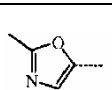
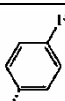
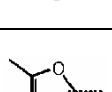
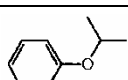
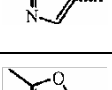
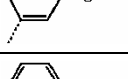
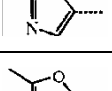

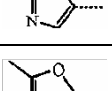
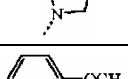
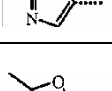
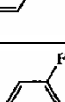
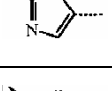
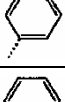
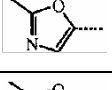

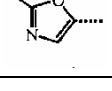
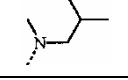
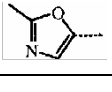
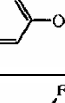
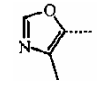

62	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
63	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
64	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
65	B3		CF	CH	CH	H			.HCl
66	B3		CF	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
67	B18		CH	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
68	B18		COCH <sub>3</sub>	N	CH	H		CH <sub>3</sub>	
69	B18		COCH <sub>3</sub>	N	CH	H			
70	B18		N	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	.2HCl
71	B18		CH	N	CH	H		CH <sub>3</sub>	
72	B18		CH	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
73	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
74	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
75	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
76	B18		N	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
77	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H			







































ES 2 481 715 T3

78	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
79	B18		N	CH	CH	F		CH <sub>3</sub>	
80	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H			.HCl
81	B18		CH	CH	CH	H			
82	B18		N	CH	CH	H			
83	B18		CH	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
84	B18		CH	CH	CH	H			
85	B17		N	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
86	B18		N	CH	CH	CN		CH <sub>3</sub>	
87	B18		N	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
88	B18		N	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	.2HCl .H <sub>2</sub> O
89	B18		N	CH	CH	F			.1,7HCl .1,6H <sub>2</sub> O
90	B18		CH	CH	CH	F		CH <sub>3</sub>	
91	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
92	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
93	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H			

ES 2 481 715 T3

94	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	N			CH <sub>3</sub>	
95	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	OCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
96	B18		CH	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
97	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
98	B17		CH	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
99	B18		CH	CH	CH	CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
100	B18		CH	CH	CH	CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
101	B18		N	CH	CH	CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
102	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
103	B18		N	CH	CH	CN		CH <sub>3</sub>	
104	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	F		CH <sub>3</sub>	
105	B18		N	CH	CH	F		CH <sub>3</sub>	
106	B18		N	CH	CH	F		CH <sub>3</sub>	
107	B18		N	CH	CH	F		CH <sub>3</sub>	
108	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	F		CH <sub>3</sub>	.2HCl .H <sub>2</sub> O
109	B17		CF	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
110	B18		N	CH	CH	CN		CH <sub>3</sub>	
111	B17		N	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	

ES 2 481 715 T3

112	B18		N	CH	CH	H			.1,5HCl .2H <sub>2</sub> O
113	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
114	B18		N	CH	CH	F		CH <sub>3</sub>	
115	B18		N	CH	CH	H			
116	B18		N	CH	CH	H			.2HCl
117	B17		N	CH	N	H		CH <sub>3</sub>	
118	B18		N	CH	CH	H			.2HCl
119	B18		N	CH	CH	F		CH <sub>3</sub>	
120	B23		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	
121	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
122	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	CN		CH <sub>3</sub>	
123	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	CN		CH <sub>3</sub>	
124	B18		CH	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
125	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
126	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	CF <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
127	B21		COCH <sub>3</sub>	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	

128	B21		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H			
129	B21		COCH <sub>3</sub>	N	CH	H		CH <sub>3</sub>	
130	B21		COCH <sub>3</sub>	N	CH	H			
131	B21		CH	CH	CH	H			
132	B21		CH	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
133	B21		CF	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
134	B17		N	N	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
135	B18		N	N	CH	H		CH <sub>3</sub>	
136	B21		CF	CH	N	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
137	B21		CF	CH	CH	H			
138	B21		CH	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
139	B21		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	
140	B21		CH	CH	CH	H			
184	B21		CH	CH	CH	H		CH <sub>3</sub>	

Tabla 2

N.º comp.	Pr.	Het <sup>1</sup>	A <sup>1</sup>	Z <sup>1</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	forma de sal
6	B6		COCH <sub>3</sub>	CH	H	CH <sub>3</sub>		
38	A1		COCH <sub>3</sub>	CH	H	H		
39	B3		CH	CH	H	H		.2 HCl
2	B2		COCH <sub>3</sub>	CH	H	CH <sub>3</sub>		
40	B3		CH	CH	H	H		
41	B3		CF	CH	H	H		
42	B3		CH	CH	H	H		
3	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	H	H		
1	B1		COCH <sub>3</sub>	CH	H	H		
43	B3		CH	CH	H	H		
44	B3		N	CH	H	H		
45	B3		N	CH	H	H		
46	B3		CH	CH	H	H		
47	B3		CH	CH	H	H		
48	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	H	H		.HCl

ES 2 481 715 T3

49	Bx		CH	CH	H	CH <sub>3</sub>		
50	B3		CH	CH	H	H		
51	B3		N	CH	H	H		
8	B8		COCH <sub>3</sub>	CH	H	CH <sub>3</sub>		
7	B7		COCH <sub>3</sub>	CH	H	H		
4	B4		COCH <sub>3</sub>	CH	H	CH <sub>3</sub>		
57	B24		CH	N	H	H		
60	B25		CH	N	Br	H		
52	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	H	H		
5	B5		COCH <sub>3</sub>	CH	H	CH <sub>3</sub>		
141	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	.2 HCl
142	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
143	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CF <sub>3</sub>	H	(C=O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
144	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
145	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CN	H	CH <sub>3</sub>	
146	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CN	H		
147	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	F	H		.HCl .H <sub>2</sub> O
148	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CF <sub>3</sub>	H		

ES 2 481 715 T3

149	B23		COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	H		.HCl
150	B23		COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H		
151	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CN	H		
202	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CN	H		.2 HCl
152	B3		CH	CH	H	CH <sub>3</sub>		
153	B3		COCH <sub>3</sub>	N		H	CH <sub>3</sub>	
154	B3		N	CH	H	H		
155	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	H	H		.2HCl
156	B27a		COCH <sub>3</sub>	CH		H		.HCl
157	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	F	H		.HCl
158	B3		COCH <sub>3</sub>	N	H	H	CH <sub>3</sub>	
159	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	Cl	H		.2HCl
160	B3		N	CH	H	H		
161	B3		N	CH	H	OCH <sub>3</sub>		
162	B27b		COCH <sub>3</sub>	CH		H		
163	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	F	H		
164	B3		N	CH	H	H		.HCl .0,45H <sub>2</sub> O
165	B22		COCH <sub>3</sub>	CH	CF <sub>3</sub>	H	(C=O)CH <sub>3</sub>	

ES 2 481 715 T3

166	B3		CH	CH	H	H		
167	B3		N	CH	H	CH <sub>3</sub>		
168	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		
169	B19		COCH <sub>3</sub>	CH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>		
170	B3		COCH <sub>3</sub>	N	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
171	B3		N	CH	F	H		1,2HCl
172	B3		N	CH	H	H	CH <sub>3</sub>	
173	B3		N	CH	H	CH <sub>3</sub>		
174	B19		COCH <sub>3</sub>	CH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		
175	B26c		CH	CH	H			
176	B3		CH	CH	F	H		
177	B26b		CH	CH	H			
178	B3		CH	CH	F	H		.2 HCl
179	B25		CH	N	Br	H	CH <sub>3</sub>	
180	B3		CH	CH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
181	B3		CF	CH	CF <sub>3</sub>	H	(C=O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
182	B21		CF	CH	H	CH <sub>3</sub>		
183	B21		CH	CH	H	CH <sub>3</sub>		







185	B26a		CH	CH	H	I		
201	B21		COCH <sub>3</sub>	CH	H	CH <sub>3</sub>		

Tabla 3

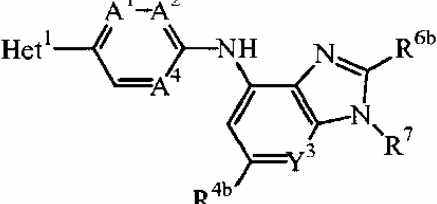
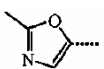

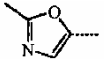

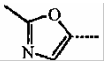

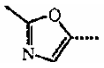


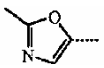


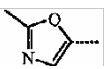


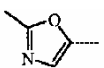

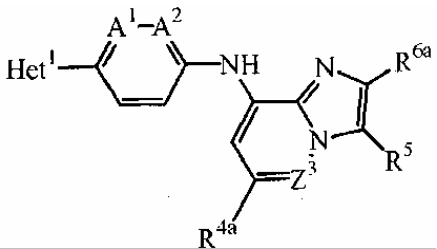


									
N.º comp.	Pr.	Het <sup>1</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	A <sup>4</sup>	R <sup>4b</sup>	Y <sup>3</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7</sup>
187	B17		CF	CH	CH	H	N		CH <sub>3</sub>
188	B20		CH	N	N	H	CH		CH <sub>3</sub>
189	B18		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	CN	N		CH <sub>3</sub>
190	B26c		COCH <sub>3</sub>	CH	CH		N		CH <sub>3</sub>
191	B17		N	CH	CH		N		CH <sub>3</sub>
192	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	CH		N		CH <sub>3</sub>
193	B17		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	CH <sub>3</sub>	N		CH <sub>3</sub>

Tabla 4

								
N.º comp.	Pr.	Het <sup>1</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	R <sup>4a</sup>	Z <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>
194	B21		COCH <sub>3</sub>	N	H	CH	CH <sub>3</sub>	

195	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CF <sub>3</sub>	N	H	CH <sub>3</sub>
196	B3		COCH <sub>3</sub>	CH	CF <sub>3</sub>	N	H	CH <sub>3</sub>
197	B24		N	CH	H	N	H	
198	B3		N	CH	Cl	N	H	

Tabla 5

N.º comp.	Pr.	Het <sup>1</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7</sup>
199	B18		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>
200	B18		N	CH		CH <sub>3</sub>
186	B18		COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>

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 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*

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 fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. 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.

#### 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 C18 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 (acetato de amonio (NH<sub>4</sub>OAc) 25 mM en H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 95/5; fase móvil B: CH<sub>3</sub>CN) 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 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.

#### Método de CL-EM 2

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa (FI) en 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 H<sub>2</sub>O/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.

#### 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 CH<sub>3</sub>CN hasta el 95% de CH<sub>3</sub>CN 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.

#### 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 FI 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 3 fases móviles (fase móvil A: el 95% de NH<sub>4</sub>OAc 25 mM + el 5% de CH<sub>3</sub>CN; fase móvil B: CH<sub>3</sub>CN; 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.

#### 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 H<sub>2</sub>O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H<sub>2</sub>O/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.

#### Método de CL-EM 6

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 3 fases móviles (fase móvil A: el 95% de NH<sub>4</sub>OAc 25 mM + el 5% de CH<sub>3</sub>CN; fase móvil B: CH<sub>3</sub>CN; 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.

Método de CL-EM 7

5 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC de FI en una columna C18 con puente de BEH (1,7  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (NH<sub>4</sub>OAc 25 mM en H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 95/5; fase móvil B: CH<sub>3</sub>CN) 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  $\mu$ l.

10 El voltaje de cono era de 30 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

Puntos de fusión

15 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.

Se muestran los resultados de las mediciones analíticas en la tabla 6.

20 Tabla 6: Tiempo de retención (R<sub>t</sub>) en min, pico de [M+H]<sup>+</sup> (molécula protonada), método de CL-EM y p.f. (punto de fusión en °C). (n.d. significa no determinado).

N.º comp.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º comp.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)
1	1,15	415	1	163,2	4	8,42	457	5	n.d.
2	1,18	441	1	n.d.	5	1,26	471	1	n.d.
3	1,41	415	2	219,1	6	1,16	454	1	n.d.
7	6,09	429	4	n.d.	41	n.d.	n.d.	-	n.d.
8	1,32	425	2	n.d.	42	1,42	385	2	181,8
9	1,33	428	2	n.d.	43	1,15	399	1	n.d.
10	5,72	400	4	195,4	44	1,15	400	1	n.d.
11	1,08	431	1	n.d.	45	1,21	400	1	n.d.
12	1,13	429	1	n.d.	46	8,45	399	5	135,3
13	1,27	428	2	157,6	47	9,55	399	5	n.d.
14	7,02	430	5	204,9	48	1,35	429	2	n.d.
15	1,23	428	1	n.d.	49	6,78	415	4	213,0
16	1,15	429	1	189,0	50	9,61	449	5	125,5
17	1,13	418	1	n.d.	51	1,28	450	1	n.d.
18	1,12	428	1	133,4	52	1,27	427	1	n.d.
19	1,54	427	2	n.d.	53	1,09	418	1	171,4
20	3,11	441	3	n.d.	54	1,08	448	1	156,8
21	n.d.	n.d.	-	n.d.	55	1,14	436	1	204,8
22	1,53	511	2	n.d.	56	n.d.	n.d.	-	n.d.
23	1,06	400	1	184,8	57	1,43	400	2	n.d.
24	6,00	443	4	174,1	58	1,15	414	1	230,2
25	1,27	457	1	n.d.	59	1,18	444	1	250,8
26	1,22	428	1	n.d.	60	1,53	478	2	n.d.
27	1,24	458	1	n.d.	61	1,07	412	1	145,1
28	1,46	445	2	n.d.	62	3,73	475	3	n.d.
29	1,00	400	1	n.d.	63	3,26	441	3	n.d.

ES 2 481 715 T3

30	1,31	497	1	201,9	64	2,64	403	3	n.d.
31	1,12	448	1	210,1	65	6,63	445	6	n.d.
32	2,95	416	3	n.d.	66	1,01	378	7	172,5
33	2,90	446	3	n.d.	67	1,09	398	7	195,9
34	1,22	442	1	n.d.	68	1,15	429	7	168,9
35	1,07	400	1	n.d.	69	6,69	457	6	192,8
36	1,1	430	1	n.d.	70	0,96	399	7	n.d.
37	1,01	409	1	n.d.	71	1,06	399	7	113,5
38	1,16	401	1	n.d.	72	1,13	398	7	146,3
39	1,23	381	1	n.d.	73	6,27	429	6	184,1
40	1,20	411	1	n.d.	74	5,87	429	6	153,3
75	0,99	429	7	224,7	109	1,14	430	7	190,4
76	1,07	416	7	147,3	110	1,03	425	7	230,6
77	1,31	473	7	n.d.	111	1,13	431	7	220,2
78	1,15	464	7	122,5	112	1,25	444	7	n.d.
79	1,15	448	7	n.d.	113	1,19	460	7	139,5
80	1,25	471	7	n.d.	114	1,12	434	7	n.d.
81	1,28	441	7	n.d.	115	1,54	450	2	n.d.
82	1,20	442	7	n.d.	116	9,50	450	5	n.d.
83	1,17	413	7	n.d.	117	1,03	417	7	189,2
84	6,45	457	6	172,5	118	1,17	428	7	n.d.
85	0,97	417	7	n.d.	119	1,39	418	2	179,6
86	0,97	425	7	253,6	120	0,79	458	7	n.d.
87	1,14	444	7	n.d.	121	1,18	456	7	176,2
88	1,16	456	7	n.d.	122	1,10	466	7	n.d.
89	1,15	446	7	n.d.	123	1,37	454	2	208,9
90	1,12	392	7	n.d.	124	1,15	399	7	n.d.
91	1,04	432	7	190,7	125	1,16	444	7	211,0
92	0,99	434	7	n.d.	126	1,20	499	7	180,2
93	1,11	447	7	191,6	127	1,30	454	7	201,1
94	1,27	470	7	n.d.	128	1,38	467	7	n.d.
95	1,37	459	2	n.d.	129	1,37	440	7	n.d.
96	1,07	377	7	n.d.	130	1,45	468	7	n.d.
97	1,19	456	7	183,0	131	1,13	437	2	n.d.
98	1,17	426	7	158,8	132	0,90	424	2	240,0
99	1,15	454	7	190,1	133	1,20	427	7	n.d.
100	1,12	457	7	204,6	134	n.d.	n.d.	n.d.	258,8
101	1,13	468	7	173,6	135	0,99	411	7	220,0
102	1,30	484	7	n.d.	136	1,24	442	7	230,5
103	1,27	437	2	n.d.	137	1,31	455	7	n.d.
104	1,14	422	7	n.d.	138	6,58	409	6	168,9

ES 2 481 715 T3

105	1,05	430	7	n.d.	139	1,17	439	7	163,2
106	1,03	418	7	190,2	140	1,31	451	7	n.d.
107	1,06	434	7	118,3	141	6,20	403	6	n.d.
108	6,83	438	6	n.d.	142	1,17	417	7	n.d.
143	n.d.	n.d.	-	201,8	173	6,17	415	6	n.d.
144	0,99	349	7	122,0	174	1,24	473	7	163,5
145	0,93	360	7	186,6	175	1,33	427	7	157,2
146	1,21	454	7	195,2	176	1,28	417	7	n.d.
147	1,27	447	7	n.d.	177	1,36	425	7	n.d.
148	0,91	202	2	n.d.	178	6,64	365	6	n.d.
149	6,68	443	6	n.d.	179	1,39	385	2	200,1
150	0,93	458	7	n.d.	180	1,15	347	7	n.d.
151	6,27	402	6	n.d.	181	1,02	448	7	n.d.
152	1,21	411	7	123,7	182	1,30	443	7	166,2
153	1,44	376	2	n.d.	183	1,43	425	7	210,8
154	5,20	376	6	n.d.	184	1,14	395	7	230,5
155	5,63	405	6	201,2	185	1,38	511	7	n.d.
156	6,09	419	6	n.d.	186	0,93	430	7	254,2
157	6,45	395	6	n.d.	187	1,05	418	7	179,4
158	0,92	336	7	263,0	188	1,23	401	2	n.d.
159	1,09	439	7	n.d.	189	1,14	455	7	276,3
160	0,82	332	2	n.d.	190	1,28	472	7	191,7
161	n.d.	n.d.	n.d.	176,9	191	1,13	443	7	n.d.
162	n.d.	n.d.	n.d.	157,1	192	1,28	470	7	n.d.
163	1,01	423	7	155,2	193	1,34	444	2	n.d.
164	5,41	390	6	n.d.	194	1,44	456	7	175,2
165	n.d.	n.d.	-	183,6	195	1,16	404	7	168,9
166	0,96	331	2	n.d.	196	1,12	404	7	171,5
167	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	197	1,14	401	7	n.d.
168	1,22	459	7	170,8	198	1,30	436	7	230,1
169	1,27	537	7	n.d.	199	0,91	430	7	n.d.
170	1,42	404	2	239,8	200	0,82	401	7	217,5
171	1,12	418	7	n.d.	201	6,92	455	6	n.d.
172	0,77	306	7	n.d.	202	6,26	402	6	n.d.

RMN

- 5 Para varios compuestos, se registraron los espectros de  $^1\text{H}$ -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- $d$  o DMSO- $d_6$  como disolventes. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se notifican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.
- 10 Compuesto 1:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,11 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 6,81 (t,  $J=7,1$  Hz, 1 H), 7,03 - 7,13 (m, 2 H), 7,18 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,28 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 7,30 (t,  $J=8,7$  Hz, 2 H), 8,02 - 8,11 (m, 3 H), 8,27 (s, 1 H),

## ES 2 481 715 T3

8,39 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

5 Compuesto 2:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,11 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 6,88 (t,  $J=7,1$  Hz, 1 H), 6,94 (dt,  $J=5,9, 2,9$  Hz, 1 H), 7,05 - 7,11 (m, 2 H), 7,17 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,27 (d,  $J=8,3$  Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 3 H), 7,90 (d,  $J=6,8$  Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H).

10 Compuesto 3:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,46 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,82 (t,  $J=7,1$  Hz, 1 H), 7,06 (d,  $J=7,5$  Hz, 1 H), 7,09 (dd,  $J=8,5, 2,0$  Hz, 1 H), 7,19 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,30 (t,  $J=8,8$  Hz, 2 H), 7,56 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 8,04 - 8,09 (m, 3 H), 8,39 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H).

15 Compuesto 4:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,64 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 6,87 (t,  $J=7,1$  Hz, 1 H), 6,94 (dt,  $J=6,4, 2,8$  Hz, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 2 H), 7,18 (d,  $J=2,2$  Hz, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 3 H), 7,60 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 7,88 (d,  $J=6,7$  Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H).

20 Compuesto 5:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,22 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 6,87 (t,  $J=7,1$  Hz, 1 H), 6,94 (dt,  $J=5,9, 3,0$  Hz, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 2 H), 7,16 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,20 (d,  $J=8,3$  Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 3 H), 7,88 (d,  $J=6,8$  Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H).

25 Compuesto 6:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,14 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 6,85 (t,  $J=7,1$  Hz, 1 H), 6,94 (dt,  $J=6,0, 2,9$  Hz, 1 H), 7,00 (d,  $J=7,5$  Hz, 1 H), 7,00 - 7,04 (m, 1 H), 7,12 (d,  $J=2,1$  Hz, 1 H), 7,16 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 3 H), 7,65 (s, 1 H), 7,83 (d,  $J=6,7$  Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).

30 Compuesto 7:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,04 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 6,81 (t,  $J=7,32$  Hz, 1 H) 6,99 - 7,11 (m, 2 H) 7,16 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 7,24 (d,  $J=8,42$  Hz, 1 H) 7,30 (t,  $J=8,78$  Hz, 2 H) 7,99 - 8,15 (m, 3 H) 8,39 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H).

35 Compuesto 8:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,04 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 6,88 (t,  $J=7,1$  Hz, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 2 H), 7,16 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,24 (d,  $J=8,3$  Hz, 1 H), 7,36 (t,  $J=7,4$  Hz, 1 H), 7,49 (t,  $J=7,5$  Hz, 2 H), 7,86 (d,  $J=7,7$  Hz, 2 H), 7,89 (d,  $J=6,7$  Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H).

40 Compuesto 9:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 3,76 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,24 (d,  $J=1,9$  Hz, 1 H), 6,92 (d,  $J=2,1$  Hz, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,17 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 7,22 - 7,32 (m, 4 H), 7,52 (d,  $J=1,9$  Hz, 1 H), 7,75 (dd,  $J=8,5, 5,4$  Hz, 2 H).

45 Compuesto 10:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,35 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 7,21 (dd,  $J=8,1, 1,4$  Hz, 1 H), 7,25 (t,  $J=7,8$  Hz, 1 H), 7,39 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,44 (t,  $J=8,8$  Hz, 2 H), 7,81 (dd,  $J=8,8, 2,5$  Hz, 1 H), 7,94 (dd,  $J=8,6, 5,6$  Hz, 2 H), 8,28 (dd,  $J=7,5, 1,3$  Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,47 (d,  $J=2,5$  Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H).

50 Compuesto 11:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,24 (s, 3 H), 2,76 - 2,90 (m, 2 H), 3,10 - 3,16 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,87 - 6,91 (m, 2 H), 6,97 (dd,  $J=8,3, 2,1$  Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,20 (t,  $J=7,7$  Hz, 1 H), 7,24 (dd,  $J=7,9, 1,5$  Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H).

55 Compuesto 12:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,10 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,95 (dd,  $J=8,4, 2,0$  Hz, 1 H), 7,06 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 4 H), 7,43 (t,  $J=8,7$  Hz, 2 H), 7,92 (dd,  $J=8,4, 5,4$  Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H).

60 Compuesto 13:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 3,84 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 6,89 - 6,93 (m, 2 H), 6,97 (dd,  $J=8,2, 2,1$  Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 4 H), 7,45 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 7,75 (dd,  $J=8,6, 5,3$  Hz, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H).

65 Compuesto 14:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,46 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,18 (d,  $J=5,8$  Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,46 (t,  $J=8,8$  Hz, 2 H), 7,53 (d,  $J=9,0$  Hz, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 4 H), 8,03 (d,  $J=5,8$  Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

70 Compuesto 15:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,59 (d,  $J=6,9$  Hz, 6 H), 2,47 (s, 3 H), 4,58 - 4,69 (m, 1 H), 7,20 (t,  $J=8,1$  Hz, 1 H), 7,35 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,38 (d,  $J=7,9$  Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,43 (t,  $J=8,8$  Hz, 2 H), 7,74 (dd,  $J=8,6, 5,5$  Hz, 2 H), 7,83 (dd,  $J=8,8, 2,5$  Hz, 1 H), 8,24 (d,  $J=8,0$  Hz, 1 H), 8,52 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H), 9,14 (s, 1 H).

75 Compuesto 16:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,45 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,97 (dd,  $J=8,5, 2,0$  Hz, 1 H), 7,07 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 4 H), 7,43 (t,  $J=8,8$  Hz, 2 H), 7,49 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,92 (dd,  $J=8,6, 5,5$  Hz, 2 H), 8,50 (s, 1 H).

80 Compuesto 18:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,66 (d,  $J=6,95$  Hz, 6 H) 2,56 (s, 3 H) 4,73 (spt,  $J=6,92, 6,77$  Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 3 H) 7,22 - 7,28 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,54 (d,  $J=8,78$  Hz, 1 H) 7,62 (dd,  $J=8,60, 5,31$  Hz, 2 H) 7,69 (dd,  $J=8,60, 2,74$  Hz, 1 H) 8,61 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H).

## ES 2 481 715 T3

- 5 Compuesto 25:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,68 (d,  $J=6,95$  Hz, 6 H) 2,47 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,71 - 4,82 (m, 1 H) 6,93 (dd,  $J=8,42$ , 1,83 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H) 7,57 (d,  $J=8,42$  Hz, 1 H) 7,61 (t,  $J=8,96$  Hz, 2 H) 7,67 (t, 1 H) 7,95 (dd,  $J=8,60$ , 5,31 Hz, 2 H) 9,17 (s. a., 1 H).
- 10 Compuesto 38:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,93 (s, 3 H) 6,82 (t,  $J=7,32$  Hz, 1 H) 7,08 (d,  $J=7,68$  Hz, 1 H) 7,11 (dd,  $J=8,42$ , 2,20 Hz, 1 H) 7,21 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,30 (t,  $J=8,78$  Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,63 (d,  $J=8,42$  Hz, 1 H) 8,01 - 8,09 (m, 3 H) 8,36 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H).
- 15 Compuesto 40:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,49 (s, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,72 (dd,  $J=7,32$ , 6,95 Hz, 1 H) 6,85 (dd,  $J=8,42$ , 2,93 Hz, 1 H) 6,94 (d,  $J=6,95$  Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,20 (d,  $J=8,42$  Hz, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, 3 H) 7,51 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H) 7,60 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,71 (dd,  $J=6,59$ , 0,73 Hz, 1 H).
- 20 Compuesto 57:  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,53 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 7,00 - 7,04 (m, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,50 (d,  $J=4,6$  Hz, 1 H), 7,60 (d,  $J=4,6$  Hz, 1 H), 7,62 (d,  $J=8,7$  Hz, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,77 (dd,  $J=8,1$ , 6,0 Hz, 1 H), 7,94 (d,  $J=8,7$  Hz, 2 H), 8,20 (s, 1 H).
- 25 Compuesto 60:  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,52 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 6,99 - 7,05 (m, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,64 (d,  $J=8,5$  Hz, 2 H), 7,74 (d,  $J=7,2$  Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,93 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 8,24 (s, 1 H).
- 30 Compuesto 89:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,64 (d,  $J=6,95$  Hz, 6 H) 2,52 (s, 3 H) 4,72 (spt, 1 H) 7,18 (dd,  $J=11,89$ , 1,65 Hz, 1 H) 7,52 - 7,64 (m, 4 H) 7,73 (d,  $J=8,78$  Hz, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 3 H) 8,60 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H) 9,74 (s. a., 1 H).
- 35 Compuesto 95:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,52 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,39 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 6,87 - 6,93 (m, 2 H) 7,00 (dd,  $J=8,42$ , 2,20 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,66 (d,  $J=8,42$  Hz, 1 H) 7,72 (dd,  $J=8,60$ , 5,31 Hz, 2 H).
- 40 Compuesto 97:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,46 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 7,02 (s, 1 H) 7,11 - 7,17 (m, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,46 - 7,54 (m, 2 H) 7,77 (dd,  $J=8,78$ , 1,83 Hz, 1 H) 8,32 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H).
- 45 Compuesto 99:  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,53 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 7,12 (s. a., 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,36 (d,  $J=8,5$  Hz, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,62 (d,  $J=8,5$  Hz, 2 H), 8,00 (s, 1 H).
- 50 Compuesto 101:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,57 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 7,22 (s, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,61 (d,  $J=8,78$  Hz, 1 H) 7,71 (dd,  $J=8,78$ , 2,93 Hz, 1 H) 7,77 (dd,  $J=8,78$ , 5,12 Hz, 2 H) 8,64 (d,  $J=2,56$  Hz, 1H).
- 55 Compuesto 106:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,57 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 6,65 (dd,  $J=8,78$ , 1,83 Hz, 1 H) 6,90 (dd,  $J=12,08$ , 2,20 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,25 (t,  $J=8,23$  Hz, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 7,58 (d,  $J=8,78$  Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 3 H) 8,60 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H).
- 60 Compuesto 127:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,49 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 7,00 (s, 1 H) 7,31 (d,  $J=8,48$  Hz, 1 H) 7,34 (dd,  $J=5,05$ , 1,41 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,43 (t,  $J=8,88$  Hz, 2 H) 7,79 (dd,  $J=8,48$ , 2,02 Hz, 1 H) 7,94 (dd,  $J=8,88$ , 5,65 Hz, 2 H) 8,29 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,39 (d,  $J=5,25$  Hz, 1 H) 9,19 (s, 1 H).
- 65 Compuesto 129:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,60 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,10 (s, 3 H) 6,65 (d,  $J=8,05$  Hz, 1 H) 7,02 (d,  $J=8,05$  Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 7,62 (d,  $J=8,42$  Hz, 1 H) 7,76 (dd,  $J=8,60$ , 5,31 Hz, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,25 (d,  $J=7,68$  Hz, 1 H) 8,48 (d,  $J=5,12$  Hz, 1 H).
- 70 Compuesto 139:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 6,98 (dd,  $J=8,42$ , 2,20 Hz, 1 H) 7,08 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,12 - 7,34 (m, 5 H) 7,37 (s, 1 H) 7,44 (t,  $J=8,78$  Hz, 2 H) 7,93 (dd,  $J=8,78$ , 5,49 Hz, 2 H) 8,38 (d,  $J=5,12$  Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H).
- 75 Compuesto 157:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,96 (d,  $J=6,59$  Hz, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,13 - 2,22 (m, 1 H) 2,73 (d,  $J=6,95$  Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 7,05 (dd,  $J=8,42$ , 1,83 Hz, 1 H) 7,09 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 7,38 (d,  $J=8,42$  Hz, 1H) 7,55 (d,  $J=10,98$  Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,56 (s. a., 1 H) 9,73 (s. a., 1 H).
- 80 Compuesto 167:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,30 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 6,91 (t,  $J=6,95$  Hz, 1 H) 7,03 (d,  $J=7,32$  Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,54 (d,  $J=7,32$  Hz, 1 H) 7,60 (d,  $J=8,78$  Hz, 1 H) 7,68 (t,  $J=7,68$  Hz, 1 H) 7,76 (t,  $J=7,68$  Hz, 1 H) 7,81 (dd,  $J=8,78$ , 2,56 Hz, 1 H) 7,85 - 7,93 (m, 2 H) 8,65 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H) 8,77 (s, 1H).
- 85 Compuesto 173:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,44 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 6,82 (t,  $J=7,14$  Hz, 1 H)



6,95 (d,  $J=6,95$  Hz, 1 H) 7,31 - 7,42 (m, 3 H) 7,44 (s, 1 H) 7,48 - 7,62 (m, 4 H) 7,69 (dd,  $J=8,42, 2,56$  Hz, 1H) 8,64 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H).

5 Compuesto 186:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,52 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 6,90 (s, 1 H) 6,92 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,98 (dd,  $J=8,42, 2,20$  Hz, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 3 H) 7,68 (d,  $J=8,42$  Hz, 1 H) 7,79 (dd,  $J=8,23, 5,31$  Hz, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H).

10 Compuesto 187:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,49 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,10 (d,  $J=5,6$  Hz, 1 H), 7,26 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 2 H), 7,44 (t,  $J=8,8$  Hz, 2 H), 7,66 (t,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,98 (dd,  $J=8,7, 5,5$  Hz, 2 H), 8,15 (d,  $J=5,5$  Hz, 1 H), 9,48 (s, 1H).

15 Compuesto 190:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,35 (d,  $J=6,95$  Hz, 6 H) 2,53 (s, 3 H) 3,10 (spt,  $J=6,95$  Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 6,96 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 7,00 (dd,  $J=8,05, 1,83$  Hz, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,25 (t,  $J=8,60$  Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,05$  Hz, 1 H) 7,78 (dd,  $J=8,60, 5,31$  Hz, 2 H).

Compuesto 191:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,34 (d,  $J=6,95$  Hz, 6 H) 2,58 (s, 3 H) 3,09 (spt,  $J=6,95$  Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 6,93 (s, 1 H) 7,25 (t,  $J=8,42$  Hz, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,63 (d,  $J=8,42$  Hz, 1 H) 7,70 (dd,  $J=8,42, 2,56$  Hz, 1 H) 7,78 (dd,  $J=8,42, 5,85$  Hz, 2 H) 8,70 (d,  $J=2,56$  Hz, 1 H).

20 Compuesto 194:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,44 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 6,61 (d,  $J=8,05$  Hz, 1 H) 6,90 (t,  $J=7,14$  Hz, 1 H) 7,32 - 7,43 (m, 4 H) 7,50 - 7,61 (m, 3 H) 7,63 (d,  $J=8,05$  Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,23 (d,  $J=6,95$  Hz, 1 H) 8,49 (d,  $J=5,49$  Hz, 1 H).

25 Compuesto 195:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,47 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 6,79 (s, 1 H), 7,15 (dd,  $J=8,3, 2,0$  Hz, 1 H), 7,24 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,71 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

### Farmacología

30 A) Examen de los compuestos de la invención para determinar la actividad moduladora de  $\gamma$ -secretasa

#### A1) Método 1

35 Se llevó a cabo el examen usando células SKNBE2 que llevaban la APP 695 - 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

40 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 $\beta$ 42 y A $\beta$  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.

45 Para cuantificar la cantidad de A $\beta$ 42 en el sobrenadante celular, se usaron kits de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) disponibles comercialmente (Innotest®  $\beta$ -Amiloid<sub>(1-42)</sub>, Innogenetics N.V., Gante, Bélgica). Se realizó el ELISA de A $\beta$ 42 esencialmente según el protocolo del fabricante. En resumen, se prepararon los patrones (diluciones de A $\beta$ 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  $\mu$ l) a la placa recubierta con anticuerpo anti-A $\beta$ 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 $\beta$  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.

60 Para cuantificar la cantidad de A $\beta$  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 $\beta$  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).

- 5 Para obtener los valores notificados en la tabla 7a, 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  $CI_{50}$ . 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  $CI_{50}$  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 $\beta$  se reduce en un 50%).

- 10 Se muestran los valores de  $CI_{50}$  en la tabla 7a:

N.º comp.	$CI_{50}$ de A $\beta$ 42 ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ de A $\beta$ total ( $\mu$ M)	N.º comp.	$CI_{50}$ de A $\beta$ 42 ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ de A $\beta$ total ( $\mu$ M)	N.º comp.	$CI_{50}$ de A $\beta$ 42 ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ de A $\beta$ total ( $\mu$ M)
1	0,203	> 5	5	0,063	> 3	9	0,399	> 3
2	0,022	> 3	6	0,077	> 3	10	0,358	n.d.
3	0,196	> 10	7	0,334	> 10	11	0,072	n.d.
4	0,067	> 3	8	0,275	> 5	12	0,023	> 1
13	0,065	> 3	31	0,076	> 3	44	0,140	> 10
14	0,109	> 3	32	0,235	> 10	45	0,848	> 30
16	0,011	> 3	33	0,102	> 10	47	0,486	> 3
19	0,049	> 3	34	0,016	> 3	49	0,021	> 3
20	0,013	> 1	35	0,090	> 3	50	0,038	> 3
22	0,123	> 3	36	0,328	> 3			
23	0,417	> 3	38	0,562	> 10			
24	0,056	> 3	39	0,053	> 3			
25	0,024	> 3	40	0,011	> 3			
29	0,029	> 3	42	0,096	> 3			

- 15 Para obtener los valores notificados en la tabla 7b, se calcularon los datos como el porcentaje de la cantidad máxima de beta amiloide 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  $CI_{50}$ . Los valores notificados en la tabla 7b son valores de  $CI_{50}$  en promedio.

- 20 Se muestran los valores de  $CI_{50}$  en la tabla 7b (n.d. significa no determinado):

N.º comp.	$CI_{50}$ de A $\beta$ 42 ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ de A $\beta$ total ( $\mu$ M)	N.º comp.	$CI_{50}$ de A $\beta$ 42 ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ de A $\beta$ total ( $\mu$ M)	N.º comp.	$CI_{50}$ de A $\beta$ 42 ( $\mu$ M)	$CI_{50}$ de A $\beta$ total ( $\mu$ M)
66	> 3	n.d.	17	> 10	> 3	49	0,020	> 3
179	> 3	> 3	106	0,010	> 1	50	0,020	> 3
180	> 3	> 3	174	0,010	> 3	121	0,020	> 3
181	> 3	> 3	63	0,011	> 3	171	0,020	> 3
55	3,02	> 10	40	0,012	> 3	12	0,021	> 3
190	0,005	> 3	192	0,013	> 3	97	0,021	> 3
105	0,007	> 3	20	0,017	> 1	167	0,021	> 3
16	0,009	> 3	107	0,018	> 3	25	0,023	> 3
21	0,009	> 3	86	0,019	> 3	95	0,023	> 3
62	0,009	> 3	193	0,019	> 3	152	0,023	> 3
173	0,009	> 3	2	0,020	> 3	102	0,024	> 3

ES 2 481 715 T3

119	0,025	> 3	114	0,072	> 3	43	0,182	> 10
162	0,025	> 10	70	0,076	> 3	76	0,182	> 3
123	0,026	> 1	5	0,078	> 3	195	0,195	> 10
19	0,028	> 3	31	0,078	> 3	1	0,200	> 5
29	0,028	> 3	157	0,081	> 10	36	0,204	> 3
79	0,028	> 3	65	0,083	> 3	126	0,214	n.d.
112	0,028	> 1	94	0,083	> 3	9	0,240	> 3
56	0,030	> 3	110	0,083	> 3	58	0,240	> 10
125	0,033	n.d.	118	0,083	> 3	199	0,240	> 30
175	0,033	> 3	147	0,085	n.d.	163	0,245	> 10
18	0,035	> 3	178	0,085	> 3	87	0,251	> 10
30	0,035	> 10	35	0,089	n.d.	141	0,251	> 10
103	0,036	> 3	15	0,100	> 3	148	0,251	> 10
82	0,037	> 3	6	0,102	> 3	78	0,275	> 3
122	0,038	> 3	14	0,105	> 3	8	0,282	> 5
176	0,041	> 3	177	0,105	> 3	32	0,282	> 10
77	0,043	> 3	28	0,110	> 3	165	0,288	> 30
169	0,045	> 3	34	0,110	> 3	200	0,295	> 3
149	0,047	> 3	46	0,110	> 3	7	0,302	> 10
39	0,051	> 3	22	0,115	> 3	120	0,324	> 3
124	0,051	> 3	42	0,123	> 3	111	0,339	> 10
24	0,055	> 3	41	0,126	> 3	10	0,355	n.d.
83	0,059	> 3	48	0,132	> 10	146	0,355	> 30
4	0,063	> 3	108	0,132	> 10	37	0,380	> 3
13	0,063	> 3	202	0,135	> 3	155	0,389	14,79
67	0,065	> 3	44	0,138	> 10	23	0,398	> 3
85	0,066	> 3	160	0,138	> 3	150	0,437	8,13
88	0,066	> 10	33	0,141	> 10	47	0,447	> 3
64	0,068	> 3	109	0,145	2,82	142	0,468	> 10
11	0,071	n.d.	186	0,162	> 10	144	0,468	13,80
98	0,071	> 3	52	0,166	> 3	54	0,490	> 10
51	0,072	> 3	145	0,166	n.d.	38	0,550	> 10
59	0,072	> 3	3	0,178	> 10	27	0,676	> 3
196	0,676	> 3	90	1,096	> 3	154	2,042	> 3
117	0,724	> 10	75	1,148	> 3	172	2,089	> 3
166	0,741	> 3	153	1,318	> 3	99	2,188	n.d.
45	0,813	> 30	164	1,413	9,33	100	2,239	25,12
26	0,871	> 30	91	1,445	66,07	92	2,570	> 3
72	0,955	> 3	93	1,862	n.d.	60	3,020	> 3
61	1,071	> 3	53	1,905	> 10	170	3,548	n.d.
57	1,072	> 10	71	1,950	> 3	143	9,772	> 30

A2) Método 2

- 5 Se llevó a cabo el examen usando células SKNBE2 que llevaban la APP 695 – 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 estreptomycinina 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 10<sup>4</sup> 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 estreptomycinina 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 CO<sub>2</sub>. Al día siguiente 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 unido a perlasceptoras. 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 perlasceptoras, dando como resultado emisión de luz. Para cuantificar la cantidad de Aβ42 en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal 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.
- 20 Para obtener los valores notificados en la tabla 7c, se calcularon los datos como el porcentaje de la cantidad máxima de beta amiloide 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 CI<sub>50</sub>.
- 25 Se muestran los valores de CI<sub>50</sub> en la tabla 7c:
- 30
- 35

N.º comp.	CI <sub>50</sub> de Aβ42 (µM)	CI <sub>50</sub> de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI <sub>50</sub> de Aβ42 (µM)	CI <sub>50</sub> de Aβ total (µM)	N.º comp.	CI <sub>50</sub> de Aβ42 (µM)	CI <sub>50</sub> de Aβ total (µM)
10	1,738	> 10	85	0,363	> 10	129	0,017	5,25
11	0,363	> 10	86	0,052	> 10	130	0,030	> 10
12	0,035	7,76	87	0,288	9,12	131	0,028	> 10
16	0,016	8,71	88	0,058	8,91	132	0,123	6,31
17	0,166	> 10	89	0,019	9,77	133	0,191	> 10
18	0,020	6,46	93	2,754	> 10	135	0,347	> 10
26	0,191	> 10	96	0,245	> 10	136	0,112	> 10
35	0,214	> 10	99	7,943	> 10	137	0,117	> 10
49	0,040	> 10	101	0,046	> 10	138	0,049	7,08
50	0,072	> 10	104	0,501	> 10	139	0,060	6,61
65	0,117	> 10	105	0,014	> 10	140	0,759	> 10
66	> 10	> 10	106	0,024	> 10	145	1,047	6,31
68	0,018	> 10	107	0,025	> 10	147	0,468	n.d.
69	0,022	> 10	111	0,204	> 10	156	0,042	8,91
73	0,141	5,62	113	0,066	4,90	158	1,862	> 10
74	7,413	4,47	116	0,072	> 10	159	0,269	> 10

79	0,076	> 10	119	0,043	> 10	161	0,155	> 10
80	0,049	> 10	125	0,195	> 10	162	0,032	> 10
81	0,095	> 10	126	0,741	n.d.	163	0,158	> 10
82	0,049	> 10	127	0,044	3,63	164	1,318	6,76
84	0,112	> 10	128	0,039	9,12	167	0,018	> 10
168	0,51	> 10	183	0,083	8,71	194	0,017	~6,76
170	7,413	> 10	186	0,041	> 10	195	0,282	> 10
171	0,038	> 10	187	0,062	> 10	197	0,550	> 10
172	0,661	> 10	188	> 10	> 10	198	1,175	6,76
173	0,007	> 10	189	2,399	> 10	201	0,045	> 10
174	0,022	> 10	190	0,010	> 10	202	0,245	8,51
182	0,162	7,76	191	0,017	> 10			

B) Demostración de la eficacia *in vivo*

- 5 Pueden usarse agentes que reducen A $\beta$ 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 $\beta$  de una manera similar a la observada en seres humanos aquejados de EA.
- 10 Pueden administrarse agentes que reducen A $\beta$ 42 de cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes que reducen A $\beta$ 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 $\beta$ 42 a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de A $\beta$ 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 $\beta$ 42 reduciría los niveles de A $\beta$ 42 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo ratones o ratas. Alternativamente, pueden usarse ratones Tg2576 de 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.*, 20 1999 J. Biol. Chem. 274, 6483). Ratones transgénicos jóvenes tienen altos niveles de A $\beta$  en el cerebro pero no deposición de A $\beta$  detectable. A aproximadamente 6-8 meses de edad, los ratones transgénicos comienzan a presentar acumulación espontánea, progresiva de  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) 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 25 agente que reduce A $\beta$ 42 y se compararon los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de A $\beta$ 42 soluble y A $\beta$  total mediante técnicas convencionales, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de tratamiento variaron desde horas hasta días y se ajustaron basándose en los resultados de la reducción de A $\beta$ 42 una vez que pudo establecerse un transcurso de tiempo del comienzo del efecto.
- 30 Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de A $\beta$ 42 *in vivo* pero es sólo una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de A $\beta$  detectable. Por ejemplo, se formularon compuestos que reducen A $\beta$ 42 en un 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de  $\beta$ -ciclodextrina) en agua o hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina al 20%. Se administraron los agentes que reducen A $\beta$ 42 como una única dosis oral o por cualquier vía de 35 administración aceptable a animales en ayuno durante la noche. Tras cuatro h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A $\beta$ 42.
- 40 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 fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en nieve carbónica y se almacenó a -80°C hasta su homogeneización para los ensayos bioquímicos.
- 45 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 homogeneizados 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 $\beta$  total.
- 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 $\beta$ . 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 preconditionaron las columnas con 1 ml de MeOH al 100%, antes del equilibrado con 1 ml de H<sub>2</sub>O. 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 $\beta$  de las columnas y al interior de tubos de vidrio de 100 x 30 mm, con una disolución de MeOH al 90% con NH<sub>4</sub>OH 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 $\beta$  concentrado en medio libre de suero de uso general UltraCULTURE (Cambrex Corp., Walkersville, MD) más inhibidores de proteasas añadidos según la recomendación del fabricante.

Para cuantificar la cantidad de A $\beta$ 42 en la fracción soluble de los homogeneizados cerebrales, se usaron kits de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) disponibles comercialmente (por ejemplo Innostest®  $\beta$ -Amiloid<sub>(1-42)</sub>, Innogenetics N.V., Gante, Bélgica). Se realizó el ELISA de A $\beta$ 42 usando la placa proporcionada con el kit sólo. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de A $\beta$ 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  $\mu$ l) a la placa recubierta con el anticuerpo anti-A $\beta$ 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 $\beta$  selectivo (anticuerpo de detección biotinilado, por ejemplo, 4G8 biotinilado (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 / emisión 420). Para cuantificar la cantidad de A $\beta$  total en la fracción soluble de los homogeneizados cerebrales, se añadieron las muestras y los patrones a una placa recubierta con JRF/rA $\beta$ /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 $\beta$ 42.

En este modelo, sería ventajoso al menos un 20% de reducción de A $\beta$ 42 en comparación con animales no tratados.

Los resultados se muestran en la tabla 8:

N.º comp.	A $\beta$ 42 (% del cont.) _Media	A $\beta$ total (% del cont.) _Media
195	89	99
2	95	104
104	110	97
186	52	82
97	71	102
157	77	100
95	47	88
10	106	109
11	91	99
12	56	101
13	87	105
14	78	91

16	58	95
17	106	109
18	54	94
25	76	96
30	96	92
31	91	102
40	77	102
41	93	87
101	77	92
170	99	99
105	104	96
181	104	105
141	87	89
63	56	90
59	97	95
58	89	105
54	101	104

C) Efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo de  $\gamma$ -secretasa

*Ensayo de Notch libre de células*

5 El dominio transmembrana de Notch se escinde mediante 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  $\gamma$ -secretasa.

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

15 Un ensayo de Notch libre de células típico consistió en el sustrato de Notch 0,3 - 0,5  $\mu$ M, una preparación enriquecida de gamma-secretasa y 1  $\mu$ M de un compuesto de prueba (los compuestos 16, 18 y 106 de la presente invención). Los controles incluyeron un inhibidor de gamma-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 pretrató el sustrato de Notch recombinante con DTT 17  $\mu$ 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). Fue suficiente una incubación de seis horas para producir la cantidad máxima de NICD y el producto escindido permaneció 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 mediante sonda las inmunotransferencias con un anticuerpo M2 anti-Flag, seguido por anticuerpo secundario marcado con colorantes infrarrojos LI-COR, y se analizaron con el sistema de obtención de imágenes por infrarrojos Odyssey (LI-COR® Biosciences).

30 En el ensayo de Notch libre de células, ningún compuesto de prueba (los compuestos 16, 18 y 106 de la presente invención) inhibió la escisión de C99 por gamma-secretasa, mientras que se bloqueó la producción de NICD por GSI de control (DAPT o Semagacestat). Por tanto, se demostró que los compuestos 16, 18 y 106 de la presente invención no mostraban un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo de  $\gamma$ -secretasa (producción de NICD).

35

*Ensayo de Notch basado en células*

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

10 Se sembraron células N2-CHO a  $1 \times 10^5$ /pocillo en placas de 24 pocillos el día antes de la transfección. El segundo día, se transfectaron doblemente las células con 3  $\mu\text{g}$ /pocillo de pTP1-Luc (que expresa la luciferasa de luciérnaga) y 0,3 ng/pocillo de pCMV-RLuc (que expresa la luciferasa de *Renilla*). Tras una incubación de 6 h, se lavaron las células N2-CHO transfectadas y se añadieron células DL-CHO ( $2 \times 10^5$  células/pocillo).

15 Se premezclaron los compuestos con suspensión de células DL-CHO en una curva de cinco puntos. Normalmente, el tratamiento con compuestos se llevó a cabo por duplicado con una dilución en serie 1:10 (3  $\mu\text{M}$  - 0,3 nM) en DMSO. La concentración final de DMSO en un cultivo dado fue del 1%. Los controles incluyeron células no transfectadas y células transfectadas tratadas con un GSI o DMSO únicamente. Los ensayos de luciferasa se realizaron tras un cocultivo de 16 h y tratamiento con compuestos.

20 El ensayo de luciferasa se llevó a cabo según las instrucciones del fabricante. En resumen, se lavaron las células con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se lisaron con tampón de lisis Passive (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 de luciferasa de luciérnaga leyendo la señal de luminiscencia en el lector multidetector EnVision 2101.  
25 Entonces se añadió el reactivo Dual-Glo Stop & Glo a cada pocillo y se midió la señal de luciferasa de *Renilla*.

Los resultados del ensayo de Notch basado en células estuvieron de acuerdo con los del ensayo de NICD libre de células. Partiendo de la base de las lecturas del ensayo de luciferasa, los valores promedio de  $\text{CI}_{50}$  de DAPT y Semagacestat a partir del ensayo de Notch basado en células fueron de 45 nM y 40 nM, respectivamente, mientras que se encontró que el compuesto 18 de la presente invención no era inhibidor.

#### D) Ejemplos de composición

35 “Principio activo (p.a.)” 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

#### 40 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

#### 2. *Suspensión*

45 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 sódica, 1 mg de benzoato de sodio; 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

#### 50 3. *Composición inyectable*

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

#### 55 4. *Pomada*

Principio activo	de 5 a 1000 mg
------------------	----------------



## ES 2 481 715 T3

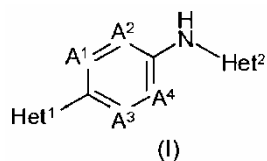
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

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.

- 5 No ha de considerarse que variaciones razonables se aparten del alcance de la invención. Resultará obvio que los expertos en la técnica pueden variar la invención así descrita de muchas maneras.

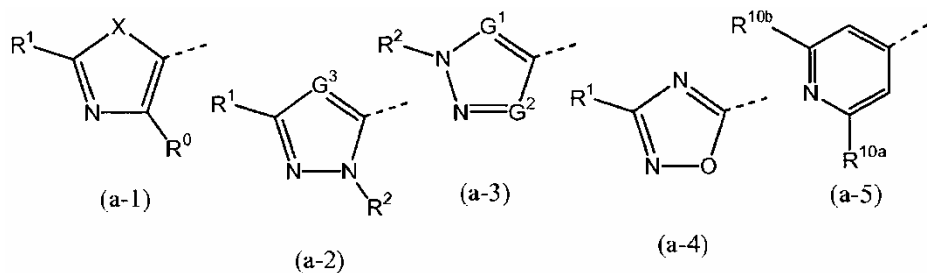
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

10 Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros o 6 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-5)



R<sup>0</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquiloxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

X es O o S;

20 G<sup>1</sup> es CH o N;

G<sup>2</sup> es CH, N o C sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 siempre que G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> no sean simultáneamente N;

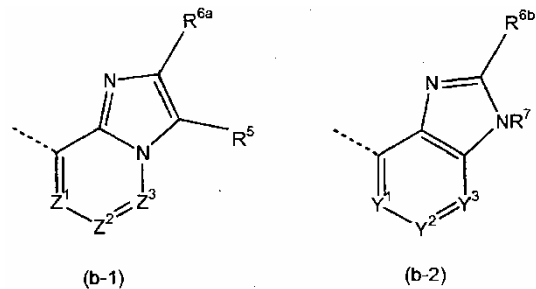
G<sup>3</sup> es CH o N;

30 R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH, CF o N; siempre que como máximo dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sean N;

35 Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2):



40 Z<sup>1</sup> es CH o N;

Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup> o N;

$Z^3$  es CH o N; siempre que como máximo uno de  $Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  sea N;

$Y^1$  es CH o N;

5  $Y^2$  es  $CR^{4b}$  o N;

$Y^3$  es CH o N; siempre que como máximo uno de  $Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  sea N;

10  $R^{4a}$  es H; halo; alquioxilo  $C_{1-4}$ ; ciano; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; alquilcarbonilo  $C_{1-4}$ ; alquioxycarbonilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y amino;

15  $R^{4b}$  es H; halo; alquioxilo  $C_{1-4}$ ; ciano; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y amino;

$R^5$  es H; halo; ciano; alquioxilo  $C_{1-4}$ ; alqueno  $C_{2-6}$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquioxilo  $C_{1-4}$  y halo;

20  $R^{6a}$  es alquilo  $C_{2-6}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo  $C_{1-6}$ , tetrahidropirano, cicloalquioxilo  $C_{3-7}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; alquilcarbonilo  $C_{1-4}$ ; tetrahidropirano; Ar;  $R^8R^9$ -carbonilo; o  $CH_2$ -O-Ar;

25  $R^{6b}$  es alquilo  $C_{2-6}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo  $C_{1-6}$ , tetrahidropirano, cicloalquioxilo  $C_{3-7}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$  sustituido con uno o más sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo;  $NR^8R^9$ ; tetrahidropirano; O-Ar; alquioxilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ; Ar;  $CH_2$ -O-Ar; S-Ar;  $NCH_3$ -Ar; o NH-Ar;

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

35 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^8R^9$ , morfolinilo, alquilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo  $C_{1-4}$ , ciano, alquilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; oxazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo  $C_{1-4}$ ; o tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

40 cada  $R^8$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

cada  $R^9$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

45  $R^7$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquioxilo  $C_{1-4}$ ;

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

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

Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);

55  $R^0$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^2$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

60 X es O o S;

$G^1$  es CH o N;  $G^2$  es CH, N o C sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;

siempre que  $G^1$  y  $G^2$  no sean simultáneamente N;

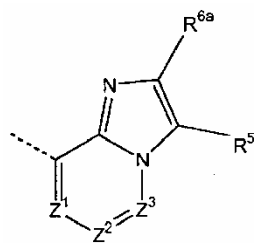
65  $G^3$  es CH o N;

A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

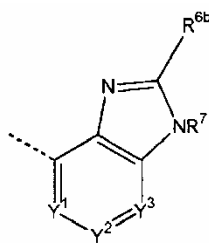
A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH, CF o N; siempre que como máximo dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sean N;

5

Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2):



(b-1)



(b-2)

;

10 Z<sup>1</sup> es CH o N; Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup>; Z<sup>3</sup> es CH;

Y<sup>1</sup> es CH o N; Y<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup>; Y<sup>3</sup> es CH;

R<sup>4a</sup> es H; halo; alquioxilo C<sub>1-4</sub>; ciano; o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

15

R<sup>4b</sup> es H; halo; alquioxilo C<sub>1-4</sub>; ciano; o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R<sup>5</sup> es H; halo; ciano; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquioxilo C<sub>1-4</sub> y halo;

20

R<sup>6a</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidropiranilo, cicloalquioxilo C<sub>3-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; tetrahidropiranilo; Ar; o CH<sub>2</sub>-O-Ar;

25 R<sup>6b</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, Ar, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidropiranilo, cicloalquioxilo C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; tetrahidropiranilo; O-Ar; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; Ar; CH<sub>2</sub>-O-Ar; S-Ar; NCH<sub>3</sub>-Ar o NH-Ar;

30 en los que cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, halo y alquiloicarbonilo C<sub>1-4</sub>;

35 en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

40 cada R<sup>8</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>9</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

45 R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, fenilo y alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

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

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

50

A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sean N;

55 Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup>;

R<sup>4a</sup> es H; halo; ciano; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>; alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y amino;

5 R<sup>5</sup> es H; halo; alquilo xilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo xilo C<sub>1-4</sub>;

10 R<sup>6a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar, alquilo xilo C<sub>1-6</sub> y tetrahidropirano; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>; tetrahidropirano; Ar; o R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-carbonilo;

15 R<sup>6b</sup> es alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar, alquilo xilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidropirano y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; pirrolidinilo no sustituido; NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; tetrahidropirano; Ar; o CH<sub>2</sub>-O-Ar; cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo xilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; oxazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>; o tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

20 cada R<sup>8</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>9</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo xilo C<sub>1-4</sub>;

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

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

Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);

R<sup>0</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

X es O o S;

40 G<sup>1</sup> es CH;

G<sup>2</sup> es CH o C sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

45 G<sup>3</sup> es CH;

A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquilo xilo C<sub>1-4</sub>;

50 A<sup>2</sup> es CH o N;

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son CH;

Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2); en la que Z<sup>1</sup> es CH o N; Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup>; Z<sup>3</sup> es CH; Y<sup>1</sup> es CH o N; Y<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup>; Y<sup>3</sup> es CH;

55 R<sup>4a</sup> es H o halo;

R<sup>4b</sup> es H, halo, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

60 R<sup>5</sup> es H, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6a</sup> es Ar; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un Ar;

65 R<sup>6b</sup> es Ar; alquilo C<sub>2-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Ar; o CH<sub>2</sub>-O-Ar;

en los que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo;

5 R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

10

Het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático de 5 miembros o 6 miembros, que tiene la fórmula (a-1) o (a-5);

R<sup>0</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

X es O;

R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

20

A<sup>1</sup> es CR<sup>3</sup> o N; en el que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son CH;

25 Het<sup>2</sup> es un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros, que tiene la fórmula (b-1) o (b-2);

Z<sup>1</sup> y Z<sup>3</sup> son CH;

Z<sup>2</sup> es CR<sup>4a</sup>; R<sup>4a</sup> es H o halo; en particular halo; más en particular fluoro;

30

Y<sup>1</sup> e Y<sup>3</sup> son CH;

Y<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup>; R<sup>4b</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>; en particular H o metoxilo;

35 R<sup>5</sup> es H o metilo;

R<sup>6a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6b</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

40

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

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

45 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que Het<sup>1</sup> tiene la fórmula (a-1).

7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que Het<sup>2</sup> tiene la fórmula (b-2).

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

50

2-((4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-N-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1H-bencimidazol-4-amina,

6-fluoro-N-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(2-metilpropil)-imidazo[1,2-a]piridin-8-amina.HCl,

55

2-((4-fluorofenil)-6-metoxi-N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina,

2-((4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-1-metil-1H-bencimidazol-4-amina, o

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

60

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-N-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-1H-bencimidazol-4-amina.

65

10. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 5 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como medicamento.
- 10 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.
13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.
- 15 14. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad gamma-secretasa.